

Infection à VIH et tuberculose, à propos de 32 cas*

C. LOPES**, H. ALVES**, E. RABADÃO**, J. OLIVEIRA**, V. POMBO**,
J.G. SARAIVA DA CUNHA**, R. CÔRTE-REAL** et A. MELIÇO-SILVESTRE**

RESUME Pendant une période de 5 ans, 160 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés dans notre Service, 32 (20 %) présentaient simultanément une tuberculose (TB). Parmi ces derniers cas la majorité était des Caucasiens (96,87 %) de sexe masculin (75 %) avec un âge moyen de 33,03 ± 11,34 ans. L'infection par le VIH 1 était présente dans 31 cas, un seul étant infecté par le VIH 2. Parmi les facteurs de risque pour l'infection à VIH, la toxicomanie intra veineuse prédomine (65,62 %). Presque la moitié des patients (46,87 %) avait une localisation thoracique de la TB, tandis que 25 % des cas présentaient une atteinte extra-thoracique et chez 9 sujets (28,12 %) la TB se manifestait sous forme disséminée. L'examen direct a été positif dans 20 cas et chez 17 patients *Mycobacterium tuberculosis* était isolé sur milieu de Lowenstein. Les schémas thérapeutiques ont été très variables, mais comprenant toujours l'isoniazide et la rifampicine. La tuberculose a été la forme de présentation du Syndrome d'Immunodéficience Acquise de 40 % des cas.

Mots-clés : Tuberculose - Infection VIH.

Le déficit immunitaire cellulaire résultant de la déplétion des lymphocytes CD4+ chez les patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), rend ceux-ci plus susceptibles à plusieurs maladies infectieuses, y compris la tuberculose (TB). En effet, l'infection par le VIH augmente le risque, non seulement de récurrence d'une TB latente, mais aussi de maladie rapidement progressive à partir d'une infection récente (1, 2, 3). Le Portugal étant un pays d'endémie tuberculeuse il était prévisible de retrouver une incidence élevée de tuberculose chez les sujets VIH positifs.

MATERIEL ET METHODES

Pendant la période comprise entre janvier 1988 et décembre 1992, 160 patients infectés par le VIH ont été hospitalisés dans le Service de Maladies Infectieuses de l'Hôpital Universitaire de Coimbra. Nous avons revu les dossiers des 32 sujets qui présentaient simultanément une tuberculose active. Chez deux patients, le diagnostic de tuberculose a été établi dans un autre hôpital.

La sélection des autres a été faite selon les critères suivants :

- Clinique et épidémiologie suggestives.
- Recherche de BAAR positive sur le liquide de lavage broncho-alvéolaire, les urines, le liquide de drainage d'abcès, le matériel de biopsie ganglionnaire et le liquide céphalo-rachidien.
- Isolement de *M. tuberculosis* en culture.
- Aspects radiologiques compatibles.
- Anatomopathologie suggestive.
- Epreuve thérapeutique positive.

A l'exception du troisième critère, permettant à lui seul le diagnostic, on a considéré qu'il y avait une TB lorsqu'au moins trois critères étaient présents. Nous avons classé la maladie selon la localisation : thoracique et extra-thoracique, la première comprenait la TB pulmonaire, l'épanchement pleural et les adénopathies hilaires et médiastinales, la dernière les autres localisations (4). Tous les patients ont été suivis pendant une période minimum de six mois après la fin du traitement, à l'exception de ceux qui sont décédés ou qui ont dû abandonner la consultation. Il a été impossible de préciser le statut de vaccination par le BCG dans tous les cas. L'intradermoréaction à la tuberculine a été considérée positive dès qu'il y avait une induration égale ou supérieure à 5 mm.

* Reçu le 18.5.94. Acceptation définitive le 29.8.94.

** Serviço de Doenças Infecciosas, Hospitais da Universidade, 3049 Coimbra Cedex, Portugal.

RESULTATS

Nous avons trouvé une incidence de 20 % de la tuberculose, soit 32 patients sur le total des 160 sujets VIH+. La majorité des patients était des Caucasiens (96,87 %) et de sexe masculin (75 %). L'infection par le VIH 1 était présente dans 31 cas, le dernier patient étant infecté par le VIH 2. L'âge moyen était de $33,03 \pm 11,34$ ans, les extrêmes variant entre 17 et 60 ans. La plupart des patients était Portugais ($n = 24$) et beaucoup d'entre eux avaient voyagé ou habité l'étranger, notamment l'Europe ($n = 17$) et l'Afrique ($n = 6$); un seul patient avait habité le Brésil et les autres n'avaient jamais quitté le Portugal. Parmi les facteurs de risque pour l'infection à VIH, la toxicomanie par voie intra-veineuse est largement ressortie, puisque 21 sujets étaient des toxicomanes tandis que les autres avaient eu des comportements sexuels à risque (4 homosexuels et 7 hétérosexuels à plusieurs partenaires). Quatre patients (12,5 %) avaient des antécédents de tuberculose. Les facteurs de risque pour la tuberculose sont représentés sur la figure 1. Au moment du diagnostic de la tuberculose, vingt et un des malades appartenaient au Groupe IV-A de la classification du CDC pour l'infection à VIH et seuls sept prenaient de la zidovudine. Pour 13/32 patients (40 %) la tuberculose était la manifestation inaugurale du SIDA. Le chiffre moyen des lymphocytes CD4+ était de $209 \pm 194/\text{mm}^3$ (4-825) et il n'a pas été statistiquement différent entre les localisations thoraciques [$149 \pm 133 /\text{mm}^3$ (4-460)] et extra-thoraciques [$269 \pm 229 /\text{mm}^3$ (18-825)] de la maladie.

Presque la moitié des patients avait une localisation thoracique de la TB (46,87 %), chez 9 la tuberculose se présentait sous forme de maladie disséminée (28,12 %), 6 avaient une atteinte ganglionnaire (18,75 %), les deux autres présentant une atteinte osseuse et rénale, respectivement. Les aspects radiologiques sont représentés sur la figure 2, tandis que les aspects cliniques et radiologiques selon la localisation étaient les suivants :

- *Localisation thoracique* ($n = 15$) : fièvre - 10, toux - 13, expectoration - 11, amaigrissement - 8, sueurs nocturnes - 5. Radiographie du thorax : normale - 4, images atypiques - 6, images suggestives - 5.

- *Localisation extra-thoracique* (y compris les formes disséminées) ($n = 17$) : fièvre - 12, amaigrissement - 10, adénopathies - 6, sueurs nocturnes - 5, toux et expectoration - 4, douleur osseuse - 1. Radiographie du thorax : normale - 8, aspect miliaire - 1, images atypiques - 8.

L'intradermoréaction à la tuberculine a été positive chez dix (31 %) des 26 patients testés. Parmi ceux qui présentaient une IDR positive, il y en avait 8 chez lesquels le chiffre des lymphocytes CD4+ était supérieur à

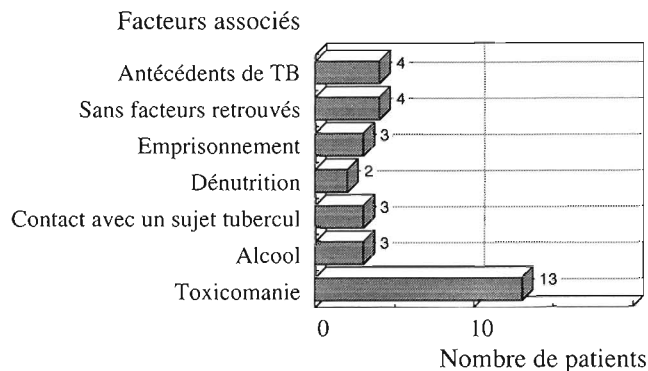


Fig. 1 : Tuberculose et infection à VIH. Facteurs de risque

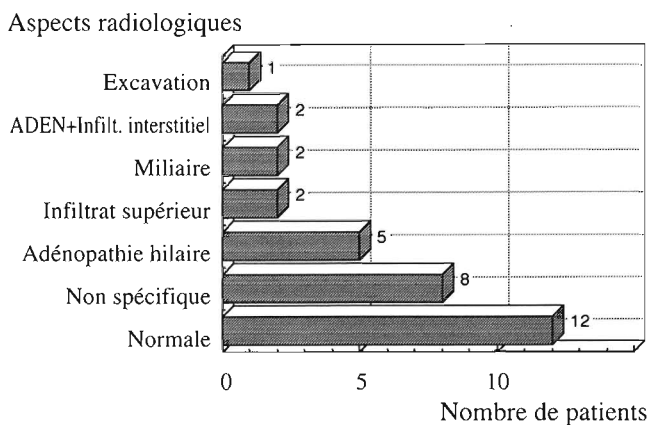


Fig. 2 : Tuberculose et infection VIH. Aspects radiologiques pulmonaires

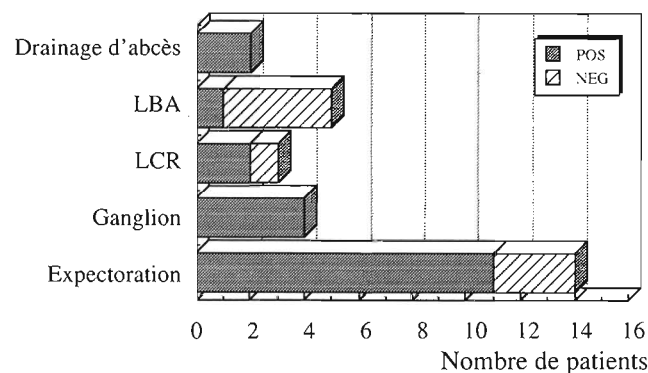


Fig. 3 : Tuberculose et infection VIH. Examen direct : coloration de Ziehl-Nielsen

200/ mm^3 (80 %) et dans 5 cas la TB avait une localisation extra-thoracique (50 %). Les données concernant la recherche du BK à l'examen direct et par culture sur milieu de Lowenstein sont représentées sur les figures 3 et 4. En aucun cas la sensibilité au BK n'a été effectuée. L'examen direct n'a pas été effectué chez 4 patients;

il était positif dans 20 cas (71,4 %) et négatif sur les 8 derniers cas (28,6 %).

En ce qui concerne la culture, elle n'a pas été effectuée sur 10 patients, étant positive dans 17 cas (77,27 %) et négative dans les 5 autres (22,72 %). Six patients ont subi une biopsie : dans 5 cas l'anatomo-pathologie a été compatible avec une adénite tuberculeuse et le dernier présentait une tuberculose vertébrale (BK identifié par culture du liquide de drainage d'abcès).

La répartition des patients selon les différents critères utilisés pour établir le diagnostic de TB ont été les suivants : culture de BK positive - 17/32; examen direct positif, tableau compatible et réponse thérapeutique - 5/32; tableau compatible, anatomo-pathologie suggestive, réponse thérapeutique - 4/32; aspects cliniques et radiologiques compatibles, réponse thérapeutique - 4/32; dans 2 cas le diagnostic de TB a été établi dans un autre hôpital.

Les schémas et durée thérapeutiques sont représentés sur la figure 5; ils comportaient toujours l'INH et la RMP dès le début. Les deux sujets qui ont pris seulement ces deux anti-tuberculeux sont des patients qui nous ont été adressés par un autre hôpital où avait été débuté le traitement. Nous avons observé un cas de toxicité médicamenteuse à l'INH sous forme d'une hépatite cytolitique réversible à l'arrêt du médicament. Celui-ci a été progressivement réintroduit sans aucun problème. Un autre de nos patients a présenté une toxi-dermie au PZA; il a été remplacé par de la ciprofloxacine. La durée du traitement a été, elle aussi, variable, bien que 15 sujets ont eu au moins 9 mois de traitement; les patients qui n'ont pas bénéficié de 9 mois de traitement sont soit décédés avant, soit ils l'avaient débuté avant d'être hospitalisés chez nous, soit ont refusé de le continuer. Dans 6 cas il a été impossible de déterminer la durée totale du traitement une fois que ces individus ont abandonné leur prise en charge. Presque la moitié des patients (n = 15) a eu une évolution satisfaisante sous traitement (46,87 %). Parmi les dix patients décédés, seulement dans 5 cas (15,63 %) le décès a été directement imputable à la tuberculose, les autres étant décédés par d'autres causes.

DISCUSSION

Nous rapportons donc dans cet article une série de patients tuberculeux infectés par le VIH. Une première particularité tient en l'incidence de la tuberculose dans la population infectée par le VIH (20 %), taux relativement faible pour le pays de forte endémie tuberculeuse qu'est le nôtre. En effet dans certains pays comme

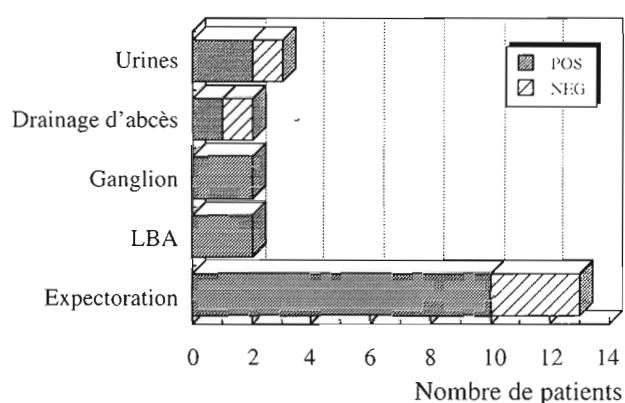
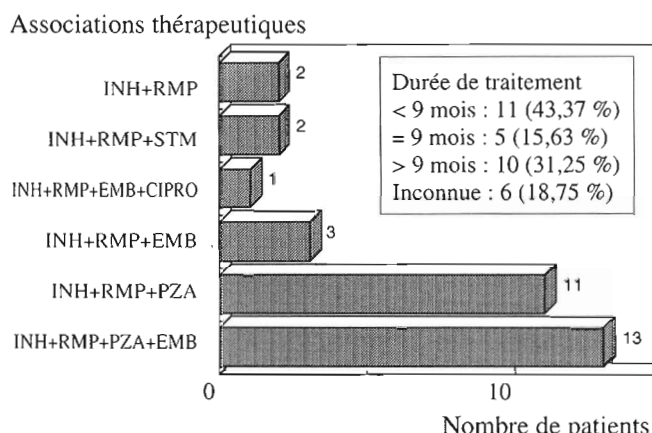


Fig. 4 : Tuberculose et infection VIH.
Résultats des cultures de BK



INH : isoniazide; RMP : rifampicine; PZA : priazinamide; ETM : éthambutol; STM : streptomycine; CIPRO : ciprofloxacine.

Fig. 5 : Tuberculose et infection VIH.
Données thérapeutiques

l'Espagne, où est moindre la prévalence de tuberculose dans la population en général, elle est plus élevée chez les patients infectés par le VIH (5).

Un pourcentage élevé de nos patients avait des antécédents de toxicomanie intra-veineuse, ce qui est tout à fait en accord avec les résultats de la littérature (6, 7, 8, 9) et ce qui met en évidence une certaine superposition épidémiologique entre la tuberculose et l'infection à VIH. Malgré l'absence d'isolement du BK sur culture dans un nombre important de patients, nous pensons que les critères utilisés pour sélectionner nos patients nous ont permis d'établir avec certitude le diagnostic de tuberculose sur l'ensemble des cas. Au vu de la haute fréquence de cette pathologie dans l'infection par le VIH, le diagnostic présomptif, souvent utilisé par d'autres auteurs, sera toujours préférable au retard

thérapeutique, traitement d'ailleurs aussi efficace que chez les patients non infectés par le VIH (3, 10, 11, 12).

L'anatomo-pathologie, ne donnant pas une certitude sur l'étiologie des lésions constitue cependant un argument important en faveur de la TB, l'aspect des lésions étant assez différent de celui qui se trouve dans d'autres mycobactérioses : l'infection par MAI se caractérise par une histiocytose avec nombreux bacilles intracellulaires et un minimum de nécrose tandis que *M. tuberculosis* entraîne une nécrose plus marquée, avec réaction macrophagique minime et de nombreux bacilles extra-cellulaires (13).

Parmi les microorganismes pathogènes opportunistes liés à l'infection par le VIH, *M. tuberculosis* survient assez précocement, donnée que notre série confirme; au moment du diagnostic de tuberculose, plus de 65 % des malades appartenaient au stade IV-A de la classification du CDC sur l'infection par VIH et le chiffre des lymphocytes CD4+ était supérieur à 200/mm³ (7, 9, 12). Par ailleurs, les chiffres des cellules CD4+, étaient identiques dans les localisations extra-thoraciques et thoraciques de la tuberculose; il faut rappeler que les patients ayant des adénopathies hilaires où médiastinales étaient inclus dans ce dernier groupe : effectivement, Shafer et coll. ont trouvé des chiffres plus faibles de lymphocytes CD4+ parmi les malades qui avaient cette caractéristique par rapport à ceux qui avaient des lésions pulmonaires sans adénopathie associée (7).

L'étude de l'antibiosensibilité des souches isolées n'a pas été effectuée; cependant les données actuelles disponibles au Portugal montrent un faible taux de résistances du BK : Rodrigues et coll. (14) en effectuant un travail sur 2.451 souches de *M. tuberculosis* recueillies parmi des patients présentant des récurrences de tuberculose, ont trouvé un taux de résistance respectivement de 7,2 et 10,6 % pour l'isoniazide et la streptomycine. Elles sont presque nulles pour d'autres anti-bacillaires utilisés en première intention. Le fort pourcentage de toxicomanes faisant partie de notre étude explique le

taux élevé d'abandon de traitement et de prise en charge (8, 15). Par conséquent en tenant compte de l'extension de l'infection par le VIH, même pour les pays dans lesquels les résistances du BK aux anti-bacillaires ne constituent pas encore une préoccupation importante, à moyen et à long terme, des graves problèmes risquent de se poser. Il faut donc établir le plus tôt possible des programmes de surveillance du suivi thérapeutique en particulier la prise médicamenteuse, mesure qui est déjà d'ailleurs conseillée par le CDC (16). Un fait assez curieux : nous n'avons pas observé de réaction à la rifampicine alors que cela est souvent rapporté chez ces patients (1, 8).

Il faut noter un fait très particulier dans notre étude : la tuberculose a été la forme de présentation du Syndrome d'Immunodéficience Acquise dans 40 % des cas, ce qui, une fois de plus, révèle la liaison existant entre les deux pathologies et son importance dans les pays à forte endémie (12). Donc, cette association doit être toujours prise en considération par les médecins pour prendre les mesures nécessaires à détecter la tuberculose et, dès que nécessaire, soumettre leurs patients au traitement adapté le plus précocement possible (11, 12). En ce qui concerne ce dernier point, il sera même parfois utile d'avoir recours au test thérapeutique qui, bien que contesté par quelques auteurs, sera très utile chez des patients présentant des manifestations cliniques et radiologiques souvent très atypiques (7, 9, 11, 18, 19).

La prophylaxie par l'INH chez les sujets réactifs à la tuberculine, largement conseillée aux Etats-Unis, reste contestée chez les européens, car ceux-ci, dans les tranches d'âge les plus atteintes par l'infection à VIH, ont presque tous été vaccinés par le BCG à la naissance, rendant ainsi difficile l'interprétation d'une positivité de l>IDR à la tuberculine (20).

Remerciement : Les auteurs remercient vivement le Dr. O. Patey (Service de Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges) pour son excellente révision et correction du texte.

SUMMARY

TUBERCULOSIS AND HIV INFECTION, REPORT OF 32 CASES

160 HIV infected patients have been admitted to this Infectious Diseases Clinic during a five years period (1988-1992), 32 of them simultaneously suffering from tuberculosis (TB). We reviewed these 32 cases (20 %) : the large majority were caucasian (96,87 %), there was 24 males (75 %) and eight females (25 %), the mean age being 33,03 ± 11,34 years. The risk factors for retroviral infection were drug addiction (65,62 %), multiple heterosexual partners (21,88 %) and homo/bisexual behaviour (12,50 %). TB thoracic involvement was present in 15 patients (46,87 %), extra-thoracic in 8 (25 %) and disseminated disease in 9 (28,12 %). Ziehl-Nielsen disclosed acid-fast bacilli in 20 cases, and in 17 the *M. tuberculosis* grew on culture. Antituberculous therapy schemes were quite variable but they always included isoniazid and rifampin. In 13 patients (40,63 %), tuberculosis was the presenting criterion for AIDS.

Key-words : Tuberculosis - HIV infection.

REFERENCES

- BARNES P.F., BLOCH A.B., DAVIDSON P.T. et coll. - Tuberculosis in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Eng J Med.* 1991 ; 324 : 1644-50.
- BERMEJO A., VEEKEN H., BERRA A. - Tuberculosis incidence in developing countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS.* 1992 ; 6 : 1203-6.
- MILES BRAUN M., BYERS R.H., HEYWARD W.L. et coll. - Acquired Immunodeficiency Syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Arch Intern Med.* 1990 ; 150 : 1913-6.
- PESTRE P., SELLIER P., BONNET E. et coll. - Tuberculose au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine - 22 cas. *Press Méd.* 1991 ; 20 : 1416-20.
- CDC - Tuberculosis. Western Europe, 1974-1991. *MMWR.* 1993 ; 42 : 628-31.
- CANESSA A., FASANO L., LAVECCHIA M.A. et coll. - Tuberculin skin test in asymptomatic HIV seropositive carriers. *Chest.* 1989 ; 96 : 1215-6.
- SHAFFER R.W., CHIRGWIN K.D., GLATT A.E. et coll. - HIV prevalence, immunosuppression and drug resistance in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *AIDS.* 1991 ; 5 : 399-405.
- SMALL P.M., SCHECTER G.F., GOODMAN P.C. et coll. - Treatment of tuberculosis in patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. *N Eng J Med.* 1991 ; 324 : 289-94.
- THEUER C.P., HOPEWELL C.P., ELIAS D. et coll. - Human Immunodeficiency Virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis.* 1990 ; 162 : 8-12.
- BARBER T.W., CRAVEN D.A., McCABE W.R. - Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with Human Immunodeficiency Virus infection. A report of 9 cases and a review of the literature. *Medicine.* 1990 ; 69 : 375-83.
- FLORA G.S., MODILEVSKY T., ANTONISKIS D. et coll. - Undiagnosed tuberculosis in patients with Immunodeficiency Virus Infection. *Chest.* 1990 ; 98 : 1056-9.
- GACHOT B., WOLFF M., CLAIR B. et coll. - Severe tuberculosis in patients with immunodeficiency virus infection. *Intens Care Med.* 1990 ; 16 : 491-3.
- LUCAS S.B. - Tuberculosis, lymphadenopathy and HIV (reply). *Lancet.* 1991 ; 337 : 427-8.
- RODRIGUES M.F., PEREIRA F. et coll. - Resistência do *M. Tuberculosis* às drogas utilizadas no esquema dos tratamentos curtos da tuberculose em Portugal. Resultados após 11 anos. XXVI Congresso de SEPAR ; II Hispano-Luso de Neumologia, Sevilla 1992.
- DRONDA F., CHAVES F., LOPEZ A.G. et coll. - Bacteriemia por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 1993 ; 101 : 534-7.
- CDC - Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. *MMWR.* 1993 ; 42 : 1-8.
- KRITSKI A., BARROSO E. W., BRAVO DE SOUSA R. et coll. - Tuberculosis and HIV infection in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS.* 1991 ; 5 : 107-8.
- FERREIRA M.L., BERNARDO L., BOTAS J. et coll. - Tuberculose. Experiência recente do Serviço de Doenças Infecto-Contagiosas do Hospital de Santa Maria. *Rev Portug Doenç Infec.* 1989 ; 12 : 63-74.
- LONG R., MAYCHER B., SCALCINI M. et coll. - The chest roentnogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for Human Immunodeficiency Virus type 1. *Chest.* 1991 ; 99 : 123-7.
- GIRARD P.M., POCIDALO J.J., MURRAY J.F. - Primary prophylaxis against common infectious diseases in persons with Human Immunodeficiency Virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1991 ; 143 : 447-50.



LIVRE

Méd Mal Infect. 1995 ; 25, 834

Précis de terminologie médicale

J. Chevallier

Ce précis est un outil pédagogique destiné à faciliter l'apprentissage rapide des termes médicaux (signification et orthographe). Il est proposé aux élèves en biologie humaine, aux secrétaires médicales, documentalistes, étudiants en médecine et en pharmacie. Cette sixième édition perfectionne l'application de la méthodologie développée par l'auteur :

- d'une part, s'appuyer sur les racines, préfixes et suffixes pour comprendre le sens des mot,
- d'autre part, replacer les termes dans le contexte où ils sont utilisés : moyens du diagnostic médical, techniques thérapeutiques, pathologie appliquée à chaque organe et région du corps humain.

Une présentation anatomique simple illustrée de nombreuses figures contribue à l'assimilation du langage médical, et l'index alphabétique final rend l'utilisation de cet ouvrage encore plus simple.

Pr E. Bouvet

320 pages, format 15 x 22, prix public TTC 135 FF.

Editions Maloine, 27 rue de l'Ecole de Médecine - F-75006 Paris - Tél. : (1) 43 25 60 45.

LA TUBERCULOSE : un modèle de recherche

45e réunion conjointe organisée à l'initiative du Comité d'Interface entre l'INSERM et la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Le jeudi 9 novembre 1995

à la Faculté de Médecine Xavier Bichat, 16 rue Henri-Huchard - 75018 Paris

(Métro : Porte de Saint-Ouen)

Amphithéâtre A4

PROGRAMME

- Structure de l'enveloppe de *Mycobacterium tuberculosis* (M. Daffe, Toulouse).
 - Bilan des techniques de génétique moléculaire pour le diagnostic et l'épidémiologie (A. Hance, Paris).
 - Les antigènes sécrétés d'importance physiopathologique (G. Marchal, Paris).
 - Les réponses humorales : vers un sérodiagnostic (P. Cruaud, Bondy).
 - Cellular responses : protection and immunopathology (G.A.W. Rook, Londres).
 - La co-infection VIH-tuberculose (J.M. Molina, Paris).
 - Les approches expérimentales de la chimiothérapie (J. Grosset, Paris).
 - Les mécanismes moléculaires de la résistance de *M. tuberculosis* aux antibiotiques (S. Cole, Paris).
 - Les mécanismes moléculaires de la virulence et le développement de nouveaux vaccins (B. Gicquel, Paris).
- Les personnes désirant participer à cette journée sont priées d'adresser leur demande par courrier ou télécopie, le plus rapidement possible, à :

Monsieur le Professeur Ph. H. Lagrange
Service de Microbiologie, Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux 75475 Paris Cedex 10.
Tél. : (1) 42 49 93 48 - Fax : (1) 42 49 92 00

