

TUBERCULOSE ET INFECTION VIH L'EXPERIENCE DU PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE ANTITUBERCULEUSE DE DJIBOUTI : 1990 - 1996

E. RENOUX, A. BARREH MATAN, J.P SEVRE, I. MOHAMED ALI, D. CHAMI, V. VINCENT

Med Trop 2002 ; 62 : 171-176

RESUME • Les auteurs analysent à partir des données du Programme National de Lutte Antituberculeuse à Djibouti de 1990 à 1996, soit une cohorte de 22 000 patients dont plus de 14 000 ont un statut VIH connu, les relations existant entre infection VIH et tuberculose. Si l'infection VIH joue un rôle dans l'aggravation de l'endémie tuberculeuse, ce n'est pas le seul facteur, ni probablement le principal. La croissance démographique, l'augmentation de la densité de la population, la paupérisation de cette population, et la qualité des Programmes Nationaux de Lutte Antituberculeuse sont à prendre en compte. Dans nos études, pas d'augmentation significative des tuberculoses pulmonaires à frottis négatifs chez les patients séropositifs (plus de 92 % des tuberculoses pulmonaires sont à frottis positifs) ; en revanche, les atteintes extra-pulmonaires, en particulier les atteintes des séreuses, sont plus fréquentes (15 % versus 9,4 %). Le traitement antituberculeux reste efficace chez les séropositifs ; si le D.O.T.S. est appliqué, il n'existe pas d'émergence de souches multirésistantes. Il n'existe pas de majoration des effets secondaires des médicaments chez les patients séropositifs, avec les protocoles utilisés à Djibouti. En fait, la majeure partie de la surmortalité chez les tuberculeux séropositifs (10,5 % versus 2 %) est due à l'évolutivité de l'infection à VIH elle-même.

MOTS-CLES • Tuberculose - VIH - Traitement - Djibouti.

TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION: FINDINGS OF A NATIONAL TUBERCULOSIS PREVENTION PROGRAM IN DJIBOUTI: 1990 - 1996

ABSTRACT • Based on analysis of data collected from the national tuberculosis prevention program in Djibouti between 1990 and 1996, the authors analyzed the relationship between HIV infection and tuberculosis. The study cohort comprised a total of 22000 patients including 14000 with documented HIV infection. Although HIV infection probably worsened the situation, it was neither the only nor the main factor involved in the resurgence of tuberculosis. Demographic growth, higher population density, and increasing poverty as well as the quality of the national tuberculosis prevention program must be taken into account. The incidence of smear-negative tuberculosis was not significantly higher in HIV-infected patients (incidence of smear positive cases, >92%). Extrapulmonary tuberculosis especially of pleural involvement was more common (15% versus 9.4%). Treatment was effective in HIV-infected patients. If directly observed (DOT) therapy was used, there was no risk of emergence of multidrug-resistant tuberculosis strains. Drug side-effects associated with the protocols used in Djibouti were not greater in HIV-infected patients. Most additional mortality observed in HIV-infected tuberculosis patients (10.5% versus 2%) was due to progression of HIV infection.

KEY WORDS • Tuberculosis - HIV - Therapy - Djibouti.

L'infection par le VIH a été souvent accusée de modifier totalement l'endémie tuberculeuse. A partir des données de la Lutte Antituberculeuse à Djibouti de 1990 à 1996, soit une cohorte de 22 218 patients tuberculeux, dont 14 265 ont été testés pour le VIH, les auteurs se proposent d'analyser les relations unissant les deux pandémies, la tuberculose et l'infection à VIH.

• Travail du Service de Pneumologie (E.R., Pneumologue, Spécialiste des Hôpitaux des Armées, Chef de Service), Hôpital d'Instruction des Armées R. Picqué, Bordeaux, France, du Centre Paul Faure (A.B.M., IMA, Pneumologues ; J.-P.S., Epidémiologiste ; D.C., Technicienne de Laboratoire), Djibouti et du Laboratoire de Référence des Mycobactéries (V.V., Chef de laboratoire-Directeur du Centre National de Référence des Mycobactéries) Pasteur, Paris, France.

• Correspondance E. RENOUX, Service de Pneumologie, Hôpital d'Instruction des Armées R. Picqué, 33998 Bordeaux, France • e-mail : renoux@club-internet.fr •

• Article sollicité.

Trois aspects de l'incidence du VIH sur la tuberculose seront successivement étudiés :

- l'aggravation de l'endémie tuberculeuse ;
- la modification de la présentation de la tuberculose vers des formes pulmonaires à microscopie négative ;
- la moindre efficacité du traitement antituberculeux.

POPULATION ETUDIEE ET METHODES

Population étudiée.

Le Plan National de Lutte Antituberculeuse de Djibouti couvre, en théorie, ce pays de 23 000 km² peuplé par 550 000 habitants en 1996 (24 fois plus petit que la France mais avec une densité de la population, cinq fois moindre).

La population est concentrée en grande partie dans la capitale Djibouti-ville (> 350 000 habitants).

La Lutte Antituberculeuse (LAT) à Djibouti est centralisée, en 1993, sur le Centre Paul Faure (85 % des patients) pour des raisons historiques, de moyens techniques (220 lits, seul centre avec des pneumologues ou des médecins spécialisés dans la LAT, laboratoire de référence, possibilité d'endoscopie) et de localisation géographique (situé dans Djibouti-ville).

Le Plan National de LAT se situe dans le cadre mouvementé de la Corne de l'Afrique, avec des transferts de population très importants : les limites ethniques ne sont pas celles des frontières, nombreux conflits régionaux de la fin de la décennie 80 et du début de la décennie 90.

Le Plan National de LAT draine en fait une vaste zone de près de 800 km de rayon autour de Djibouti-ville, soit une partie de la Somalie, de l'Éthiopie, et de l'Érythrée. Il en découle une proportion quasi-identique (et même supérieure) au début de la décennie 90) de patients étrangers par rapport aux patients djiboutiens.

L'étude porte sur les 22 218 patients tuberculeux pris en charge par le Plan National de LAT pendant la période d'étude. Parmi ces patients, 14 265 ont été testés pour le VIH. Il est à noter que, si l'on exclut les enfants âgés de moins de 15 ans (4 566) et les patients des districts qui n'ont pas été testés pour le VIH (2 620), les patients testés représentent 94,9 % (14 265/15 032) des patients âgés d'au moins 15 ans traités à Djibouti-ville durant la période considérée.

Méthodes.

Le recueil des données de la LAT à Djibouti a été réalisé selon les critères d'enregistrement et de notification des cas recommandés par l'OMS et l'UICITMR (Union Internationale contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires).

Le regroupement et l'analyse des données sont réalisés à partir du Registre de la Tuberculose des différents centres. À partir de 1994, la mise en relation, grâce à un système télématique, des différents Centres de LAT avec un serveur informatique situé au Centre Paul Faure (serveur MacIntosh, logiciel de base de données 4D®, programme d'analyse de la base de données spécialement conçu), va permettre un traitement rapide et efficace de l'ensemble des données recueillies avec un système permettant d'assurer la confidentialité.

La méthodologie de recueil du statut VIH a été longuement débattue. Une enquête par sondage anonyme n'aurait été d'aucune utilité ; la pratique systématique de la sérologie chez tous les patients de 15 ans et plus a été retenue. L'obtention du consentement éclairé (idéal) s'est révélé impossible dans nos conditions d'exercice ; il a donc été abandonné. Le prélèvement systématique au laboratoire du Centre Paul Faure était anonymé par l'affectation d'un premier numéro donné par le responsable du laboratoire et d'un deuxième numéro donné par le Médecin Biologiste réalisant la sérologie à l'hôpital de Djibouti-ville. Lorsque le résultat revenait, seuls deux médecins effectuant l'étude pouvaient le relier au patient.

Nous regroupons ici le résultat de 5 études :

- une étude épidémiologique descriptive des 14 265 patients tuberculeux de plus de 15 ans traités à Djibouti-ville, et testés pour le statut VIH, entre 1990 et 1996 ;

- une analyse des résultats du traitement, durant la même période, des 7 418 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif, selon leur statut VIH ;

- une étude prospective concernant les effets indésirables du traitement selon le statut VIH, réalisée auprès de 211 patients hospitalisés au Centre Paul Faure entre septembre 1995 et mai 1996. Un interrogatoire hebdomadaire directif, réalisé tout au long de l'étude par le même médecin, permettait le dépistage des effets secondaires des médicaments durant un suivi de 8 semaines ;

- une étude sur les résistances initiales aux médicaments antituberculeux à Djibouti, effectuée de mai 1996 à novembre 1997, réalisée selon le protocole standardisé OMS-UICITMR. L'inclusion nécessitait : deux frottis positifs (3 BAAR/100 champs) ; la certitude quant au caractère initial ou acquis d'une éventuelle résistance. Tous les patients étaient testés pour les VIH-1 et VIH-2. Une culture avec un antibiogramme R-H-S-E-T était réalisée par le Laboratoire National de la LAT (R : Rifampicine ; H : Isoniazide ; S : Streptomycine ; E : Ethambutol ; T : Thioacétazone). Le Pyrazinamide (Z) n'est pas testé car aucune étude n'a prouvé la validité de l'antibiogramme. Le contrôle de toutes les souches résistantes et de 10 % des souches sensibles était réalisé par le Laboratoire de Référence des Mycobactéries de l'Institut Pasteur de Paris. Ce contrôle de qualité, tant au niveau des examens directs que des cultures et des antibiogrammes, a permis de confirmer la fiabilité du Laboratoire National de la LAT du Centre Paul Faure ;

- une étude prospective concernant les pathologies concomitantes à la tuberculose (et leur rôle éventuel en cas de décès du patient), selon le statut VIH, a été réalisé auprès de 127 patients hospitalisés au Centre Paul Faure, en février et mars 1996.

RESULTATS

Epidémiologie de la tuberculose.

Si l'augmentation du risque relatif de développer la maladie tuberculeuse chez le séropositif ne peut être contestée, le rôle de l'infection à VIH, au sein des autres facteurs, mérite d'être précisé.

À Djibouti, l'évolution de l'endémie tuberculeuse s'est déroulée en trois étapes (Tableau I) :

- durant la décennie 80, tout d'abord, l'endémie reste stable, avec environ 2 000 nouveaux cas par an ;

- à partir de 1990, on assiste à une explosion de l'endémie ; le nombre de cas double en 2 ans (3 570 en 1992) ;

- l'infection à VIH progresse, mais il est difficile de lui imputer ces chiffres car la séroprévalence est de moins de 8 % ;

- en fait, à cette période, il existe des conflits dans tous les pays de la Corne de l'Afrique et, à compter de 1991, un conflit civil à Djibouti. On assiste alors à un afflux de réfugés.

Tableau I - Tuberculose et séroprévalence VIH à Djibouti de 1986 à 1996.

	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996
Nombre de cas dépistés	1 840	2 012	1 965	1 934	2 326	2 815	3 570	3 478	3 401	3 253	3 355
Séroprévalence VIH	-	-	-	2,9 %	3,8 %	6,1 %	7,6 %	9,3 %	9,5 %	12,7 %	14,3 %

giés à Djibouti-ville : les familles qui vivent en moyenne dans 15 m², passent de 6 à près de 15 personnes. Il est aisé de comprendre la contagiosité des malades dans une telle densité de population ;

- depuis 1994, l'endémie s'accroît d'une manière beaucoup plus progressive.

Ainsi, l'infection VIH joue un rôle dans l'aggravation de l'endémie tuberculeuse à Djibouti, mais celui-ci n'est que partiel et progressif. L'augmentation de la densité de population et sa fragilité ont été des facteurs prépondérants.

La présentation de la tuberculose s'est-elle modifiée sous l'influence de l'infection VIH ?

Un premier élément de réponse est d'ordre clinique. Alors que la séroprévalence du VIH est passée de 3,8 à 14,5 % entre 1990 et 1996, la présentation la plus fréquente du patient tuberculeux ne s'est pas modifiée : c'est le plus souvent un homme (sex ratio : 1,92 en 1990 ; 1,62 en 1996), âgé de 15 à 44 ans (tranche d'âge 15-44 ans : 75 % en 1990 ; 77,3 % en 1996).

D'autre part, dans notre série, le statut VIH ne semble pas responsable d'une augmentation du nombre d'épisodes tuberculeux chez un même patient. Il n'existe pas de différence significative concernant le taux de nouveaux cas, et donc de retraitement, chez les séropositifs (1 364 nouveaux cas : 92,1 %), et chez les séronégatifs (12 971 nouveaux cas : 93,3 %).

Si l'on compare la répartition des formes cliniques entre 1990 et 1996, on n'observe pas d'augmentation significative des formes pulmonaires à frottis négatif (2 % versus 2,8 %) aux dépens des formes à frottis positif (58 versus 59 %).

En fait, si l'on étudie cette répartition en comparant non pas les années mais le statut VIH (Tableau II), les différences apparaissent notables. Parmi 14 265 patients, 1364 sont séropositifs (9,6 %) et 12 901 sont séronégatifs (90,4 %). Il existe une réduction très significative des formes pulmonaires (TP) (62,1 % versus 71,1 %) au profit des formes extrapulmonaires (TEP) (37,9 % versus 28,9 % ; $p < 10^{-5}$). Mais, il est important de retenir que, si effectivement les formes pulmonaires sont moins fréquentes, plus de 92 % d'entre elles

sont à frottis positif quel que soit le statut VIH (séropositifs : 780/847 soit 92,08 % versus séronégatifs : 8 631/9 173 soit 94,09 %).

Parmi les localisations extra-pulmonaires (Tableau III), il existe un taux élevé d'adénopathies périphériques (18,5 % versus 14,4 %), et surtout des pleurésies (15 % versus 9,4 %) chez les séropositifs.

Efficacité du traitement antituberculeux chez les séropositifs.

Les protocoles de l'OMS, utilisés à Djibouti, reposent sur un classement des patients tuberculeux en « catégories ». Ce sont des protocoles de 4, 6 ou 8 mois, incluant la Rifampicine (tout au long du traitement, sous observation directe (DOTS) durant la phase d'attaque d'une durée de deux ou trois mois).

• Catégorie I

Elle regroupe les Tuberculoses Pulmonaires à Microscopie positive (TPM+), les Tuberculoses Pulmonaires à Microscopie négative (TPM-) avec facteur de gravité dont VIH + et les Tuberculoses Extra-Pulmonaires (TEP) graves (dont méningite, miliaire, ...). Le traitement repose sur 2 mois (RH)EZ puis 4 mois RH.

• Catégorie II

Elle comprend les tuberculoses en retraitement : rechute, reprise, échec. Le traitement comprend 2 mois S(RH)EZ / 1 mois (RH)EZ / 5 mois (RH)E.

• Catégorie III

Elle regroupe toutes les TPM négatives et les autres TEP. Le traitement repose sur 2 mois (RH)Z / 2 mois (RH).

Le tableau IV analyse les résultats de la LAT à Djibouti de 1990 à 1996 selon le statut VIH. Ces résultats portent sur les nouveaux cas TPM positifs VIH + (588 cas) et VIH - (6 830 cas). Le taux de succès (guérison et traitement terminé) est nettement inférieur chez les séropositifs (58,6 % versus 71,7 %). Cette différence ne se fait pas tant par une augmentation des perdus de vue que par une surmortalité franche chez les séropositifs (10,5 % versus 2 %). L'explication la plus évidente semble être une moindre efficacité du traitement antituberculeux. En fait, d'autres hypothèses doivent être envisagées, comme le montre l'étude suivante.

Le critère le plus significatif d'efficacité du traitement reste la négativation des expectorations des tuberculeux pulmonaires à frottis positif. Nous avons donc réalisé une étude portant sur la négativation des expectorations chez 249

Tableau II - Formes cliniques de la tuberculose selon le statut VIH, à Djibouti de 1990 à 1996.

	TP	TEP
VIH + (n = 1 364)	62,1 %	37,9 %
VIH - (n = 12 901)	71,1 %	28,9 %

Tableau III - Formes de tuberculose extra-pulmonaire selon le statut VIH à Djibouti de 1990 à 1996.

	Tuberculose ostéo-articulaire	Adénopathies tuberculeuses	Pleurésies + autres atteintes séreuses	Autres localisations (urinaires, etc.)	Total
VIH + (n = 517)	0,7 %	18,5 %	15 %	3,7 %	37,9 %
VIH - (n = 3 728)	1,9 %	14,4 %	9,4 %	3,2 %	28,9 %

patients TPM+ (VIH+ : 81, VIH- : 168). Bien qu'il existe, à la quatrième semaine, une légère différence en faveur des séronégatifs (négativation : 66/168 *versus* 24/81), celle-ci s'estompe totalement à 8 semaines puisque 95 % des patients sont négativés quel que soit le statut VIH (161/168 VIH- *versus* 79/81 VIH+). A 12 semaines, seuls 2 patients VIH+ et 1 patient VIH- resteront positifs.

Cette étude semblant conclure à une efficacité comparable du traitement antituberculeux chez les séropositifs, nous avons donc envisagé d'autres causes pour expliquer les résultats médiocres du traitement dans notre cohorte de séropositifs.

Une première hypothèse est le rôle des effets iatrogènes du traitement. Les auteurs ont réalisé une étude auprès de 211 patients TPM+, hospitalisés dans le Service Villemin du Centre Paul Faure à Djibouti entre septembre 1995 et mai 1996.

Un test VIH a été effectué : 38 patients étaient positifs soit une séroprévalence de 18 %. Le taux de réactions iatrogènes était élevé tant chez les séronégatifs (73/173 soit 42,2 %), que chez les séropositifs (22/38 soit 57,9 %). Ces taux très élevés s'expliquent par les modalités de dépistage qui induisent des réponses positives. Si l'on élimine les réactions minimes (simple nausée), transitoires (2 jour s), et celles cédant spontanément, il n'existe pas de différence significative en terme d'intolérance médicamenteuse (67/173 VIH- soit 38,7 %, *versus* 17/38 VIH+ soit 44,7 %).

Par ailleurs, la toxicité médicamenteuse grave ne semble pas être responsable d'une mortalité chez le séropositif. En effet, une seule des 13 réactions graves constatées dans cette étude (polyneuropathie à l'INH responsable d'une para-parésie régressive sous vitaminothérapie) est survenue chez un patient séropositif. On ne peut donc accuser les réactions iatrogènes médicamenteuses d'entraîner un excès de perdus de vue.

L'émergence plus fréquente de souches multirésistantes (résistance associée Rifampicine + Isoniazide ± autre médicament) a souvent été évoquée chez le séropositif. Nous avons réalisé une étude sur la résistance initiale. Cette étude regroupe 251 dossiers exploitables.

Avec un taux global de 11,6 % (29/251), Djibouti se situe un peu au dessus de la moyenne mondiale de 9 %. Mais, il n'existe qu'un seul cas de multirésistance soit 0,4 %.

Malgré un taux de résistance apparemment plus élevé chez les séropositifs (4/22 *versus* 25/229), le statut VIH ne constitue pas un facteur significatif dans notre série ($p > 0,05$).

On peut donc conclure que la résistance aux médicaments antituberculeux, en 1996, n'a aucune influence sur les résultats de la LAT.

Une dernière explication pouvait être le rôle de la pathologie VIH elle-même, en particulier sur la mortalité. En effet, tout décès survenant après la mise sous traitement antituberculeux est noté comme décès dans les résultats de la LAT et ce, quelle que soit la cause du décès : la tuberculose bien sûr, mais aussi une pathologie sans rapport avec la tuberculose (septicémie à staphylocoque, un accident de la voie publique, ...). Cela peut donc biaiser l'interprétation des résultats.

Nous avons réalisé une étude prospective chez des patients hospitalisés au Centre Paul Faure, en février et mars 1996 : 127 patients ont été inclus. La séroprévalence VIH était de 22,5 % (29/127).

Lorsque l'on s'intéresse aux 29 patients séropositifs : 17 patients (58,6 %) ont présenté des manifestations cliniques en rapport avec l'infection VIH (syndrome cachectique du VIH, candidose oropharyngée, infection à staphylocoque, diarrhée chronique, pneumocystose...) et 7 des 17 patients (24,1 %) sont grabataires (*versus* 1 sur 98 séronégatifs).

Enfin, ce qu'il faut retenir, c'est que les 2 décès (6,9 %) survenus dans cette série chez les patients séropositifs ne sont pas dus à la tuberculose (1 choc toxico-infectieux, 1 pneumocystose). Ces résultats ne remettent donc en rien en cause l'efficacité du traitement antituberculeux.

DISCUSSION

C'est dans les pays en développement, qui regroupent 80 % de la population mondiale, que se jouera l'avenir de ces deux pandémies : tuberculose et VIH.

Deux chiffres illustrent ce propos : durant la dernière décennie du siècle, sur 30 millions de décès attribués à la tuberculose, moins de 500 000 ont touché les pays industrialisés ; en 1997, sur les 30 millions de séropositifs, moins de 2 millions vivent en dehors des pays en développement. Ce qui est encore plus grave, c'est que la majeure partie de ces populations n'ont pas accès aux thérapeutiques : antirétroviraux bien sûr, mais aussi, 3 fois sur 4, anti-tuberculeuse (8).

Un premier élément à discuter est le rôle de l'infection VIH dans l'aggravation de l'endémie tuberculeuse ? L'étude épidémiologique descriptive réalisée grâce aux données de la LAT à Djibouti montre bien le rôle très partiel de l'infection VIH dans l'augmentation de l'incidence des cas de tuberculose, en particulier de 1990 à 1993. L'élément principal est, en fait, l'augmentation considérable de la densité de la population, en particulier à Djibouti-ville, due à l'arrivée des réfugiés venus des pays avoisinants et du Nord du territoire djiboutien.

Tableau IV - Résultats du traitement des nouveaux cas TPM+ selon le statut VIH de 1990 à 1996.

	Guérison	Traitement terminé	Perdu de vue	Décédé	Echec
VIH + (n = 588)	52,1 %	7,5 %	29,4 %	10,5 %	0,5 %
VIH - (n = 6 830)	64,9 %	6,8 %	25,4 %	2 %	0,9 %

Cette notion est confirmée par le travail de Dolin et Coll. (2) : si le rôle de l'infection VIH dans le développement de l'infection tuberculeuse après contagion est réel (3,5), on lui attribue moins de 30 % de l'aggravation de l'endémie tuberculeuse dans le monde. Les trois facteurs essentiels sont en réalité :

- la croissance démographique ;
- la paupérisation de la population mondiale ;
- la médiocrité des Plans de LAT.

Contrairement à la notion trop souvent répandue, la forme pulmonaire excavée à microscopie positive reste la présentation habituelle de la tuberculose pulmonaire chez les séropositifs dans les pays à forte prévalence de tuberculose. Il existe, en revanche, une augmentation du taux d'atteintes des séreuses.

Dans notre étude, il existe une réduction très significative des formes pulmonaires au profit des formes extra-pulmonaires ; mais, parmi ces formes pulmonaires, plus de 92 % d'entre elles ont des prélèvements bactériens positifs, quel que soit le statut VIH. Si l'on s'intéresse aux formes extra-pulmonaires, il existe une augmentation des adénopathies périphériques, et surtout des pleurésies (15 % *versus* 9,4 %) chez les séropositifs.

Plusieurs études confirment que la présentation clinique du patient VIH+ est proche de celle du patient VIH- si l'infection VIH est cliniquement peu évoluée (1) ou si le taux de CD4 est >200/mm³ lors de l'infection (6,7), ce qui est très fréquent dans les pays à forte prévalence de tuberculose. Dans ces trois études, seules les sérites ont une prévalence accrue au stade précoce de l'infection VIH.

Une dernière interrogation porte sur une éventuelle moindre efficacité des médicaments antituberculeux chez les séropositifs. Les résultats de nos études ne vont pas dans ce sens.

En effet, dans les résultats de la LAT à Djibouti, la diminution du taux d'échec, malgré l'augmentation de la séroprévalence VIH plaide en faveur d'une efficacité conservée des médicaments quel que soit le statut VIH (1,61 % en 1990 et 1991, 1 % en 1995, et 0,9 % en 1996). Le tableau IV démontre bien que le taux d'échec n'est pas supérieur chez les séropositifs. De plus, la négativation des expectorations des tuberculeux pulmonaires, critère le plus significatif d'efficacité, est identique à 8 semaines puisque, dans notre étude, 95 % des patients sont négatifs quel que soit le statut VIH. A 12 semaines, seul 1 patient VIH- et 2 patients VIH+ resteront positifs.

L'ensemble de ces éléments permet de conclure à une efficacité comparable des protocoles chez les séropositifs.

Cela nous amène à envisager d'autres causes expliquant des résultats médiocres dans notre cohorte de séropositifs :

- des intolérances médicamenteuses à l'origine d'abandon de traitement ;
- l'émergence de souches multirésistantes ;
- le rôle de la pathologie VIH elle-même.

Notre étude, réalisée auprès de 211 patients TPM+ hospitalisés, démontre qu'on ne peut accuser les réactions iatrogènes médicamenteuses d'entraîner un excès de perdus de vue.

En fait, dans la littérature, les seules réactions iatrogènes constatées en excès chez les séropositifs sont dues à la thioacétazone.

Une deuxième hypothèse serait l'émergence de bacilles multirésistants chez les séropositifs. L'étude réalisée, permet d'affirmer que la résistance aux médicaments antituberculeux en 1996 n'a aucune influence sur les résultats de la LAT et donc sur les résultats du traitement chez les séropositifs à Djibouti. Ceci d'autant plus que le seul cas de multirésistance de notre série a été observé chez un séronégatif.

Une dernière hypothèse serait le rôle direct de l'infection à VIH. Dans notre étude sur les pathologies concomitantes, un premier chiffre est important : la séroprévalence VIH des patients TPM+ hospitalisés est de 22,5 %, alors qu'elle n'est que de 12,5 % chez l'ensemble des patients TPM+ en 1996. Le manque de lits ne permettant d'hospitaliser que les patients frottis positifs les plus graves, ce chiffre est le reflet d'un état plus préoccupant des patients séropositifs.

Lorsque l'on s'intéresse aux patients VIH+ de l'étude, la gravité des pathologies opportunistes et leur rôle dans le décès de ces patients apparaît nettement. Il semble donc bien que seule l'évolutivité de la pathologie VIH elle-même puisse être mise en cause dans les résultats moins bons du traitement de la tuberculose chez les séropositifs. Les études de Batungwanayo et coll., et de Nunn et coll. confirment nos résultats puisque à 3 mois, les patients sont négativés (1), et surtout si les décès sont plus fréquents chez les séropositifs VIH, la responsabilité de la tuberculose dans ces décès est écartée au moins une fois sur deux (1,4).

CONCLUSION

De cette étude portant sur une cohorte de 22 000 patients dont plus de 14 000 ont un statut VIH connu, nous

pouvons dégager un certain nombre de faits concernant les relations existant entre infection VIH et tuberculose.

L'infection à VIH a joué et jouera un rôle dans l'aggravation de l'endémie tuberculeuse. Mais ce n'est pas le seul facteur, ni probablement le principal.

Chez les patients tuberculeux séropositifs VIH, les atteintes des séreuses sont plus fréquentes. En revanche, dans les formes pulmonaires, la forme pulmonaire excavée à frotis positif reste la règle.

Les médicaments antituberculeux restent efficaces et bien tolérés chez les séropositifs. Si le D.O.T.S. est appliqué, le risque d'émergence de souches multirésistantes est faible.

Il faut surtout retenir que la surmortalité chez le tuberculeux séropositif est due à l'évolutivité de l'infection VIH elle-même. C'est la gravité des patients qui amène une désorganisation des services de LAT qui, souvent, ne sont pas préparés à prendre en charge ce type de patients.

REFERENCES

- 1 - BATUNGWANAYO J, TAELMAN H - Pulmonary tuberculosis in Kigali, Rwanda. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146** : 53-56.
- 2 - DOLIN PJ, RAVAGLIONE MC, KOCHI A - Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull WHO* 1994; **72** : 213-220
- 3 - GRZYBOWSKI S - Tuberculosis in the thirdworld. *Thorax* 1991; **46** : 689-691.
- 4 - NUNN P, BRINDLE R - Cohort study of HIV infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Am Rev Respir Dis* 1992; **146** : 849-854.
- 5 - NUNN P, MUNGAI M - The effect of HIV type I on the infectiousness of tuberculosis. *Tubercle Lung Dis* 1994; **75** : 25-32
- 6 - PERLAN DC, EL SADR WM - Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of HIV-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997; **25** : 242-246.
- 7 - POST FA, WOOD R - Pulmonary tuberculosis in HIV infection : radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tubercle Lung Dis* 1995; **76** : 518-521.
- 8 - OMS - Epidémiologie de la tuberculose. *REH* 1997, n° 04.

Université de la Méditerranée – Faculté de Médecine de Marseille Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées

DIPLOME UNIVERSITAIRE « LUTTE ANTIPALUDIQUE »

Cours intensif de paludologie

Objectifs

L'enseignement dispensé pendant ce cours intensif de paludologie apporte aux participants les connaissances actuelles sur la lutte anti-paludique. Il aborde les différentes composantes du paludisme dans les domaines de la parasitologie, de l'entomologie, de l'immunologie, du diagnostic au laboratoire, de la clinique et de la thérapeutique, de l'épidémiologie et de la santé publique, de même que les aspects et les stratégies de la lutte antipaludique. Cette formation permet aux participants d'actualiser leurs connaissances sur le paludisme pour la mise en œuvre des mesures de lutte antipaludique aux niveaux individuel et collectif.

Pour tous renseignements, s'adresser à :

IMTSSA, Bureau des Etudes, BP 46
13998 MARSEILLE ARMEES
Tél : 04 91 15 01 05/09 • Fax: 04 91 59 44 77 • E-mail : imtssa@wanadoo.fr