

# Coïnfection VIH/TB : les progrès doivent être intensifiés

***Malgré des avancées encourageantes, la coïnfection VIH/TB reste un enjeu de santé publique majeur dans le monde. C'est ce qu'il ressort du dernier rapport de l'OMS<sup>1</sup>. Plus que jamais les recommandations d'intensifier le diagnostic, le traitement et la prise en charge des deux infections via une coopération efficace des services anti-VIH et antituberculose restent d'actualité.***

**E**n 2004, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Onusida lançaient la campagne Halte à la tuberculose afin de réduire de moitié les décès liés à la tuberculose (TB) chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) en 2015. Si le nombre de morts dus à cette coïnfection a depuis chuté d'un tiers, la TB reste l'une des premières causes de décès chez les PVVIH. Selon le rapport de l'OMS, 1,1 million de PVVIH ont développé une TB en 2013 dans le monde et 360 000 en sont mortes, ce qui représente 25 % des décès dus au VIH. L'Afrique est la région de loin la plus touchée, concentrant à elle seule 78 % des cas. En cause : l'accès encore limité au diagnostic et aux traitements, ainsi qu'une coopération souvent inexistante entre les programmes nationaux TB et VIH. Dans les pays du Nord, si la TB a une incidence faible (5 500 cas déclarés par an en France), elle reste l'une des pathologies opportunistes les plus fréquentes chez les PVVIH, avec une incidence de 1,5 pour 1 000 patients-années en 2011 dans la cohorte française FHDH-ANRS-CO4.

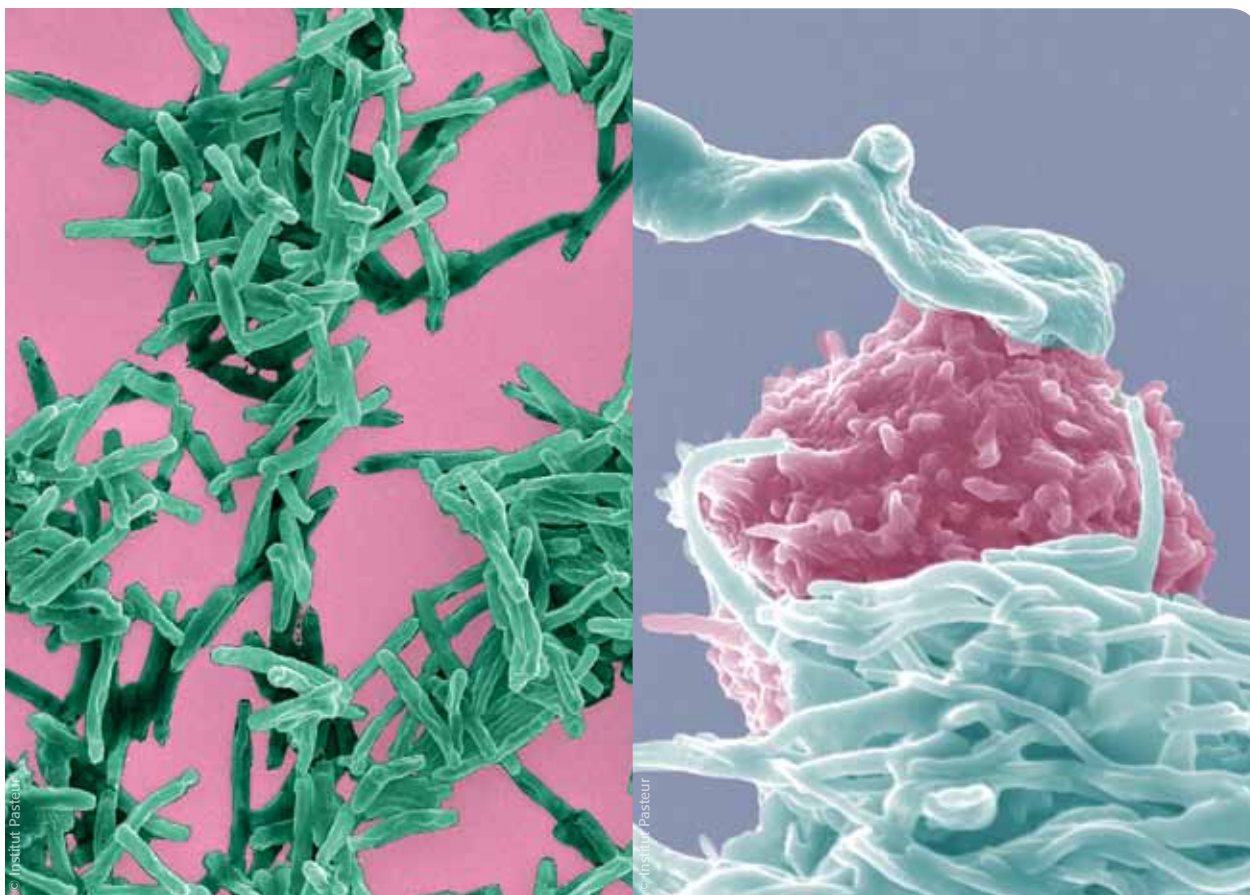
**Diagnostic et traitement.** La tuberculose est due à la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, appelée aussi « bacille de Koch » (BK), qui se transmet par l'air lorsqu'une personne infectée tousse. Le plus souvent le microbe se loge dans les poumons. S'il se développe, on parle de tuberculose pulmonaire, caractérisée par une toux chronique, des crachats parfois teintés de sang, une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. Le bacille peut concerner d'autres organes (ganglions, os, reins, cerveau...), il s'agit alors de la tuberculose extrapulmonaire, qui concerne 30 % à 60 % des PVVIH.

Toutes les personnes contaminées ne développent pas la maladie : dans la population générale, seules 5 % à 10 % des personnes infectées développent au cours de leur vie une TB active (par opposition à une TB latente, sans symptômes). Ce risque est jusqu'à 34 fois plus élevé chez les PVVIH. Et pour cause : le bacille de Koch profite de l'effondrement des défenses immunitaires lié au VIH pour se réveiller. Voilà pourquoi les médecins parlent d'« association meurtrière » ou de « duo maudit ».

En cas de TB pulmonaire, un examen des crachats au microscope pour y déceler le bacille ou une radiographie des poumons permettent le diagnostic. Si la TB est extrapulmonaire, le diagnostic est plus difficile à poser, car les prélèvements pour rechercher le bacille sont plus compliqués à réaliser que dans le poumon.

« Les PVVIH infectées par la TB peuvent facilement en guérir et mener une vie longue et sereine, car il existe un traitement efficace, vieux de quarante ans déjà », rassure le Pr Olivier Bouchaud, chef du service des maladies infectieuses et tropicales au CHU Avicenne (Bobigny). Concrètement, ce traitement repose sur une quadrithérapie de deux mois, combinant quatre antibiotiques (l'isoniazide, la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol), suivis de quatre mois de bithérapie de consolidation associant rifampicine et isoniazide. « Une bonne observance est cruciale. Pour guérir et pour éviter l'émergence de souches de bacilles résistantes, plus difficiles et plus longues à traiter (dix-huit mois ou plus). Surtout si la souche est résistante à plusieurs antibiotiques ou multi-résistante », poursuit-il.

Bien que le traitement de la TB chez les PVVIH ne diffère pas de celui de la population générale, il est toutefois



## Tuberculose et VIH.

plus délicat à gérer, car il existe des interactions médicamenteuses entre les anti-TB et les ARV. « *Notamment, la rifampicine diminue l'efficacité des ARV inhibiteurs de protéases et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse* », précise Olivier Bouchaud. Ensuite, l'introduction des ARV une fois le traitement de la TB débuté, peut induire le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (Iris). « *Ce phénomène est dû à l'augmentation du taux de lymphocytes T CD4+ après l'instauration du traitement ARV. Cela provoque une aggravation des symptômes de la tuberculose, potentiellement mortelle, notamment en cas d'atteintes neurologiques.* »

**Prise en charge.** Ces dernières années, plusieurs avancées majeures dans le traitement et le diagnostic ont permis d'optimiser la prise en charge et la survie des PVVIH coinfectées.

Au niveau traitement, l'une des évolutions essentielles a été la prise en charge plus précoce du VIH. En effet, afin de limiter la survenue du syndrome Iris et des interactions médicamenteuses, l'OMS a pendant longtemps préconisé de commencer les ARV seulement deux mois après les anti-TB. Or, en 2010, pas moins de trois essais cliniques (Camelia, Stride et Sapit) ont montré que commencer les

ARV seulement deux semaines après les anti-TB diminuait par deux la mortalité chez les PVVIH ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 50/mm<sup>3</sup>. Les recommandations nationales et internationales se sont donc alignées sur ce résultat. En cas d'un taux de CD4 supérieur à 50/mm<sup>3</sup>, le délai est de deux à quatre semaines.

Autre innovation, l'arrivée en Europe en mars 2012 et en avril 2013 de deux nouveaux antibiotiques destinés aux patients atteints de tuberculose multirésistante (TB-MR) : respectivement la bédaquiline (Sirturo®) et le delamanid (Delyba®). Les deux premiers nouveaux antibiotiques jamais enregistrés depuis 1963, et ce à un an de décalage !

Ces deux molécules bénéficient seulement d'une autorisation « conditionnelle » de mise sur le marché, car les essais de phase 3 (pour évaluer l'efficacité et la sûreté) nécessaires à leur autorisation définitive sont toujours en cours. Elles ne peuvent donc être utilisées qu'à titre exceptionnel. Il n'empêche : « *L'arrivée de ces deux molécules constitue une étape importante vers une meilleure prise en charge des personnes souffrant de TB-MR* », commente la D<sup>r</sup> Catherine Hewisson, de Médecins sans frontière. Depuis avril 2013, elle est en charge d'un programme visant à administrer la bédaquiline comme traitement de la dernière chance à 200 patients dans le monde.

**Dépistage.** Le dépistage a aussi connu de grandes avancées. Notamment le diagnostic de la TB dans les pays du Sud a été révolutionné par deux nouveaux outils, plus sensibles chez les PVVIH, plus rapides et, surtout, moins onéreux.

Le GeneXpert®, recommandé par l’OMS depuis 2010, qui permet d’amplifier le matériel génétique de la bactérie de façon automatisée, nécessite deux heures au lieu de trois à six semaines avec les tests classiques. De plus, et c’est un grand avantage, il détecte aussi la résistance à l’antibiotique rifampicine. En 2012, son prix a été abaissé de 17 à 10 dollars par test dans 145 pays pauvres. Résultat : 77 pays l’ont adopté en 2013.

Le second outil est un test urinaire permettant de détecter – simplement en trempant une bandelette dans les urines du patient – une protéine particulière du bacille de Koch, le lipoarabinomannane (LAM). D’après trois études publiées entre 2009 et 2011, sa sensibilité semble nettement supérieure à celle de l’examen des crachats au microscope lorsqu’il est utilisé chez les patients avec un taux de CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>. Son coût? Un dollar seulement par test.

LAM et GeneXpert® ont contribué à atteindre 5,5 millions de tests pour la TB chez des PVVIH traitées pour le VIH dans 64 pays en 2013, contre 4,1 millions en 2012 et moins de 10 000 en 2004.

Mais il n’y a pas que le diagnostic de la TB! Ces dernières années, l’accès au diagnostic du VIH et à son traitement s’est étendu. Résultat : en 2013, 48 % des PVVIH touchées par la TB dans le monde connaissent leur statut virologique VIH, contre 15 fois moins en 2004, et 70 % d’entre elles étaient sous ARV, contre 60 % en 2012 et 30 % en 2007. Une évolution « très encourageante », commente l’OMS.

Enfin, depuis un an, le projet OPP-ERA tente de rendre plus accessible dans quatre pays d’Afrique l’examen de la mesure de la charge virale du VIH ; un test indispensable pour une bonne prise en charge des PVVIH coinfectées par la TB (lire p. 29).

**Intensifier la recherche.** Aussi importantes que soient ces avancées, la coinfection VIH/TB reste un énorme défi à relever. Si la couverture en ARV s’est globalement améliorée, seuls 32 % des 1,1 million de PVVIH ayant développé une TB en 2013 en ont bénéficié. Quant au diagnostic du VIH chez les PVVIH coinfectées, il n’a pas gagné du terrain partout et a même régressé de 13 % à 11 % entre 2012 et 2013 dans la région de la Méditerranée orientale. Enfin, point crucial, le diagnostic de la TB chez les enfants reste encore très difficile, les outils actuels se révélant peu fiables. « Les progrès dans le diagnostic et le traitement chez les PVVIH infectées par la TB doivent être



e Getty images

*intensifiés* », insiste Annabel Baddeley, porte-parole du programme pour la lutte contre la TB de l’OMS.

L’OMS compte beaucoup sur la recherche anti-TB, « cruciale pour mettre fin à l’épidémie mondiale de tuberculose ». À ce jour, pas moins de 10 nouvelles molécules thérapeutiques et 15 candidats vaccins sont en phase de développement clinique. À l’institut Pasteur de Lille, l’équipe de Camille Locht travaille sur une piste originale : « Notre idée ne vise pas à remplacer le vaccin antituberculeux actuel, le BCG (vaccin bilié de Calmette et Guérin), mais à prolonger son action via un rappel chez l’adolescent et l’adulte par le vaccin que nous étudions. » Si tout se passe bien, les premiers essais chez l’humain commenceront en 2016.

Quoi qu’il en soit, à seulement quelques semaines de l’échéance de la campagne Halte à la tuberculose, l’OMS et l’Onusida estiment qu’il est peu probable que l’objectif de réduire de moitié la mortalité liée à la TB chez les PVVIH par rapport à 2004 soit atteint en 2015. Aussi, en mai 2014, l’OMS a présenté un nouveau programme visant à diminuer de 95 % la mortalité liée à la TB en 2035, par rapport à 2015 : la Stratégie pour la fin de la tuberculose. ●

<sup>1</sup> Global Tuberculosis Report, OMS, 2014.