

**Epidémiologie et recherche sur la tuberculose au Mali: Etat des lieux**  
**Epidemiology and Research on Tuberculosis in Mali: Current Status**

Seydou Diabaté<sup>1</sup>, Bocar Baya<sup>1</sup>, Moumine Sanogo<sup>1</sup>, Bassirou Diarra<sup>1</sup>, Yacouba Toloba<sup>3</sup>, Gaoussou Berthé<sup>3</sup>, Ousmane M'Baye<sup>1,3</sup>, Sady Tounkara<sup>1</sup>, Antieme Coumbo Georges Togo<sup>1</sup>, Hamadoun Kassambara<sup>1</sup>, Sophia Siddiqui<sup>2</sup>, Michael Polis<sup>2</sup>, Kassim Traoré<sup>4</sup>, Sounkalo Dao<sup>1,5</sup>, Mamoudou Maiga<sup>1,2</sup> et Souleymane Diallo<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Centre de Recherche et de Formation sur le VIH/Tuberculose (SEREFO); <sup>2</sup>National Institutes of Health (NIH); <sup>3</sup>Service de Pneumo-phtisiologie, CHU du Point-G; <sup>4</sup>Programme National de Lutte contre la Tuberculose du Mali (PNLT); <sup>5</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU du Point-G.

**Correspondance:** Professeur Souleymane Diallo, Chef du service de Pneumo- phtisiologie du CHU du Point-G de Bamako, Directeur du Laboratoire SEREFO VIH/TB, ICER-Mali, USTTB  
BP: 1805, Bamako, Mali; Email: [solo@icermali.org](mailto:solo@icermali.org), Tel: +223-2022-6786

**Résumé**

La tuberculose reste un problème de santé publique au Mali malgré les bons scores enregistrés ces dernières années aussi bien dans la lutte que dans la recherche contre la maladie. Le nombre de cas est resté globalement stable au cours des dernières années, mais l'augmentation des cas de résistances attire de plus en plus l'attention et demande une réponse plus rigoureuse de la part des décideurs. Les recherches menées ont permis d'identifier les souches tuberculeuses circulantes au Mali, les profils de résistances et les mycobactérioses atypiques qui posent un problème de diagnostic différentiel avec la tuberculose. Les recherches ont permis aussi de mieux comprendre l'immunologie de la maladie, notamment le rôle des cellules lymphocytaires au cours de la coinfection avec le VIH et du traitement antituberculeux. Tous ces efforts doivent être renforcés pour le long terme afin de venir à bout de la maladie.

**Mots clés:** tuberculose, épidémiologie, recherche, Mali

**Abstract**

Tuberculosis remains a public health issue in Mali despite good scores in recent years in the fight and research against the disease. The number of cases remained broadly stable in recent years, but an increase in resistance cases requires more attention and a rigorous response from the authorities. Different research studies conducted in the country have identified circulating mycobacterial strains, the profiles of TB drug resistance and the prevalence of atypical mycobacterial infections that pose a differential diagnosis with tuberculosis. In addition, a recent study in the country allowed a better understanding of the immunology of the disease, including the role of lymphocyte T-cells during co-infection with HIV and TB treatment. All these efforts must be strengthened for the long term in order to overcome the disease.

**Key Words:** tuberculosis, epidemiology, research, Mali

**Introduction**

La tuberculose est une maladie bactérienne causée par *M. tuberculosis*. Elle reste au début de ce troisième millénaire l'un des principaux défis de santé publique mondiale avec un tiers de la population mondiale infectée. En 2013 selon les estimations, 9 millions de personnes l'ont contractée et 1,5 million de personnes en sont décédées dont 360 000 VIH positifs [1]. Pendant la même année, on estime que sur les 9 millions de cas rapportés, 1,1 million (13%) étaient VIH positif. Le nombre de décès à l'échelle planétaire dus à la co-infection avec le VIH est en baisse progressive depuis près de 10 ans [1]. En 2013, la tuberculose multirésistante (TB-

MR, résistance aux médicaments majeurs de la première ligne: l'isoniazide et la rifampicine) constituait 3,5% des nouveaux cas. En plus, on estime que la forme ultrarésistante (TB-UR, résistance aux médicaments de première et de deuxième ligne) concerne 9% des patients présentant une TB-MR [1]. A signaler également que plus de 95% des décès dus à la tuberculose se produisent dans les pays à revenu faible et intermédiaire qui y payent un lourd tribut.

En effet, le Mali a rapporté en 2012 une incidence estimée à 60 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

Selon l'OMS, le pays n'a détecté que la moitié des 10 385 cas de tuberculose prévus pour 2014 pour une population de 17 309 000 d'habitants, soit exactement 5976 cas contre 6001 en 2013 [2]. Le niveau de transmission de la maladie et les paramètres épidémiologiques ont été globalement stables ces dernières années. Ainsi, les différentes formes notifiées en 2014 par exemple n'ont pas varié par rapport à 2013 et se répartissent comme suit [2]:

- La proportion des nouveaux cas de tuberculose à frottis positifs était de 64% en 2014 contre 64% en 2013 avec respectivement 3804 cas et 3818 cas;
- 332 cas de retraitements (rechutes, échecs, reprises de traitement), soit 5% des cas en 2014 contre 374 (6%) en 2013;
- 632 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs correspondant à 11% du total contre 497 (8%) en 2013;
- 1200 cas de tuberculose extra pulmonaire soit 20% de l'ensemble des cas en 2014 contre 1312 (22%) des cas en 2013.

Il faut tout de même noter que le nombre de cas notifiés toute forme confondue en 2014 (5976 cas) pouvait être plus élevé si certains centres de dépistages n'avaient pas momentanément arrêté leurs activités pour cause de rupture de médicaments antituberculeux durant le dernier trimestre 2014.

Une évolution en dents de scie du taux de détection de la maladie a été constatée entre 2010 et 2014, passant de 56% des estimations de l'OMS en 2013 à 58% en 2014 [2]. Le taux de décès dus à la maladie a continué à diminuer très légèrement dans le pays au cours des dernières années. L'incidence est restée

stationnaire entre 2009 et 2013 soit 63 pour 100 000 habitants en 2010, 62 en 2011 et 60 de 2012 à 2014. Il est à signaler qu'en 2014, 47% des cas de frottis positifs ont bénéficié du dépistage VIH avec un taux de positivité de 13% [2].

Le Mali étant un pays aux ressources limitées avec un plateau technique modeste, les estimations de la résistance aux antituberculeux sont incomplètes. Ainsi, la prise en charge des cas de multirésistances n'a débuté au Mali réellement qu'en 2006. Selon une estimation de l'OMS en 2010, faite en l'absence d'une vraie enquête nationale, le taux de TB-MR était de 0,9% parmi les nouveaux cas et de 14% parmi les cas de retraitement [3]. En 2013, sur 12 patients suspects de TB-MR, 6 ont été confirmés, 5 ont été déclarés non TB-MR et enfin un cas n'a pas été testé [2].

Au Mali, plusieurs examens sont actuellement utilisés pour le dépistage de la TB-MR. Il s'agit de La culture, suivie du test de sensibilité des échantillons aux antituberculeux dans le milieu de culture liquide MGIT™ (Mycobacteria Growth Indicator Tube) ou avec la technique MODS (Microscopic Observation Drug Susceptibility). Ces deux techniques sont réalisables au niveau de SEREFO (Centre de Recherche et de Formation sur le HIV et la Tuberculose). D'autres tests de résistances tels que le test moléculaire GeneXpert est aussi réalisable au Mali gratuitement au niveau du Laboratoire National de Référence (LNR) de l'Institut National de la Recherche en Santé Publique (INRSP) et/ou au Centre d'Infectiologie Charles Mérieux (CICM).

**Tableau I:** Résultats de cultures et de tests de résistances réalisés en 2014 au Mali

Année	LNR			SEREFO			CICM		
	Nombre de culture	Culture positive au MTC	Cas de TB-MR	Nombre de culture	Culture positive au MTC	Cas de TB-MR	Nombre de culture	Positive au MTC	TB-MR
2014	0	0	0	70	55	10	209	6	0

Sur 279 cultures réalisées, 61 étaient positives pour le complexe *Mycobacterium tuberculosis* (MTC). Dix (10) cas de TB-MR ont été détectés et toutes l'ont été au niveau de SEREFO [2].

**Tableau II:** Résultats de tests réalisés en 2014 par le GeneXpert au LNR

Nbre Xpert	Nbre de Xpert +	Nbre de résistance a la Rif
389	147	14

En 2014, 389 tests Xpert ont été réalisés dont 147 étaient positifs pour le complexe *Mycobacterium tuberculosis* et 14 étaient résistants à la rifampicine [2].

Par ailleurs, nous disposons d'autres données importantes sur la TB au Mali qui ont été obtenues au cours de différentes études menées au niveau du Laboratoire de Recherche SEREFO qui est le premier et le seul laboratoire de biosécurité niveau 3 dont dispose le Mali. Cette structure créée en 2003, est le fruit de la collaboration entre les Instituts Nationaux de la Santé des USA (NIH) et l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB).

Ainsi, une étude prospective chez des patients tuberculeux pour isoler et caractériser les souches causales du complexe *M. tuberculosis* s'est déroulée de juin 2007 à juillet 2008 [4]. Sur près de 100 patients testés, il a été montré que l'espèce *M. tuberculosis* et *M. africanum* sont les deux responsables de la tuberculose au Mali avec une prédominance de la première (70%) [4]. De ces patients, 25% avaient une souche mycobactérienne résistante à au moins une molécule antituberculeuse, 19% avaient une souche résistante à la rifampicine et à l'isoniazide (TB-MR) parmi lesquels 4% étaient des naïfs au traitement et 15% étaient des patients traités auparavant par les antituberculeux. Un cas de TB-MR sur 10 était VIH positif [4].

Une étude rétrospective réalisée entre janvier 1993 et décembre 2009 à Bamako au Laboratoire SEREFO et au Service de Pneumo-Phytologie du CHU du Point-G de Bamako pour déterminer la prévalence et les caractéristiques épidémiocliniques de l'association diabète et tuberculose sur 2110 patients, a révélé que 3,3% des cas étaient des TB-MR [5]. Ce chiffre est une alerte car le nombre de diabétique est en constante augmentation dans les pays en développement dont le Mali. Beaucoup d'experts estiment que le nombre de cas diabète/tuberculose pourrait globalement dépasser très prochainement le nombre de cas VIH/tuberculose qui avait récemment mobilisé tout l'arsenal épidémiologique mondial.

Une autre étude réalisée en 2011 afin d'évaluer la proportion des MNT (mycobactéries non tuberculeuses ou mycobactéries atypiques) chez les patients traités pour tuberculose présumée au Mali a inclut 142 patients dont 61 cas (soit 43%) étaient

cliniquement classés comme «cas chroniques» (13 mois sous traitement et retraitement antituberculeux de première ligne) [6]. Parmi les patients de l'étude, 17 (soit 12%) étaient infectés par les atypiques. Six des 17 patients (35,30%) infectés par les atypiques avaient une co-infection avec le complexe *M. tuberculosis* et tous ces six cas faisaient partie du groupe des patients naïfs au traitement antituberculeux. Le diagnostic final de mycobactériose, selon les critères de l'ATS (American Thoracic Society: Société Américaine des Maladies Respiratoires) due à *Mycobacterium avium* (8 cas), *Mycobacterium simiae* (2 cas) et *Mycobacterium palustre* (1 cas) a été établi chez 11 des 17 infectés par les atypiques, ce qui constitue 8% des 142 patients de l'étude. Cette étude prouve à suffisance que le diagnostic pour les atypiques devrait faire partir de l'algorithme de diagnostic de la tuberculose au Mali. En outre, le poids épidémiologique des atypiques est à reconsidérer dans les pays traditionnellement endémiques pour la tuberculose, où l'on pense généralement que le nombre de cas d'atypiques est négligeable [6].

Une étude transversale beaucoup plus récente menée entre 2006 et 2010 par spoligotypage afin d'identifier les souches du complexe *M. tuberculosis* isolées chez 126 patients à différents stades du traitement à Bamako, a montré une prévalence de la TB-MR parmi les patients en échec de traitement ou de retraitement à 25% et 81,8% respectivement, alors qu'elle était seulement de 2,9% chez les patients non traités antérieurement (2,9%) [7]. Cette étude souligne un faible niveau de résistance primaire aux médicaments antituberculeux à Bamako et confirme l'importance et la nécessité de l'utilisation correcte des régimes de traitement. Cette étude a confirmé que deux espèces mycobactériennes, notamment *M. tuberculosis* (environ 70% des cas) et *M. africanum* (environ 30% des cas) étaient responsable de la tuberculose au Mali, comme dans la plupart d'ailleurs des pays Ouest Africains. Il faut noter que l'espèce *M. africanum* est géographiquement limitée en Afrique de l'Ouest pour des raisons non encore élucidées.

L'étude a aussi montré que des souches américaines, européennes et asiatiques sont présentes au Mali (c'est le cas aussi dans la plupart des pays endémiques de tuberculose), comme pour nous rappeler que les bactéries voyagent autant que nous les Hommes et elles ne connaissent pas de frontières [7].

Une autre étude de SEREFO réalisée en 2008 a montré la présence de souches de *Mycobacterium Beijing* chez deux patients tuberculeux au Mali, dont un travaillait pour une entreprise chinoise à Bamako [8]. Notons tout de même que le sous-type T1 de l'espèce *M. tuberculosis* est le plus fréquent au Mali, il est aussi le plus impliqué dans les cas de résistance aux antituberculeux au Mali [7].

Une dernière étude a été récemment publiée sur la réponse immunitaire spécifique à la tuberculose après l'initiation du traitement antituberculeux dans le contexte ou non de la co-infection avec le VIH. Cette étude a noté que les sujets VIH+/TB+ avaient des marqueurs d'activation immunitaire significativement plus élevés dans les cellules lymphocytaires T-CD4+ et T-CD8+ comparés aux sujets tuberculeux (VIH-/TB+). L'étude a conclu que l'immunodéficience associée à une déplétion des cellules T-CD4+ pourrait être moins grave que l'immunosuppression associée à une grande virémie VIH ou à une infection tuberculeuse associée non traitée. Ces données auront une importance pour des études éventuelles d'efficacité vaccinale antituberculeuse. Ces études vaccinales, à la lumière de ces données, doivent utiliser «la non-survenue de maladie tuberculeuse» comme critère d'efficacité vaccinale plutôt que d'utiliser comme il est de coutume les marqueurs immunologiques [9].

L'ultra-résistance (TB-UR) est définie par l'OMS comme étant la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (TB-MR) associée à la résistance à une fluoroquinolone et à au moins un des aminosides injectables de deuxième intention (kanamicine, capréomycine, et l'amikacine). Aucun cas de TB-UR de nos jours, n'a été diagnostiqué au Mali sur près d'une cinquantaine de souches testées malgré les nombreux cas de TB-MR détectés. Il faut noter qu'il y a eu quelques cas de «pre-ultraresistance», c'est à dire des TB-MR associées à une résistance soit à une fluoroquinolone soit à un aminoside injectable.

Au Mali les médicaments essentiels de première ligne utilisés contre la tuberculose sont au nombre de cinq:

L'isoniazide (H), la rifampicine (R), la streptomycine (S), le pyrazinamide (Z), l'éthambutol (E).

Certains sont distribués sous formes combinées en proportions fixes:

- ✓ Triple association: R + H + Z et R + H + E
- ✓ Double association: R + H
- ✓ Quadruple association: R + H + Z + E

Il y a 4 catégories de traitements standardisés et trois régimes retenues au Mali:

- ✓ Catégories I ou primo traitement
- ✓ Catégorie II ou retraitement de première ligne
- ✓ Catégorie III pour les enfants de 0-14 ans ayant une TB à microscopie négative ou une TB extra pulmonaire non grave
- ✓ Catégorie IV ou retraitement de deuxième ligne pour les cas de TB-MR.

Les régimes de traitement sont:

- ✓ 2RHZE/4RH pour la catégorie I et III
- ✓ 2SRHZE/1RHZE/5RH pour la catégorie II
- ✓ Le traitement de la TB-MR fait appel aux médicaments de deuxième ligne, entre autre la kanamycine (Km), la lévofloxacine (Lfx), l'éthionamide (Eth), la cyclosérine (Cs), la moxifloxacine (Mfx), la prothionamide (Pto), la clofazimine (Cfz), etc... Ceux ci sont beaucoup plus chers, moins efficaces et plus toxiques que les médicaments de première ligne. Le schéma de deuxième ligne (ou traitement de catégorie IV) doit comprendre au moins 4 médicaments jamais utilisés par le malade, incluant un médicament en injectable et une fluoroquinolone. Le Mali a adopté le schéma standard de deuxième ligne préconisé par l'OMS dont la durée est de 21 mois: 6(Km-Lfx-Z-Eth-Cs)/15(Lfx-Z-Eth-Cs). Un schéma court de 9 mois faite de 4(Km-Mfx-Pto-H-Cfz-E-Z)/5(Mfx-Cfz-E-Z) est proposé et pourrait être appliqué après une étude de validation qui est en préparation [3].

La prévention de la TB-MR reste de loin la priorité et comprend les mesures suivantes: l'utilisation des régimes de première ligne à posologie correcte et pendant la durée requise, leur administration sous supervision direct (DOTS), le suivi correct des malades (examens bactériologiques de contrôle) et l'approvisionnement ininterrompu en médicaments antituberculeux, le diagnostic précoce et le traitement correct des cas de multirésistance afin d'interrompre la transmission de ces bacilles, ainsi que la prévention de la transmission nosocomiale dans les structures sanitaires. L'éducation des malades est aussi fondamentale à toutes les étapes du traitement afin de renforcer leur adhérence.

### Conclusion et perspectives

La lutte contre la tuberculose au Mali a été à la hauteur des enjeux ces dernières années. Ces efforts doivent être maintenus pour soulager les patients et espérer un jour éradiquer la maladie. La résistance aux antituberculeux devient de plus en plus cruciale avec le nombre limité de laboratoire pouvant diagnostiquer les cas de TB-MR, ainsi que la non disponibilité du traitement de la TB-MR à l'intérieur du pays. Aussi, il est important de mettre l'accent sur un suivi rigoureux au niveau clinique des patients pour améliorer l'observance aux antituberculeux. Une recherche scientifique de haut niveau sur la maladie a été aussi réalisée au Mali et ce standard doit être maintenu pour non seulement connaître les souches circulantes dans le pays et mieux comprendre la biologie de la maladie, mais aussi proposer des solutions mieux adaptées, aux acteurs de la lutte contre la maladie dans le pays, en Afrique et dans le monde.

### Références

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS): Rapport 2014 sur la lutte contre la tuberculose dans le Monde.
2. Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT) du Mali : Rapport annuel des activités 2014.
3. Programme National de Lutte Contre la Tuberculose: Guide technique de la tuberculose à l'usage des personnels de santé, 4<sup>ème</sup> édition, 2014.
4. M. Maiga et Anatole Tounkara. Épidémiologie moléculaire de *Mycobacterium tuberculosis* à Bamako, Mali. Éditions Universitaires Européennes 2013. ISBN: 6131537364.
5. B. Diarra, A. Diallo, M. Maiga et al. Tuberculose et diabète à Bamako, Mali: prévalence et caractéristiques épidémio-cliniques de l'association; *Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie* 2014, Tome 2, P24-26.
6. M. Maiga, S. Siddiqui, S. Diallo et al. Failure to Recognize Nontuberculous Mycobacteria Leads to Misdiagnosis of Chronic Pulmonary Tuberculosis; PLoS ONE, 2012, Volume 7, Issue 5 e36902.
7. B. Traore, B. Diarra, B. P. P. Dembele et al. Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* complex in Bamako, Mali, *INT J TUBERC LUNG DIS*, 2012, 16(7):911–916.
8. B. Diarra, S. Siddiqui, D. Sogoba et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strain, Bamako, Mali. *Emerging Infectious Diseases*, 2010, 16(2):362-363.
9. S. Siddiqui, Y. Sarro, B. Diarra et al. Tuberculosis specific responses following therapy for TB: Impact of HIV co-infection. *Clinical Immunology*, 2015, 159: 1–12.