

Prévalence de la co-infection VIH-tuberculose et impact de l'infection VIH sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire au Togo

Prevalence of HIV-TB co-infection and impact of HIV infection on pulmonary tuberculosis outcome in Togo

A.Y. Dagnra · K. Adjoh · S. Tchaptchet Heunda · A.A. Patassi · D. Sadzo Hetsu · F. Awokou · O. Tidjani

Reçu le 11 août 2009 ; accepté le 1^{er} juin 2010
© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2010

Résumé L'étude a pour objectif de déterminer, d'une part, la prévalence du VIH chez les patients souffrant de tuberculose (TB) pulmonaire à microscopie positive et, d'autre part, d'évaluer l'impact du VIH sur le traitement de la TB. L'étude a concerné 569 patients tuberculeux pulmonaires chez qui l'infection VIH a été recherchée par tests rapides (Determine et Tridot). Le comptage du nombre de lymphocytes TCD4 (CD4) a été réalisé par Facscalibur (BD, Sciences) chez les patients séropositifs pour le VIH. Tous les patients avaient reçu le même traitement antituberculeux : deux mois de rifampicine-pyrazinamide-isoniazide-éthambutol, suivi de six mois d'isoniazide-éthambutol. Parmi les 569 patients, 135 (23,7 %) étaient infectés par le VIH. Le taux de guérison globale était de 82,2 %. Ce taux de guérison était de 64,3 % chez les séropositifs pour le VIH contre 87,5 % chez les séro-négatifs, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,01$). Parmi les patients TB/VIH+, 55,8 % avaient un taux de CD4 inférieur à 200/ μ l. Le taux de guérison dans ce groupe était de 47,8 contre 84,4 % dans le groupe de patients séropositifs ayant un taux de CD4 supérieur à 200/ μ l. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux de guérison chez les patients TB/VIH- et les patients TB/VIH+ ayant un taux de CD4 supérieur à 200/ μ l. Compte tenu de l'impact négatif du VIH sur la TB, le Programme national de lutte contre la TB devrait prendre en compte la

prise en charge simultanée de la co-infection TB/VIH pour améliorer sa performance.

Mots clés Co-infection · VIH · Impact · Tuberculose · Hôpital · Lomé · Tsévié · Tabligbo · Vogan · Togo · Afrique intertropicale

Abstract The aim of this study was to determine the prevalence of HIV infection in tuberculosis patients and its impact on the TB treatment. We enrolled 569 pulmonary TB patients in four diagnosis and treatment centres in Togo. All patients were new TB cases and received the first-line TB drugs: two months of rifampicin-pyrazinamide-isoniazid-ethambutol and six months of isoniazid-ethambutol. HIV testing was done according to the national guidelines, using rapid diagnosis tests. The CD4 lymphocyte counting was performed by Facscalibur (BD, Sciences) for all HIV-positive patients. Of the 569 TB patients enrolled, 135 (23.7%) were HIV positive (TB/HIV+). HIV prevalence was 22.4% (76 of 339) among men and 25.6% (59 of 230) among women without statistical difference. The global rate of treatment success was 82.2%. The rate of treatment success was lower (64.3%) in TB/HIV+ patients than in TB/HIV- patients (87.5%) ($p < 0.01$). The mortality rates were 25.6% and 11.8% in TB/HIV+ patients and TB/HIV- patients, respectively, with a statistically significant difference ($p < 0.01$). We did not found any statistical difference between the rates of treatment success among TB/HIV- (87.5%) patients and TB/HIV+ patients who had TCD4 lymphocyte counts above 200/ μ l (84.4%). TB program in Togo must take into account HIV infection to improve its performance.

A.Y. Dagnra (✉) · S. Tchaptchet Heunda
Laboratoire national de référence des mycobactéries,
Programme national de lutte contre la tuberculose, Lomé, Togo
e-mail : a.dagnra@yahoo.fr

K. Adjoh · A.A. Patassi · O. Tidjani
Service de pneumophthysiologie et des maladies infectieuses,
CHU de Tokoin, Lomé, Togo

K. Adjoh · D. Sadzo Hetsu · F. Awokou
Programme national lèpre-tuberculose, Togo

Keywords Co-infection · HIV · Impact · Tuberculosis · Hospital · Lomé · Tsévié · Tabligbo · Vogan · Togo · Sub-Saharan Africa

Introduction

La tuberculose (TB) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) constituent deux problèmes majeurs de santé publique en Afrique subsaharienne (ASS). En effet, plus de 30 % de la population africaine serait infectée par *Mycobacterium tuberculosis* et le tiers des cas de TB maladie déclarés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), proviennent de cette région, avec un taux de décès estimé à 81 pour 100 000 habitants, le plus élevé au monde [12]. Concernant le VIH, le nombre de personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en ASS a été estimé en 2007 à 22,5 millions, soit 68 % de la prévalence mondiale [8]. L'infection à VIH favorise la réactivation d'une infection latente à *M. tuberculosis* vers une TB maladie et *M. tuberculosis* favorise la réplication du VIH et accélère ainsi l'évolution naturelle de l'infection vers une immunodépression [10,13]. Ainsi, la TB est la première cause d'infection opportuniste et de décès chez les PVVIH en Afrique au sud du Sahara [5] et un patient infecté par le VIH a un risque élevé de développer une TB active dans un pays à forte incidence de la TB [16]. Si les données existent sur l'incidence de la TB chez les patients infectés par le VIH en Afrique [14,15], son impact sur l'évolution de la TB reste peu documenté.

Au Togo, le dépistage du VIH n'est pas systématique chez les patients tuberculeux, le coût du dépistage étant à la charge du malade tuberculeux.

L'objectif de cette étude est de déterminer la prévalence du VIH chez les patients tuberculeux et surtout d'évaluer son impact sur le traitement antituberculeux.

Patients et méthodes

Recrutement des patients

L'étude a été réalisée sur 569 patients qui ont accepté le dépistage de l'infection VIH sur un total de 588 patients dépistés pour la première fois pour TB pulmonaire à microscopie positive. Le recrutement était fait sur quatre sites, de janvier à décembre 2007 : le service de pneumologie et des maladies infectieuses du centre hospitalier et universitaire Tokoin de Lomé, les centres de diagnostic et de traitement de la TB du centre hospitalier régional de Tsévié, des hôpitaux de Tabligbo et de Vogan. Sur les sites, le diagnostic de la TB a été réalisé par la bacilloscopie sur examen de crachats après coloration de Ziehl Neelsen.

Dépistage et suivi de l'infection VIH

La sérologie de l'infection à VIH a été réalisée après avoir obtenu le consentement des patients par les tests rapides

Determine (Abbot Japan Co Ltd) et HIV Tridot (J. Mitra and Co Pvt Ltd). Un patient était considéré comme infecté par le VIH si les deux tests étaient positifs. Un prélèvement était effectué, quatre semaines plus tard, chez les patients ayant des résultats discordants entre les deux tests pour une nouvelle sérologie. Un comptage des lymphocytes TCD4 (CD4) a été réalisé sur un cytomètre de flux, Facscalibur (BD, Sciences, Franklin Lakes, NJ États-Unis 07417) chez les patients infectés par VIH. Pour confirmer la TB chez les patients infectés par le VIH, la culture des mycobactéries a été réalisée sur milieu Lowenstein Jensen à partir des prélèvements de crachats. L'identification du *Mycobacterium* du complexe Tuberculosis a été faite sur les caractères suivants : délai d'apparition des colonies d'au moins 21 jours, résistance à l'acide paraminonitrobenzoïque, absence de catalase thermostable.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient : l'âge de moins de 15 ans, une TB ancienne et le refus de la sérologie VIH. En plus, pour évaluer l'impact de l'infection VIH sur la TB, les patients qui avaient des comorbidités pouvant avoir un impact sur le traitement de la TB (une glycémie ≥ 1 g/l et une albuminurie) ou qui ont été défaillants pour le traitement antituberculeux (perdus de vue) étaient exclus.

Traitement et suivi des patients

Le régime de traitement de la TB utilisé était celui du Programme national de lutte contre la TB au Togo, basé sur les recommandations de l'OMS. Il était constitué de rifampicine, d'isoniazide, de pyrazinamide et d'éthambutol pour les deux premiers mois et d'éthambutol et d'isoniazide pour les six mois suivants (2RHZE + 6EH). Les examens de contrôle de crachats ont été faits aux deuxième, cinquième et huitième mois pour évaluer l'efficacité du traitement. Les patients infectés par le VIH et qui avaient un taux de CD4 inférieur à 200/ μ l ont été confiés au Programme national de lutte contre le sida pour leur mise sous traitement antirétroviral (ARV).

Les données recueillies ont été analysées par le logiciel ÉpiInfo™ version 6.04b. Le test statistique Chi² a été utilisé pour comparer les pourcentages avec un seuil de significativité de 0,05.

Définition des critères d'évaluation du traitement de la TB

Ces critères concernent tous les malades TB, ils n'ont pas de lien avec le VIH.

Les critères utilisés dans cette étude étaient ceux recommandés par l'OMS pour évaluer l'efficacité du traitement

antituberculeux dans tous les Programmes nationaux de lutte contre la TB. Il s'agissait des critères biologiques basés sur les résultats de l'examen direct des crachats :

- guérison : un patient est dit guéri si l'examen microscopique de crachat du contrôle du huitième mois est négatif ;
- échec : le patient sous traitement est considéré en échec thérapeutique si l'examen microscopique de crachats du contrôle du cinquième mois est positif.

Les données recueillies ont été analysées par le logiciel ÉpiInfo™ version 6.04b. Le test statistique χ^2 a été utilisé pour comparer les valeurs avec un intervalle de confiance de 95 %.

L'étude a été approuvée par un comité ad hoc faisant office de comité d'éthique mis en place par le ministère de la Santé du Togo.

Résultats

Caractéristiques des patients

Parmi les 592 patients nouveaux cas, souffrant de TB pulmonaire à microscopie positive, enregistrés pendant la période de l'étude, 569 (96,1 %) avaient accepté le test de dépistage de l'infection VIH. La sérologie VIH était positive chez 135 patients (TB/VIH+), soit un taux de séroprévalence VIH de 23,7 %. Chez tous les patients, il s'agissait du VIH-1. La prévalence du VIH en fonction du sexe ne montrait pas de différence statistiquement significative ($p = 0,4$). L'âge des patients variait de 12 à 59 ans avec une moyenne sans différence statistiquement significative selon le statut sérologique (Tableau 1). Après exclusion de six patients co-infectés TB/VIH+ et de deux patients tuberculeux séro-négatifs selon les critères définis dans la méthodologie, l'étude de l'impact du VIH sur le traitement de la TB a été réalisée sur 561 patients répartis en 129 patients TB/VIH+ et 432 TB/VIH-. La moyenne du nombre des CD4 chez les

129 patients TB/VIH+ était de $232/\mu\text{l}$ (écart-type = 201) avant traitement ARV.

Impact de l'infection VIH

Au total, 461 des 561 patients ont été déclarés guéris avec un taux global de guérison de 82,2 %. En fonction de l'infection VIH, le taux de guérison était de 64,3 % dans le groupe des patients TB/VIH+ et 87,5 % dans le groupe des patients TB/VIH-, avec une différence statistiquement significative ($p < 0,01$) (Tableau 2). Le nombre total de patients décédés était de 84 (14,9 %), répartis entre 33 (25,6 %) dans le groupe des patients TB/VIH+ et 51 (11,8 %) dans le groupe des patients TB/VIH- avec une différence statistiquement significative ($p < 0,01$).

Impact de l'immunodépression

Soixante et onze des 129 patients TB/VIH+ (55,8 %) avaient un nombre de CD4 inférieur à $200/\mu\text{l}$ et dix (7,7 %) en avaient moins de $50/\mu\text{l}$. Dans le groupe des patients TB/VIH+, le taux de guérison était de 47,8 % chez ceux ayant un nombre de CD4 inférieur à $200/\mu\text{l}$ ($n = 71$) contre 84,4 % chez ceux qui avaient un nombre de CD4 supérieur à $200/\mu\text{l}$ ($n = 58$) avec une différence statistiquement significative ($p = 0,01$) (Tableau 2). Parmi les 58 patients TB/VIH+ et immunodéprimés, dix étaient sous traitement ARV ; dans ce groupe de patients sous ARV, le taux de guérison était de 50 %. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le taux de guérison chez les patients TB/VIH- (87,5 %) et le taux de guérison chez les patients TB/VIH+ ayant un nombre de CD4 supérieur à $200/\mu\text{l}$ (84,4 %) ($p = 0,5$). Chez 13 patients TB/VIH+ avec un nombre de CD4 inférieur à $200/\mu\text{l}$, nous avons noté des affections associées à la TB : zona (six cas), diarrhées chroniques (quatre cas), adénopathies (trois cas), candidose œsophagienne (deux cas), sarcome de Kaposi cutané (un cas) et herpès génital (un cas). Le taux de décès chez ces 13 patients avec des comorbidités était de 53,8 % (7/13).

Tableau 1 Caractéristiques des 569 nouveaux tuberculeux de l'étude / <i>Characteristics of the 569 new cases of pulmonary TB patients</i>				
Paramètres	VIH positif ($n = 135$)	VIH négatif ($n = 434$)	Total ($n = 569$)	<i>p</i>
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	
Moyenne d'âge \pm ET	35 \pm 2	32 \pm 6		0,37
Masculin	76 (56,3)	263 (60,6)	339 (59,6)	
Féminin	59 (43,7)	171 (39,4)	230 (40,4)	
Sex-ratio (M/F)	1,3	1,5		
Exclus	6 (4,4)	2 (0,4)	8 (1,4)	
ET : écart-type				

Tableau 2 Évaluation de l'impact de l'infection VIH sur le traitement de la tuberculose / *Assessment of the HIV-infection impact on tuberculosis treatment*

	VIH négatif		VIH positif			
	(n = 432)	Total (n = 129)	CD4 > 200	CD4 < 200	Sous ARV	Non traités ARV
			(n = 58)	(n = 71)	(n = 10)	(n = 61)
	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)	Nombre (%)
Guéris	378 (87,5)	83 (64,3)	49 (84,4)	34 (47,8)	6 (60)	28 (45,9)
Pourcentage		< 0,01		< 0,01		0,3
Décès	51 (11,8)	33 (25,6)	7 (12)	26 (36,6)	2 (20)	24 (39,3)
Pourcentage		0,01		< 0,01		0,3
Échecs	3 (0,7)	13 (10,1)	2 (3,4)	11 (15,4)	2 (20)	9 (14,7)
Pourcentage		< 0,01		0,024		0,6

Discussion

En ASS, le nombre de cas de TB a explosé au cours de ces dix dernières années. L'infection à VIH est l'un des facteurs principaux pouvant expliquer cette explosion [11]. Ainsi, 250 000 cas de TB par an seraient directement liés au VIH, dans cette région [2]. Dans notre étude, la prévalence de l'infection à VIH retrouvée chez les patients tuberculeux était de 23,7 %. En ASS où la prévalence du VIH est élevée, la prévalence de la co-infection TB/VIH varie entre 16 à 80 % [6,9,11,14,15] selon les pays. Par contre, dans les pays occidentaux où la prévalence de l'infection VIH est faible, la prévalence de la co-infection varie de 3 à 6 % [7].

L'un des indicateurs de l'évaluation de performance des Programmes nationaux de lutte contre la TB est le taux de guérison. Pour l'OMS, le taux de guérison recommandé pour les pays à ressources limitées est de 85 % des malades tuberculeux nouveaux cas dépistés. Dans cette étude, le taux de guérison global était de 82,2 %, alors que les taux de guérison spécifiques étaient de 64,3 % dans le groupe TB/VIH+ et de 87,5 % dans le groupe TB/VIH-. Globalement, l'infection à VIH a un impact négatif sur le traitement de la TB.

Selon Dye et al, le taux de guérison global de la TB varie de 71,1 à 74,4 % en Afrique, en fonction de la prévalence de l'infection à VIH [3]. Cependant, il est important de noter que chez les patients ayant une immunodépression modérée (CD4 > 200/ μ l), l'infection à VIH n'a pas d'impact négatif sur le traitement de la TB, le taux de guérison étant proche de celui des patients TB/VIH-. L'évolution sous traitement antituberculeux n'est défavorable que chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200/ μ l (26,3 % de décès). Selon Corbett et al, 40 % de décès des tuberculeux sont directement attribuables au VIH en Afrique [1]. Une meilleure prise en charge de l'infection à VIH sensibilisation, dépistage précoce, suivi biologique, prévention des infections opportunistes par le cotrimoxazole et traitement ARV améliorerait les résultats de la lutte contre la TB [4].

Il est à noter que seulement dix des 71 (14 %) patients avec un taux de CD4 inférieur à 200/ μ l ont été mis sous ARV. Cela s'explique par les problèmes d'approvisionnement et de gestion des ARV (parfois même des périodes de rupture de stocks) que le Togo a connus entre 2005 et 2008. Aucune conclusion ne peut donc être tirée des résultats du traitement de ces patients sous ARV.

Dans la plupart des pays africains, le diagnostic et le traitement de la TB sont gratuits. Cependant, les Programmes nationaux de lutte contre la TB ne seront performants que s'ils prennent en compte la co-infection TB/VIH, à savoir : dépistage systématique et gratuit du VIH, évaluation de l'état immunitaire et éventuellement mise sous traitement ARV.

Au Togo, le nombre de cas de TB dépistés par an connaît une augmentation progressive depuis sept ans, passant de 1 789 en 2003 à 3 059 en 2008 (données non publiées du Programme national de lutte contre la TB). Le dépistage de l'infection à VIH n'est pas encore systématique à cause du coût du dépistage à la charge du malade tuberculeux, même si des progrès sont faits par la mise en place d'un Comité national de surveillance et de gestion de la co-infection TB/VIH.

Conclusion

Pour atteindre l'un des objectifs de l'OMS pour la lutte contre la TB qui est de guérir 85 % des patients tuberculeux, le Programme national de lutte contre la TB au Togo devrait prendre en compte la co-infection TB/VIH et non la lutte contre la TB uniquement. Cela nécessitera un renforcement de la collaboration entre les programmes VIH et TB dans les domaines suivants : la formation du personnel de santé sur la co-infection TB/VIH, la disponibilité des réactifs et des consommables pour le dépistage du VIH, la gratuité du dépistage, la disponibilité du cotrimoxazole dans les centres de diagnostic et de traitement de la TB, l'accessibilité de

l'évaluation de l'état immunitaire (comptage de CD4) aux patients TB/VIH+, un renforcement du suivi des patients.

Remerciements et conflit d'intérêt : Nous remercions le projet TGO-304-G03-T (financement du Fonds mondial de lutte contre le sida, la TB et le paludisme) et l'association allemande d'aide aux lépreux DAHW (DAHW) pour le financement de cette étude.

Nous remercions également les techniciens du Laboratoire national de référence des mycobactéries et les contrôleurs lèpre/TB des centres de diagnostic et de traitement des sites retenus pour l'étude.

Références

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al (2003) The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 163(9):1009–21
2. De Cock K (1994) The new tuberculosis. *Afr Health* 16(3):8–10
3. Dye C, Watt CJ, Bleed DM, et al (2005) Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 293(22):2767–75
4. Habib AG (2009) A clinical and epidemiologic update on the interaction between tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in adults. *Ann Afr Med* 8(3):147–55
5. Holmes CB, Losina E, Walensky RP, et al (2003) Review of human immunodeficiency virus type 1-related opportunistic infections in Sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 36(5):652–62 Epub 2003
6. Ige OM, Sogaolu OM, Ogunlade OA (2005) Pattern of presentation of tuberculosis and the hospital prevalence of tuberculosis and HIVco-infection in University College Hospital, Ibadan, a review of five years (1998–2002). *Afr J Med Med Sci* 34(4):329–33
7. Lazarus JV, Olsen M, Ditiu L, Matic S (2008) Tuberculosis-HIV co-infection, policy and epidemiology in 25 countries in the WHO European region. *HIV Med* 9(6):406–14 Epub 2008
8. Le point sur l'épidémie de sida, Rapport Onusida 2007. http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_fr.pdf. Consulté le 2 février 2008
9. Maher D, Harries A, Getahun H (2005) Tuberculosis and HIV interaction in Sub-Saharan Africa: impact on patients and programmes, implications for policies. *Trop Med Int Health* 10(8):734–42
10. Mariani F, Goletti D, Ciaramella A, et al (2001) Macrophage response to *Mycobacterium tuberculosis* during HIV infection, relationships between macrophage activation and apoptosis. *Curr Mol Med* 1(2):209–16
11. Nkoghe D, Toung Mve M, Nnegue S, et al (2005). Séroprévalence du VIH au sein des tuberculeux de l'hôpital de Nkembo à Libreville, Gabon. *Bull Soc Pathol Exot* 98(2):121–2 <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T98-2-2663-2p.pdf>
12. Rapport mondial 2008 sur la lutte contre la tuberculose. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/>. Consulté le 20 mars 2009
13. Rosas-Taraco AG, Arce-Mendoza AY, Caballero-Olín G, Salinas-Carmona MC (2006) *Mycobacterium tuberculosis* upregulates coreceptors CCR5 and CXCR4 while HIV modulates CD14 favoring concurrent infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 22(1):45–51
14. Sume GE, Etogo D, Kabore S, et al (2008) Seroprevalence of human immunodeficiency virus infection among tuberculosis patients in the Nylon district hospital tuberculosis treatment centre. *East Afr Med J* 85(11):529–36
15. Van Der Werf MJ, Sebhatu M, Weldegergis T, et al (2007). TB-HIV co-infection in Eritrea. *Int J Tuberc Lung Dis* 11(7):823–6
16. Wood R, Maartens G, Lombard CJ (2000) Risk factors for developing tuberculosis in HIV-1-infected adults from communities with a low or very high incidence of tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 23(1):75–80