

Problématiques de la Co-infection VIH/Tuberculose dans le contexte de l'accès aux soins et au traitement

A. Kassi, E. Bissagnéné
Service de Maladies Infectieuses
CHU de Treichville, Abidjan

Co-infection VIH/Tuberculose

Infection à VIH et Tuberculose

- Deux lourds fardeaux dont le contrôle, voire l'élimination constitue un défi pour les Etats africains et leurs services de santé.
- Comme si l'impact d'une seule maladie ne suffisait pas, leur co-infection encore plus redoutable en termes de morbidité, de mortalité et de transmissibilité.

Intérêt épidémiologique

— Infection à VIH

1^{ère} cause d'augmentation de l'incidence de la tuberculose dans le monde

— Tuberculose

1^{ère} IO plus fréquente chez les PVVIH,
1^{ère} cause de décès chez PVVIH, sous HAART

— Co-infection VIH-TB,

cause d'une forte morbi-mortalité dans les PED
: 11-50%

A TUBERCULOSE DANS LES PAYS DE L'EST ET DANS L'EX URSS



APRES 40 ANS DE REGRESSION LA TUBERCULOSE GALOPE DE NOUVEAU EN EUROPE DE L'EST ET DANS L'EX-URSS...

Tuberculose : le mot d'ordre des spécialistes est « vigilance »

VERS UNE RECRUDESCENCE DE LA TUBERCULOSE ?

Un phénomène encore limité en France, mais la vigilance s'impose

TUBERCULOSE : UN RETOUR EN FORCE

Alors qu'elle était sur le point de disparaître, la tuberculose est en passe d'être à nouveau très répandue. La vigilance s'impose.

L'initiative argumentée de l'OMS

L'alerte à la tuberculose toujours renouvelée

L'organisation mondiale prévoit 90 millions de nouveaux malades dans les dix ans. Ses objectifs : en sauver au moins 12 millions. Et elle indique des voies à suivre.

LA RECRUDESCENCE DE LA TUBERCULOSE EN OCCIDENT SE CONFIRME, SELON L'OMS

TUBERCULOSE : MOINS D'UN CAS SUR DEUX EST OFFICIELLEMENT DÉCLARÉ

L'OMS craint 30 millions de morts dans les dix ans

Tuberculose : le retour

tuberculose : vérités oubliées ?

à tort comme une maladie du passé, la tuberculose sous toutes ses formes fait son retour au premier plan de l'actualité médicale. A l'échelle de la planète, est-elle la maladie du XXI^e siècle ?

MEDECINE Le constat de catastrophe de l'OMS

La tuberculose dopée par l'épidémie de sida

Les souches de bacille résistantes aux médicaments les plus courants se multiplient et l'explosion de la maladie est favorisée par la multiplication des cas d'infection par le HIV

TB & VIH ? "On n'a encore rien vu!"

Conférence Mondiale sur la santé pulmonaire, organisée par l'UICTMR, à Mayence du 17 juin 1994, a permis aux représentants de 140 pays de faire le point sur la tuberculose.

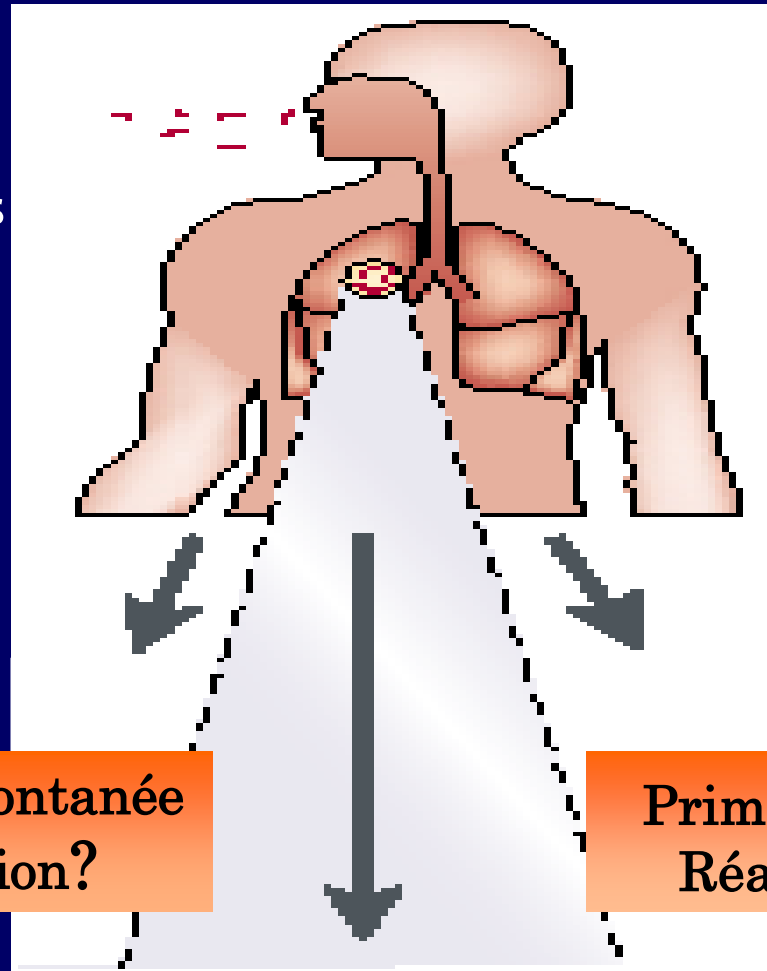
Recrudescence Tb

Tb / SIDA

Tb MDR, XDR

Physiopathologie de la co-infection

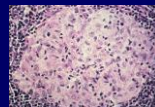
- gouttelettes aérosols dans alvéoles pulmonaires
- phagocytose par macrophages alvéolaires, cellules dendritiques
- cellules T ganglions drainants



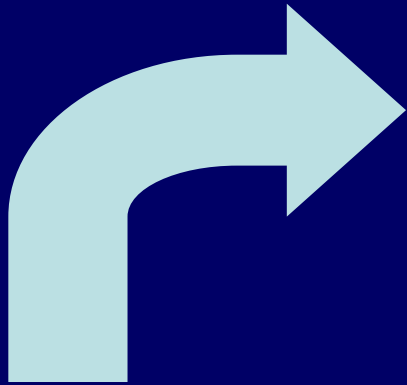
Guérison spontanée
Éradication?

Terrain
+++
↓
Primo Infection 5-10%
Réactivation 5-15%

Infection latente > 90%



Physiopathologie de la co-infection : cercle vicieux



HIV

Immunodépression
Déficit cellulaire CD4
Baisse cytokines
- IFN- γ (++++)
- IL2
- TNF



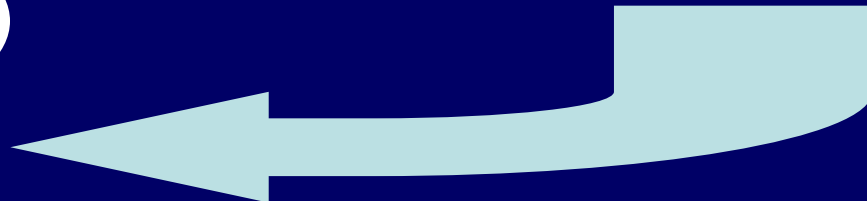
Croissance mycobactérie
↗ Risque de réactivation
ou réinfection



**TUBERCULOSE
MALADIE**



Production TNF- α ,
IL-6, IL-1/ granulomes



Risque d'évolution
Vers stade SIDA



Charge virale ↗↗
Locale et systémique

Enjeu du dépistage de la tuberculose

- **Important**
car le déficit immunitaire lié à l'infection à VIH favorise le passage de la tuberculose latente à la tuberculose active
- **Un dépistage tardif de la co-infection, cause principale de décès des patients co-infectés**

Dépistage faible du VIH PNLT en Côte d'Ivoire

	2007	2008
Patients Tb	23383	24030
Conseil, test VIH	11264 (56%)	17234 (72%)
Patients VIH +	4370 (39%)	5078 (29%)
Sous CTX	3933 (90%)	3 029 (60%)
Sous ARV	1136 (26%)	1132 (22%)

- **Tester au moins 60% des patients Tb**
- **Traiter au moins 30% des patients VIH/Tb**

Principales raisons

- Éloignement des laboratoires de certains centres de dépistage VIH et de bilan initial,
- Délais de rendu des résultats de dépistage VIH et du bilan initial trop longs,
- Rupture fréquente de réactifs et consommables pour le test VIH,
- Système de référence et contre référence non fonctionnel
- *Absence de programmes intégrés permettant de dépister dans une même structure la Tb et le VIH*

Mise en place d'une collaboration

Objectifs de la lutte conjointe

- Étendre le dépistage et l'accès aux soins du VIH à tous les centres de traitement de la Tb
- Assurer le dépistage précoce de la Tb chez les PVVIH
- Renforcer la collaboration entre les acteurs de la PEC des PVVIH et de la Tb
- *Intégrer les activités de PEC de la Tb et du VIH, afin de traiter le patient VIH/Tb*
 - dans le même centre
 - par le même personnel

- Cotrimoxazole
- Antituberculeux
- Antirétroviral

Diagnostic : modification des aspects cliniques, radiologiques de la Tb par le VIH

Plus grande fréquence de :

- examens directs négatifs (Corbett, CID 2002)
- localisations extra-pulmonaires (Ackah, Lancet 1995)
- image non spécifique (Tshibwabwa-Tumba, J Radiol 1997)

Plus de tuberculoses
- Non diagnostiquées
- non traitées



Plus de décès

(Kramer, Am J Med 1990)
(Rana JAIDS 2000)

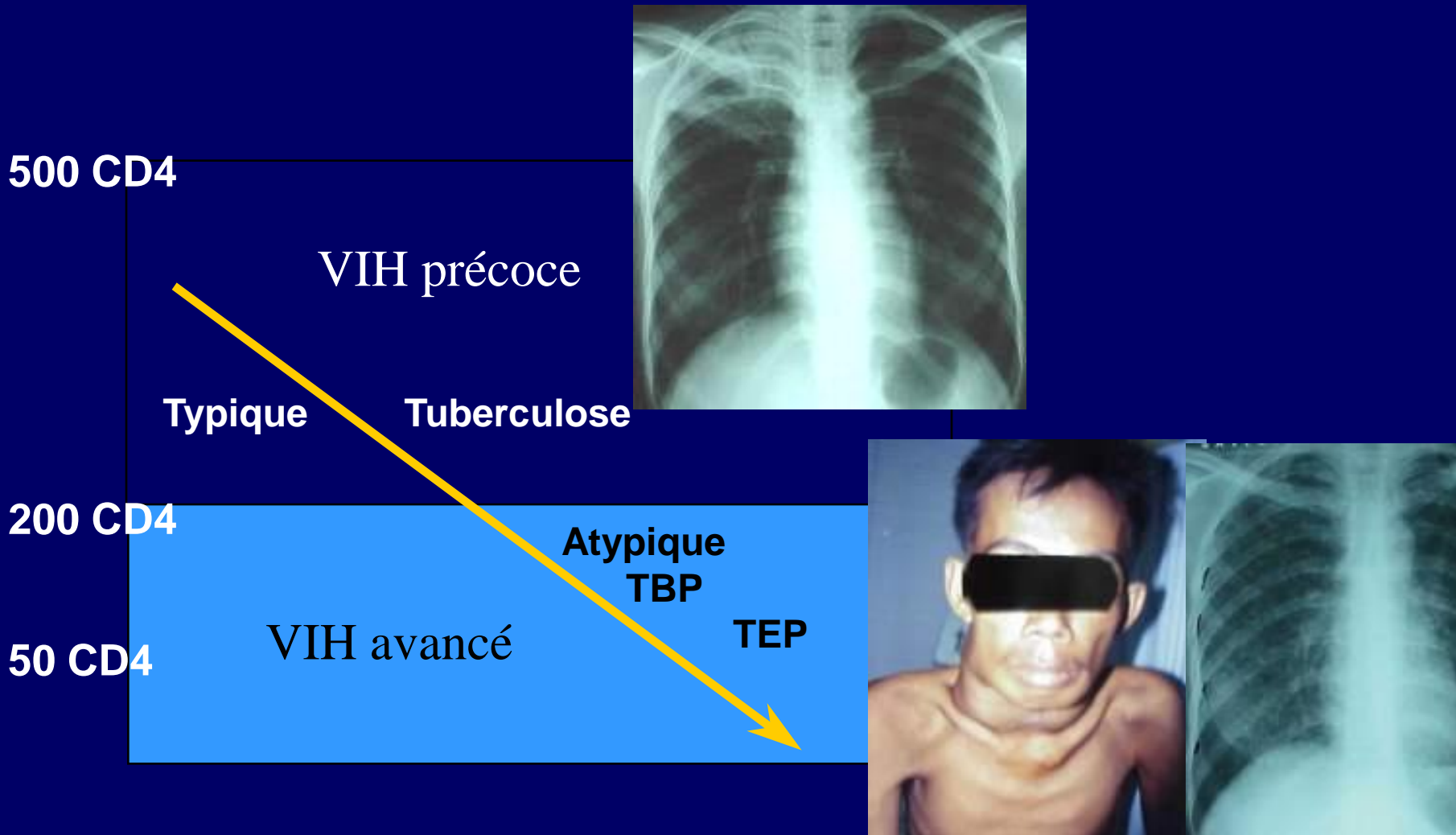
Plus de décès
(Ackah, Lancet 1995)
(Harries, Lancet 2001)

Traitement

Guérison

Plus de récurrences
(Korenromp, CID 2003)

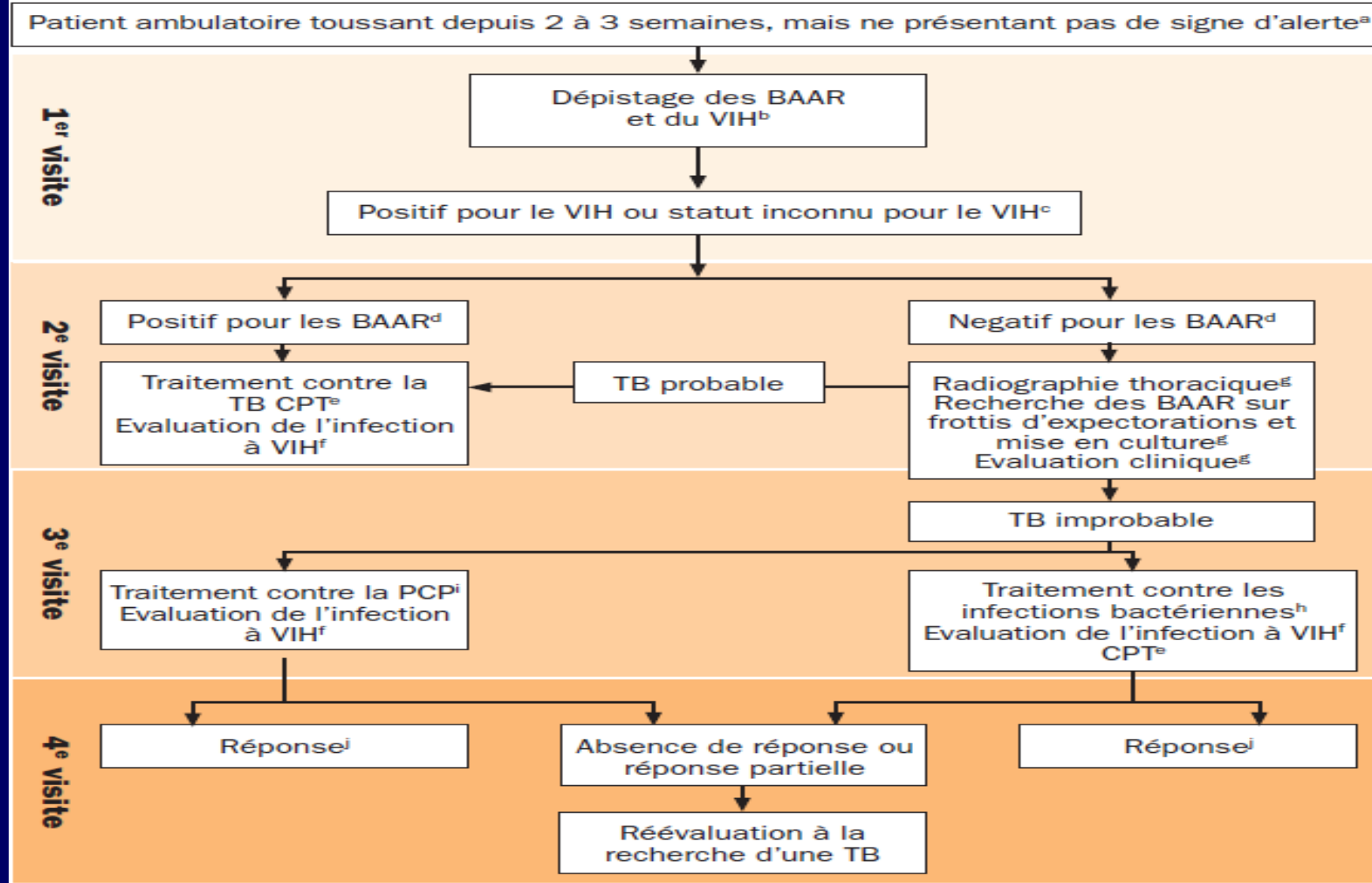
Formes cliniques de la Tb en fonction des CD4



Confirmation diagnostique de la Tb

	Avantages	Inconvénient
Microscopie ED	simple, rapide peu coûteux	peu Se (45%), non Sp (BAAR ?)
Culture (solide) (Lowenstein)	Se (60-90%) Sp (100%)	lenteur (2 mois)
Culture (liquide) Bactec	réduction du délai	Coût élevé
Test cutané IDR	simple, rapide	apport limité négatif (30-75%)
Quantiféron Elispot	Ag spécifique Sp : 89 – 100%	apport limité faux négatifs (ID)

Algorithme pour le diagnostic de la tuberculose chez des patients séropositifs pour le VIH pris en charge en ambulatoire



Prise en charge des deux pathologies

Rendue complexe,

- Insuffisance de collaboration entre les programmes de lutte antiTb et anti VIH
- Difficultés du diagnostic en particulier des TEP,
- Emergence des Tuberculoses résistantes

Traitement, des deux infections

- Interactions médicamenteuses,
- Fréquence accrue des effets indésirables,
- Survenue d'un syndrome reconstitution immune

Prise en charge du patient co-infecté

Traitement antituberculeux

Types de traitement	Cas de tuberculose	Phase d'attaque	Phase d'entretien
1 ^{ère} ligne	Nouveau cas	Rifampicine (R) Isoniazide (H) Pyrazinamide (Z) Ethambutol (E) } 2 mois	4 RH
2 ^{ème} ligne	Rechute : Echec Reprise de ttt	2 RHZES/1 RHZE	5 RHE
Autres	Chronique	Centres référence	

Résistance aux anti-Tb : un problème

- Définition
 - Multirésistance (MDR-TB) : R* à au moins RMP et INH
 - Ultrarésistance (XDR-TB) : R* à RPM, INH, FQ et au moins un antiTb inj de L2^{ème} (Kanamycine, amikacine, capréomycin
- Fréquence 2000-2004 (MMWR 2006)
 - Monde, sur 17690 souches : 20% MDR, 2% XDR-TB
 - Afrique : forte prévalence des Tb MDR : 23% MDR, 1% XDR
- Épidémie de XDR-Tb en Afrique du Sud (Ghandi, Lancet 2006)
 - 1 539 souches, 544 *M tuberculosis*, 41% MDR-TB
 - 53 patients XDR +, VIH+ 100% sur ceux testés, létalité 98%

* Définition WHO Global Task Force on XDR-TB, 2006

Rapport OMS 2008

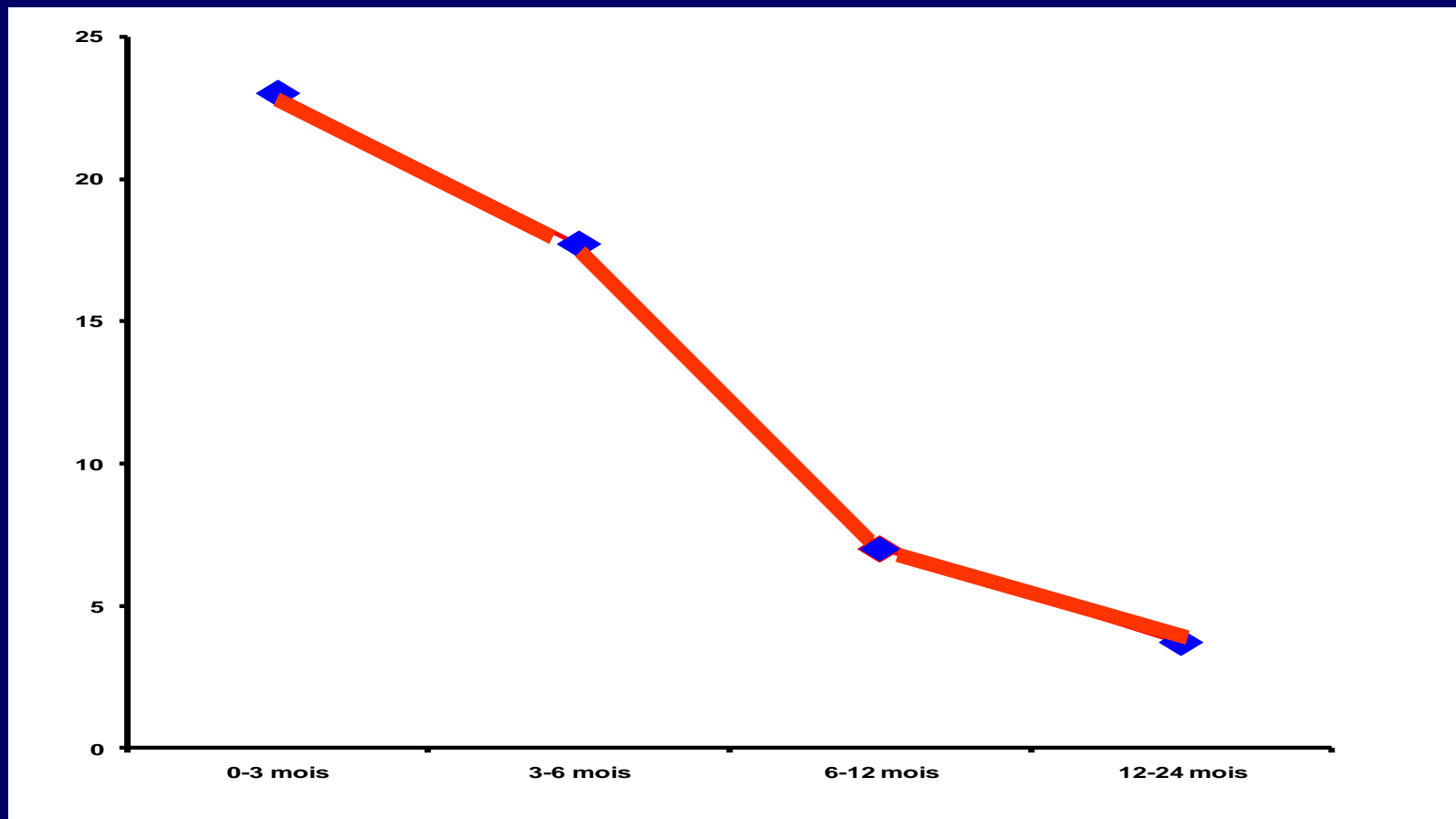
- Rapport OMS 2008
 - 500 000 cas Tb MR dans le monde (5% des cas de Tb)
 - 66 700 cas en Afrique en 2006
- Côte d'Ivoire (PNLT)
 - enquête 2005 : 2.5%

- Durée traitement : 18-24 mois
- Coût majoré
- ES majorés
- Inobservance
- Pronostic : 37- 58% de guérison
- Dissémination dans population

Traitement antirétroviral

- **CD4 < 200 :**
Débuter ARV à J30 après le début du traitement antituberculeux,
- **CD4 > 200 :**
Débuter ARV à la phase 2 du traitement antituberculeux,
- **Choix préférentiel : ZDV+ 3TC + EFV 600 mg**

La mise sous ARV décroît l'incidence de Tb



Lawn, AIDS 2006

Interactions médicamenteuses ARV et Rifampicine

NNRTI	Effet de Rif	IP	Effet de Rif
Névirapine	↓ 37-58%	Saquinavir	↓ 80 %
Efavirenz	↓ 13-26%	Ritonavir	↓ 35 %
		Indinavir	↓ 90 %
		Nelfinavir	↓ 82 %
		Amprenavir	↓ 81 %
		Lopinavir	↓ 75 %

Lopez-Cortes, Clin Pharmacokinet 2002,

Effets indésirables cumulés

Toxicité	ARV	Antituberculeux
Neuropathies p	<i>D4T, DDI</i>	Isoniazide
Hépatotoxicité	<i>NVP, EFV</i> <i>NRTI, IP</i>	Isoniazide, rifampicine, rifabutine, pyrazinamide
Eruption cutanée	<i>ABC,</i> <i>EFV, NVP</i>	rifampicine
Toxicité neurol	<i>EFV</i>	Isoniazide
Effets oculaires	<i>DDI</i>	Ethambutol, rifabutine

Tolérance clinique (Etude EFACI)

Effets secondaires Grade 3 ou 4	EFV 800 n = 59	EFV 600 n = 60	
Neuropathies périphériques	1	0	
Troubles neuropsychiques	4	0	
Eruptions cutanés	2	0	
Troubles digestifs	1	0	
IRIS (restauration immune)	4	3	
Incidence cumulée	13 (20%)	4 (5%)	
	p = 0.01	RR = 1.77	IC [1.27-2.46]

Syndrome de restauration immunitaire

- Symptômes inflammatoire après introduction HAART efficace :
 - ↗ CD4 circulants
 - et/ou ↘ ARN -VIH
- Incidence : 32% si ARV précoce
- Mortalité : 10% (Lawn, AIDS 2007)
- Facteurs de risque:
 - CD4 < 50
 - ARN-VIH préthérapeutique ↗
 - Introduction des ARV < 2 mois
- Poursuivre HAART
- Corticothérapie de courte durée

Meintjes G et al. Lancet 2008



SMIT, Abidjan 2008

Mortalité liée à la co-infection

- Tuberculose

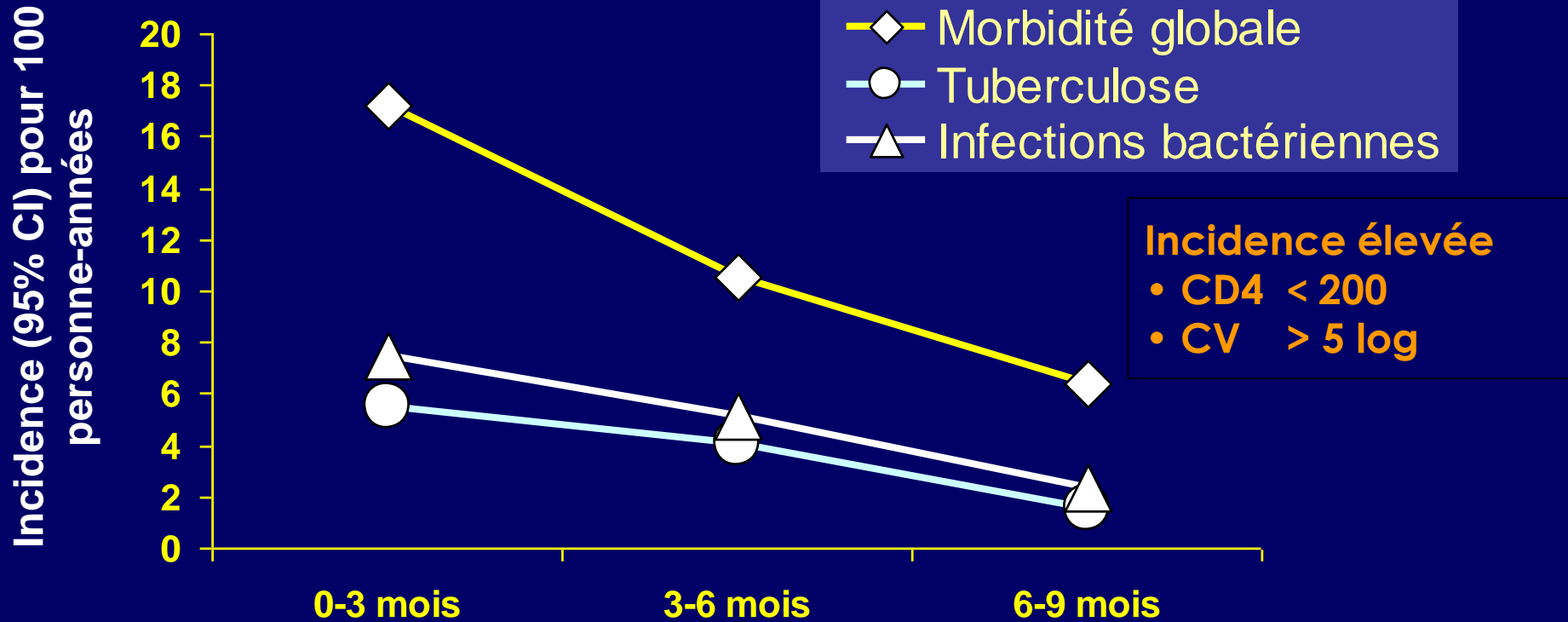
cause majeure de décès chez les patients infectés par le VIH + et associée à un taux de survie réduit des personnes VIH + (jusqu'à 40% des VIH + en Afrique)

Etudes autopsies, adultes VIH+ (avant les ARV), Abidjan 1990-1992 et Nairobi 1996-1997

Pathologies	Cause du Décès (%)	
	Abidjan	Nairobi
Tuberculose	32	47
Infects Bactériennes	25	28
Toxoplasmose	10	0
Pneumocystose	2	0
Cryptococcose	2	4

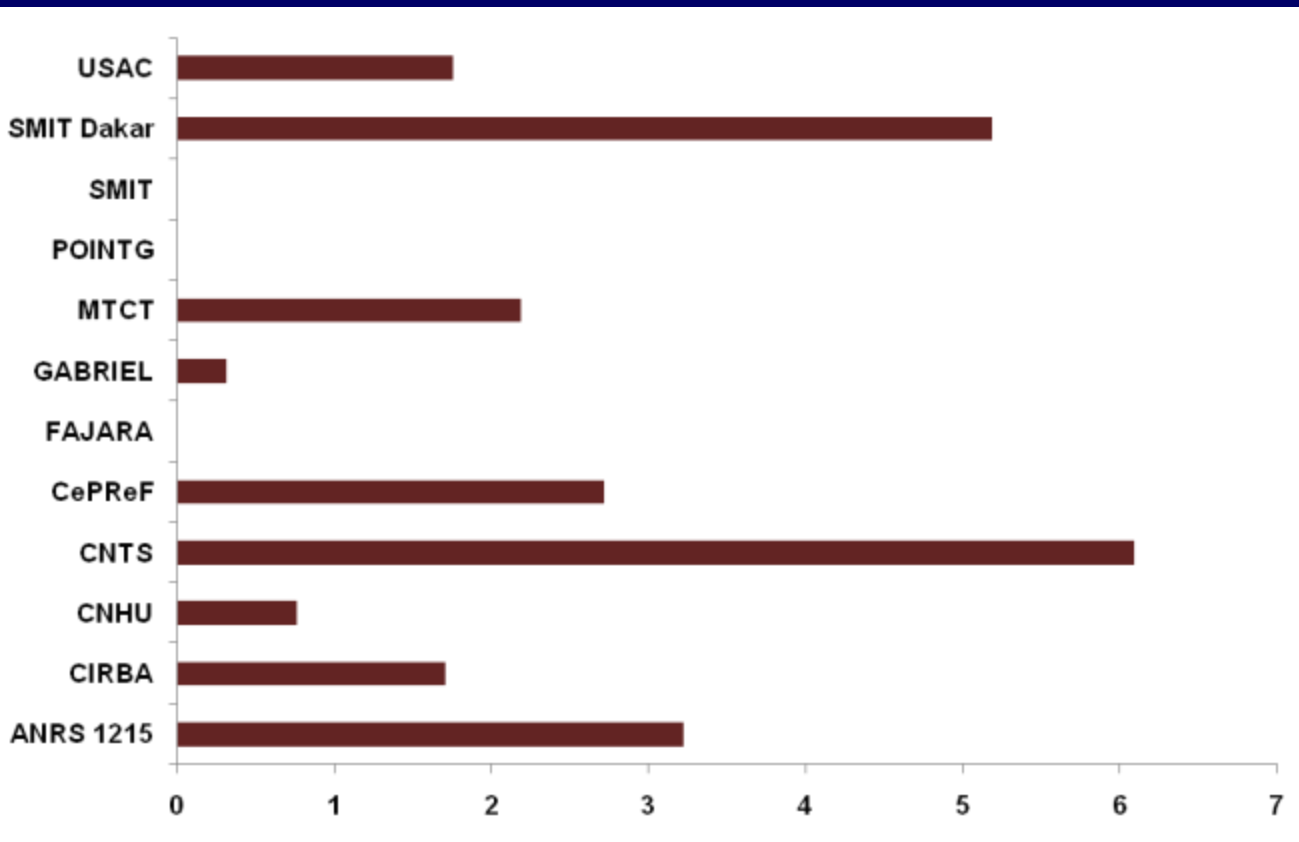
Morbidité et Mortalité

Incidence de morbidité sévère sous ARV



Essai Trivacan
Moh R, AIDS 2007

Incidence globale de la Tb dans les 24 mois après la mise sous ARV dans les centres leDEA



Collaboration leDEA

**10 pays, 12 cohortes,
17 291 adultes sous
traitement ARV**

Incidence moyenne : 1,55 / 100 personne-années

Prophylaxie de la TB chez adultes VIH+

- Prophylaxie primaire efficace...
 - 9 essais randomisés, dont 4 en Afrique
 - Risque de TB diminué d'un facteur 2 par l'INH (méta-analyse : Bucher, AIDS 1999)
- Recommandée par l'OMS depuis 1993...
 - INH 5 mg/Kg/j pendant 6 mois
 - Après avoir écarté le diagnostic de Tb active
- Mais, non pratiquée
 - Crainte des résistances
 - Implique un changement majeur des pratiques
 - Doute sur l'intérêt à moyen terme (Johnson, AIDS 2001, Quigley, AIDS 2001)

Prophylaxie secondaire

- **Egalement efficace, mais moins étudiée ...**
 - 1 essai d'extension du traitement curatif par 6 mois de RH au Zaire (Perriens, NEJM 1995),
 - 2 essais de prophylaxie secondaire (INH 300 mg/j) à Haïti (Fitzgerald Lancet 2000) et en Afrique du Sud (Churchyard AIDS 2003)
 - Risque de Tb récurrente diminué de 2 à 5 fois
- **Pas recommandée...**
- **Pas davantage pratiquée que la prophylaxie primaire, pour les mêmes raisons**

Etude Temprano ANRS 12136

Objectif principal

Évaluer, chez des adultes VIH+ ayant entre 250 et 500 CD4/mm³ et pas de critère clinique de mise en route immédiate d'un traitement ARV, l'efficacité :

- de la mise en route immédiate des ARV**
- d'une prophylaxie immédiate de six mois par isoniazide 300 mg/jour**

Temprano



Randomisation

Rien



INH



ARV quand critères OMS présents



ARV précoce



ARV précoce

+ **INH**



Jugement à 30 mois:
DC ou tuberculose

Conclusions

- **VIH/TB : préoccupation majeure**
Association avec morbi-mortalité sévère
- **Situation grave avec TB MDR : aucun traitement codifié**
- **Approche intégrée entre PNLT et PNLVIH**
- **Prévention**

Remerciements

URCO du SMIT

- Professeur Serge EHOLIE
- Docteur Frédéric ELLO

PNPEC Côte d'Ivoire

- Docteur Virginie Traoré

PACCI Côte d'Ivoire

- Docteur Xavier Anglaret

Programme leDEA

- Docteur Didier EKOUEVI
- Investigateurs
- Tous les patients

PNPT Côte d'Ivoire

- Docteur Moïse N. PITTA