

[4] Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2006.

[5] Esvan M, Lot F, Bernillon P, Hamrene K, Bousquet V, Cazein F, *et al.* Estimation du nombre de diagnostics d'infection par le VIH chez les enfants âgés de moins de 13 ans par la méthode de capture-recapture, France métropolitaine, 2003-2006. Rapport de stage. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2010/diagnostics\\_vih\\_enfants/index.html](http://www.invs.sante.fr/display/?doc=publications/2010/diagnostics_vih_enfants/index.html)

[6] Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev.* 1995;17(2):243-64.

[7] Cazein F, Pillonel J, Imounga L, Le Strat Y, Bousquet V, Spacciferri G, *et al.* Surveillance du dépistage et du diagnostic de l'infection VIH et du sida, France, 2008. BEHWeb 2009(2). Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/behweb/2009/02/r-1.htm>

[8] Hook EB, Regal RR. Validity of methods for model selection, weighting for model uncertainty, and small

sample adjustment in capture-recapture estimation. *Am J Epidemiol.* 1997;145(12):1138-44.

[9] Macassa E, Burgard M, Veber F, Picard C, Neven B, Malhaoui N, *et al.* Characteristics of HIV-infected children recently diagnosed in Paris, France. *Eur J Pediatr.* 2006;165(10):684-7.

[10] Vilain A, de Peretti C, Herbet JB, Blondel B. La situation périnatale en France en 2003. Premiers résultats de l'enquête nationale périnatale. *Études et Résultats (Drees)* 2005;(383).

## Tuberculose associée au VIH : incidence et facteurs de risque en France, 1997-2008

Sophie Abgrall (sophie.abgrall@ccde.chups.jussieu.fr)<sup>1,2,3</sup>, Pascal Del Giudice<sup>4</sup>, Giovanna Melica<sup>5</sup>, Dominique Costagliola<sup>1,2,6</sup> et le groupe FHDH-ANRS CO4<sup>7</sup>

1/ Inserm U943, Paris, France 2/ Université Pierre et Marie Curie Université, UMR S 943, Paris, France 3/ AP-HP, Hôpital Avicenne, Service des maladies infectieuses et tropicales, Bobigny, France 4/ Centre hospitalier intercommunal de Fréjus-Saint-Raphaël, Service des maladies infectieuses, Fréjus, France 5/ AP-HP, Hôpital Henri Mondor, Service d'immunologie clinique, Créteil, France 6/ AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service des maladies infectieuses et tropicales, France 7/ <http://www.ccde.fr>

### Résumé / Abstract

Afin d'examiner les taux d'incidence (TI) de tuberculose associée au VIH en France, nous avons sélectionné 72 580 patients suivis entre le 01/01/1997 et le 31/12/2008 dans la base de données hospitalières française sur l'infection à VIH, et avons comparé les TI à différentes périodes par rapport à 2002-2003.

Un premier épisode de tuberculose a été diagnostiqué chez 1 693 patients pendant le suivi. Le TI de tuberculose était de 0,40/100 personnes-années. Le risque ajusté de tuberculose était 2,01 fois (IC95% [1,79-2,26]) plus élevé chez les migrants que chez les non migrants. Les TI ajustés de tuberculose augmentaient entre 1997 et 2002-2003 chez les migrants et les non migrants, et continuaient d'augmenter, après 2002-2003, de façon significative chez les migrants et non significative chez les non migrants, avec un risque ajusté de 1,49 (IC95% [1,04-2,14]) et 1,21 (IC95% [0,86-1,70]) en 2008 par rapport à 2002-2003 respectivement. Les autres facteurs indépendamment associés au risque de tuberculose étaient un suivi  $\leq 6$  mois, pas de traitement antirétroviral antérieur, des CD4 bas, une charge virale élevée. Les patients non migrants non homosexuels, résidant en Île-de-France ou dans les départements français d'Amérique, ou au stade sida, étaient également plus à risque de tuberculose.

Si l'incidence brute de tuberculose liée au VIH ne varie pas, l'incidence ajustée a augmenté en France entre 1997 et 2008, après prise en compte des autres facteurs de risque de tuberculose.

### Mots clés / Key words

Tuberculose, VIH/sida, migrant, épidémiologie, France / Tuberculosis, HIV/AIDS, migrant, epidemiology, France

### Introduction

L'incidence de la tuberculose (TB) diminue progressivement depuis 15 ans dans la population générale en France, avec toutefois une stagnation voire une augmentation dans la période la plus récente (respectivement 16,5, 11,4, 8,4 et 9,0/100 000 personnes-années en France en 1993, 1997, 2006 et 2008) [1,2,3]. Néanmoins, alors que les taux d'incidence (TI) de la plupart des infections opportunistes chutent dans les pays industrialisés depuis 1996 [4], l'analyse des données issues de cohortes européennes et nord-américaines montre un triplement du risque ajusté de TB en 2002-2003 par rapport à 1998 chez les patients infectés par le VIH débutant une combinaison antirétrovirale puissante (CAP) [5]. L'hypothèse proposée est que ces variations peuvent être au moins en partie expliquées par l'augmentation du nombre de migrants issus des pays à forte

endémie de TB, dont l'Afrique subsaharienne, parmi les nouveaux diagnostics d'infection par le VIH [5]. La cohorte CHIC (*UK Collaborative HIV Cohort Study*) portant sur les patients infectés par le VIH au Royaume-Uni montre également une augmentation du risque ajusté de TB de 2,20 (IC95% [1,31-3,69]) en 2002-2006 par rapport à 1996-1998 [6].

En France, parmi les pathologies inaugurales de sida, la fréquence de la TB a progressivement augmenté chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne entre 1997 (32%) et 2003 (49%), pour diminuer ensuite (39% en 2007), alors qu'il n'y avait pas de variation pour les autres régions de naissance, le nombre maximal de cas ayant été atteint en 2002 [7]. En Europe de l'Ouest, les données du réseau EuroTB montrent que le nombre de cas de TB associée à l'infection par le VIH diminue également régulièrement entre 2000 (2 346 cas déclarés) et 2006 (1 417 cas déclarés) [8].

L'objectif de l'étude était d'examiner les TI et les facteurs de risque de TB en France parmi une cohorte de patients infectés par le VIH au cours de la période d'utilisation extensive des CAP (jusqu'en 2008) ; les variations relatives de ces TI au cours du temps, par rapport à la période 2002-2003 à partir de laquelle la fréquence des diagnostics de TB parmi les pathologies inaugurales du sida diminuait ; et la contribution de l'immigration dans la survenue de TB chez les patients infectés par le VIH.

### Méthodes

#### Patients de l'étude

La base de données hospitalières françaises sur l'infection à VIH (BDHFV) est une cohorte prospective incluant les données cliniques, thérapeutiques et biologiques de patients infectés par le VIH âgés d'au moins 15 ans et suivis dans l'un des 62 hôpi-

taux universitaires français participants. Les patients figurant au moins une fois dans la base avec au moins une valeur de CD4 et de charge virale plasmatique entre le 01/01/1997 et le 31/12/2008 ont été sélectionnés pour l'étude. La date d'entrée dans l'étude est la date de première visite de suivi dans la base si le patient était inclus à la date du ou après le 1<sup>er</sup> janvier 1997, sinon le 1<sup>er</sup> janvier 1997 pour les patients inclus dans la base auparavant. Les patients pour lesquels un épisode de TB était rapporté avant le 1<sup>er</sup> janvier 1997 ou avant leur inclusion dans la base ont été exclus. La date de fin d'étude était le 31 décembre 2008 et la date de sortie était la date du diagnostic de TB, la date du décès, la date de dernière visite ou la date de fin d'étude selon les cas.

Le diagnostic de TB a été posé sur la base des informations fournies par les cliniciens localement, en accord avec la classification des *Centers for Disease Control (USA)* de 1993. Tous les diagnostics, certains (documentation bactériologique de *Mycobacterium tuberculosis*) ou présomptifs (signes cliniques et radiologiques et réponse au traitement spécifique) ont été considérés pour l'étude.

## Analyse statistique

Les TI de tuberculose entre l'entrée dans l'étude et le 31/12/2008, ainsi que ses facteurs de risque ont été estimés en utilisant des modèles de Poisson. Les personnes-années de suivi ont été calculées à partir de la date d'inclusion dans l'étude jusqu'à la date de sortie. Pour évaluer les variations des TI au cours du temps, sept périodes ont été individualisées autour de 2002-2003 : 1997, 1998-1999, 2000-2001, 2002-2003, 2004-2005, 2006-2007, 2008, et les TI bruts puis ajustés ont été calculés dans ces différentes périodes. Les variables d'ajustement utilisées pour l'estimation des TI ajustés et les facteurs de risque potentiels considérés pour l'analyse étaient des variables fixes (sexe et groupe de transmission du VIH, région de naissance, région de prise en charge médicale), des variables dépendantes du temps (période calendaire, stade sida, traitement antirétroviral) et des variables dont les valeurs successives étaient prises en compte dans le modèle, au fur et à mesure des visites de suivi des patients et des prélèvements (âge, durée de suivi, CD4, charge virale). En raison de l'épidémiologie de l'infection par le VIH en France, les régions de prise en charge ont été individualisées en Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA), départements français d'Amérique (Martinique, Guadeloupe, Guyane française) et les autres régions de France incluant l'île de la Réunion. Les régions de naissance ont été divisées en trois groupes : France, Afrique subsaharienne et autres (Afrique du Nord, Amérique, Asie et Europe). La migration internationale a été définie d'après la définition française et celle des Nations-Unies : toute personne née et ayant vécu en dehors de la France, et résidant maintenant en France, quelles que soient sa nationalité et la durée de son séjour en France [9]. Les facteurs de risque ont été d'abord évalués sur l'ensemble de la population, puis séparément chez les migrants et les non migrants. Les facteurs significativement associés au risque de TB au seuil de 10% lors de l'analyse univariée ont été inclus dans le modèle multivarié. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel SAS® (version 9.1, SAS Institute, Cary, North Carolina, USA).

Tableau 1 Caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude, France, 1997-2008 / Table 1 Patients' characteristics at study entry, France, 1997-2008

	Tous les patients (N = 72 580)	Non migrants (N = 58 089)	Migrants (N = 14 491)
<b>Sexe masculin n (%)</b>	48 939 (67,4)	42 351 (72,9)	6 588 (45,5)
<b>Groupe de transmission n (%)</b>			
Homosexuel	23 112 (31,8)	21 915 (37,7)	1 197 (8,2)
Usager de drogues IV	11 208 (15,4)	10 632 (18,3)	576 (4,0)
Hétérosexuel	30 986 (42,7)	19 653 (33,8)	11 333 (78,2)
Autre ou inconnu	7 274 (10,1)	5 889 (10,2)	1 385 (9,6)
<b>Âge (ans) [médiane (IQR)]</b>	36 (31-42)	36 (31-43)	34 (29-42)
<b>Durée de suivi (mois)</b>			
médiane (IQR)	0 (0-24)	0 (0-31)	0 (0-0)
<b>Période n (%)</b>			
1997	34 508 (47,5)	31 059 (53,5)	3 449 (23,8)
Inclusion avant 01/01/97	28 702 (39,6)	26 109 (45,0)	2 593 (17,9)
Inclusion en 1997	5 806 (7,9)	4 950 (8,5)	856 (5,9)
1998-1999	8 301 (11,4)	6 535 (11,3)	1 766 (12,2)
2000-2001	7 912 (10,9)	5 621 (9,7)	2 291 (15,8)
2002-2003	8 120 (11,2)	5 477 (9,4)	2 643 (18,2)
2004-2005	6 969 (9,6)	4 651 (8,0)	2 318 (16,0)
2006-2007	5 168 (7,1)	3 619 (6,2)	1 549 (10,7)
2008	1 602 (2,3)	1 127 (1,9)	475 (3,3)
<b>Lieu de naissance n (%)</b>			
France	58 089 (80,0)	58 089 (100,0)	–
Afrique subsaharienne	9 095 (12,5)	–	9 095 (62,8)
Autre	5 396 (7,5)	–	5 396 (37,2)
<b>Région de soin n (%)</b>			
Île-de-France	34 777 (47,9)	25 372 (43,7)	9 405 (64,9)
PACA	10 616 (14,6)	10 094 (17,4)	522 (3,6)
Département français d'Amérique	4 869 (6,7)	2 772 (4,7)	2 097 (14,5)
Autre/Île de la Réunion	22 318 (30,8)	19 851 (34,2)	2 467 (17,0)
<b>Antécédent de sida n (%)</b>	4 047 (5,6)	3 743 (6,4)	304 (2,1)
<b>CD4 (cellules/mm<sup>3</sup>) [médiane (IQR)]</b>	330 (176-504)	337 (182-513)	300 (153-467)
<b>CVp (log<sub>10</sub> cp/ml) [médiane (IQR)]</b>	4,01 (2,69-4,88)	4,00 (2,69-4,87)	4,11 (2,78-4,90)
<b>Traitement antirétroviral n (%)</b>			
Naïf	53 668 (73,9)	40 716 (70,1)	12 952 (89,4)
Mono/bithérapie de NRTI	11 545 (15,9)	10 466 (18,0)	1 079 (7,4)
CAP	7 367 (10,2)	6 907 (11,9)	460 (3,2)

NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; CAP = combinaison antirétrovirale puissante ; CVp = charge virale plasmatique ; IQR = intervalle interquartile.

## Résultats

### Population de l'étude

Entre les 01/01/1997 et 31/12/2008, 72 580 patients ont rempli les critères d'inclusion. Leurs caractéristiques à l'entrée dans l'étude figurent au tableau 1. Les migrants représentent respectivement 9,0% (n=2 593), 14,7% (n=856), 29,0% (n=2 291), 33,3% (n=2 318) et 29,7% (n=475) des patients avant le 01/01/1997, en 1997, en 2000-2001, en 2004-2005 et en 2008. Les patients originaires d'Afrique subsaharienne représentent respectivement 4,2% (n=1 200), 8,1% (n=472), 20,0% (n=1 584), 22,4% (n=1 558) et 21,4% (n=343) des patients pour ces mêmes périodes.

### Incidence de la tuberculose au cours du suivi

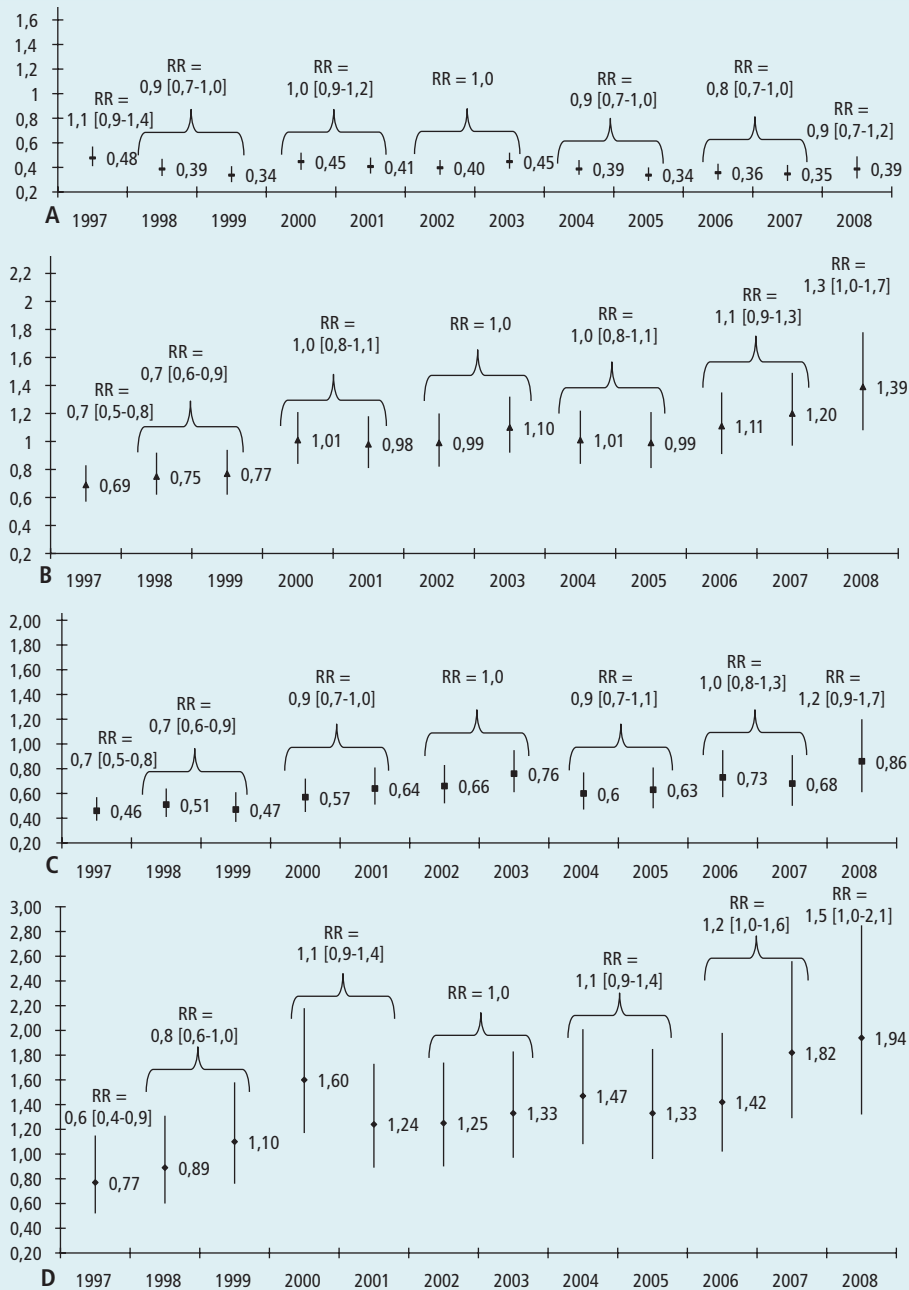
Au cours d'un suivi total de 427 957 personnes-années (PA), un premier épisode de TB a été diagnostiqué chez 1 693 patients. Les patients présentant une TB sont au stade sida pour 386 (22,8%) d'entre eux, ont une médiane de CD4 à 183, n'ont jamais reçu de traitement antirétroviral pour 522 (30,8%), sont nés en France pour 1 014 (59,9%), originaires d'Afrique subsaharienne

pour 430 (25,4%) d'entre eux, et suivis en Île-de-France pour 986 (58,2%) d'entre eux (tableau 2).

Le TI de tuberculose est de 0,40/100 PA (IC95% [0,38-0,42]) globalement, 0,28/100 PA (IC95% [0,26-0,30]) chez les patients non migrants, et 1,03/100 PA (IC95% [0,95-1,11]) chez les patients migrants. Après ajustement sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, la région de naissance, la région du soin, l'âge au cours du temps, la durée de suivi, le traitement antirétroviral, le stade sida, les CD4 et la charge virale, le TI de tuberculose est de 0,69/100 PA en 1997 ; il augmente jusqu'en 2000 pour rester stable jusqu'en 2005 et augmenter à nouveau ensuite (TI ajustés : 1,01 en 2000 jusqu'à 1,39 en 2008), l'augmentation des risques de TB étant significative en 2008 par rapport à 2002-2003 (RR ajusté : 1,39; IC95% [1,03-1,70]) (figure 1).

Quand les patients non migrants et migrants sont analysés séparément, le TI ajusté de tuberculose est environ deux fois plus faible chez les non migrants que chez les migrants (respectivement 0,46/100 PA et 0,77/100 PA en 1997, 0,57/100 PA et 1,60/100 PA en 2000, 0,64/100 PA et 1,24/100 PA en 2002, et 0,86/100 PA et 1,94/100 PA en 2008). Néanmoins,

**Figure 1** Taux d'incidence de tuberculose pour 100 personnes-années, et intervalle de confiance à 95%, et risque de tuberculose, France, 1997-2008 / **Figure 1** Incidence rates of tuberculosis per 100 person-years and 95% confidence intervals, and risk ratio for tuberculosis, France, 1997-2008



(A) globalement, (B) ajusté sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, le lieu de naissance, l'âge\*, la durée de suivi\*, la région du soin, le stade sida\*, les CD4\*, la Cvp\*, le traitement antirétroviral\*, (C) et (D) séparément chez les non migrants et les migrants respectivement ajusté sur le sexe et le groupe de transmission du VIH, l'âge\*, la durée de suivi\*, la région du soin, le stade sida\*, les CD4\*, la Cvp\*, le traitement antirétroviral\*.

\*Variable dépendante du temps.

les TI ajustés augmentent au cours du temps avant 2000-2002 dans les deux populations, le risque de TB étant significativement plus bas en 1997 qu'en 2002-2003 dans les deux populations, puis augmente en 2008 par rapport à 2002-2003, non significativement chez les non migrants (+21% en 2008 par rapport à 2002-2003 ; RR ajusté : 1,21 ; IC95% [0,86-1,70]), et significativement chez les migrants (+49% en 2008 par rapport à 2002-2003 ; RR ajusté : 1,49 ; IC95% [1,04-2,14]).

### Facteurs de risque de tuberculose

Après ajustement, les migrants ont un risque deux fois plus élevé que les non migrants d'avoir un

diagnostic de TB (RR ajusté : 2,01 ; IC95% [1,79-2,26]). Par rapport aux patients nés en France, le RR ajusté de TB est de 2,16 (IC95% [1,88-2,48]) chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et 1,83 (IC95% [1,57-2,14]) chez les autres migrants. Dans les deux groupes de patients, le risque est associé à un suivi médical inférieur à 6 mois depuis l'inclusion dans la base, des CD4 plus bas, une charge virale plus élevée et l'absence de traitement antirétroviral. Néanmoins, chez les non migrants, le risque de TB est également plus élevé en Île-de-France et dans les départements français d'Amérique, chez les patients au stade sida, alors que les hommes homosexuels ont un risque plus faible (tableau 2).

### Discussion

Au cours du suivi, l'incidence de la TB est de 0,40/100 PA globalement, avec un risque ajusté 2,01 fois plus élevé chez les migrants que chez les non migrants. L'incidence ajustée de TB augmente significativement à la fois chez les migrants et chez les non migrants entre 1997 et 2002-2003, et augmente encore en 2008 par rapport à 2002-2003, significativement chez les migrants, non significativement chez les non migrants. Les autres facteurs associés au risque de TB sont un suivi médical de moins de 6 mois, pas de traitement antirétroviral antérieur, des CD4 bas, une charge virale élevée ; les patients non migrants appartenant aux groupes de transmission du VIH autres que le groupe homosexuel, habitant en Île-de-France ou dans les départements français d'Amérique ou au stade sida, étaient également à risque plus élevé.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'évolution des taux d'incidence depuis 1997 et les facteurs de risque de TB chez les patients infectés par le VIH sans antécédent connu de TB, 1997 étant une date charnière d'accessibilité aux traitements antirétroviraux hautement efficaces pour tous les patients infectés par le VIH suivis en France. Seuls les patients infectés par le VIH suivis dans un des centres participant à la base ont été inclus dans l'étude, ce qui pourrait faire craindre un biais de sélection. Néanmoins, différentes études ont montré que la base contient les informations de 50 à 60% des patients infectés par le VIH en France [10] et que les caractéristiques des patients suivis dans la base sont très semblables aux caractéristiques de ceux infectés par le VIH observées dans Vespa, qui a inclus dans des centres participant à la base comme dans des centres n'y participant pas [11]. Les cas de TB étaient diagnostiqués au niveau des centres cliniques et n'étaient pas validés par un comité de validation. Il est donc possible que certains diagnostics présomptifs ne soient pas corrects, faisant craindre un biais de classement. Néanmoins, le diagnostic et les critères diagnostiques de TB ont été rajoutés à la définition des pathologies classant sida depuis 1993, bien antérieurement à notre étude. Il est donc probable que, s'il y avait eu une surestimation des diagnostics, cela aurait eu lieu de façon équilibrée entre les différents groupes comparés, rendant compte au maximum d'une sous-évaluation du lien entre les facteurs de risque étudiés et la TB. Nous n'avons pas non plus, dans la base, d'information sur le délai depuis l'arrivée en France des migrants, connu pour être très lié à la survenue de TB dans ces populations, ni sur l'existence d'une infection tuberculeuse latente. La base, de par le nombre et la durée du suivi des patients inclus, a l'intérêt de permettre l'étude d'événements devenus assez rares dans les pays industrialisés.

Les TI de tuberculose dans la population des patients infectés par le VIH de cette étude sont 40 fois supérieurs aux taux rapportés dans la population générale en France, et 20 fois supérieurs aux taux rapportés en Île-de-France, région de plus forte prévalence de TB en France avec la Guyane française [1]. Il est à noter que ces TI sont aussi élevés que les taux rapportés dans une population de patients non infectés par le VIH dans un pays à forte prévalence de TB comme l'Afrique du Sud [12], mais du même ordre de grandeur que ceux décrit dans une autre population de patients infectés par le VIH suivis au Royaume-Uni [6].

**Tableau 2** Caractéristiques des tuberculoses incidentes et facteurs associés à la survenue de tuberculose au cours du suivi chez les non migrants et chez les migrants ; analyse multivariée de Poisson, France, 1997-2008 / **Table 2** Factors associated with tuberculosis occurrence during follow-up among non migrant and migrant patients; multivariate Poisson regression analysis, France, 1997-2008.

	Tous			Non migrants			Migrants		
	Personnes-années	Nombre de TB (N = 1 693)	Risque relatif [IC95%]	Personnes-années	Nombre de TB (N = 1 014)	Risque relatif [IC95%]	Personnes-années	Nombre de TB (N = 679)	Risque relatif [IC95%]
<b>Sexe et groupe de transmission du VIH</b>									
Hommes homosexuels	144 688	274 (16,18)	1,00	138 938	227 (22,4%)	1,00	5 750	47 (6,9%)	1,00
Hommes usagers de drogues IV	55 642	229 (13,53)	1,95 [1,62-2,33]	52 856	203 (20,0%)	2,13 [1,74-2,59]	2 786	26 (3,8%)	1,09 [0,67-1,76]
Hommes hétérosexuels	69 108	457 (26,99)	1,75 [1,48-2,05]	50 266	204 (20,1%)	1,91 [1,58-2,32]	18 842	253 (37,3%)	1,16 [0,85-1,60]
Hommes autres	24 143	111 (6,56)	1,62 [1,30-2,03]	21 605	71 (7,0%)	1,55 [1,18-2,02]	2 538	40 (5,9%)	1,37 [0,90-2,11]
Femmes usagères de drogues IV	21 478	70 (4,13)	1,80 [1,38-2,36]	20 747	63 (6,2%)	1,97 [1,48-2,62]	731	7 (1,1%)	1,12 [0,50-2,48]
Femmes hétérosexuelles	99 275	486 (28,71)	1,53 [1,29-1,80]	67 086	208 (20,5%)	1,88 [1,55-2,28]	32 189	278 (40,9%)	0,93 [0,68-1,28]
Femmes autres	13 623	66 (3,90)	1,66 [1,26-2,18]	10 445	38 (3,8%)	1,94 [1,37-2,74]	3 178	28 (4,1%)	0,97 [0,60-1,56]
<b>Âge*</b>									
< 30 ans	42 102	249 (14,71)	1,00	31 177	108 (10,6%)	1,00	10 925	141 (20,8%)	1,00
30-49 ans	181 967	747 (44,12)	0,92 [0,80-1,07]	153 708	456 (45,0%)	0,98 [0,79-1,21]	28 259	291 (42,8%)	0,88 [0,71-1,08]
40-49 ans	162 972	588 (34,73)	0,91 [0,78-1,07]	141 264	379 (37,4%)	0,98 [0,79-1,23]	21 708	209 (30,8%)	0,83 [0,66-1,04]
≥ 50 ans	40 916	109 (6,43)	0,92 [0,73-1,16]	35 794	71 (7,0%)	0,98 [0,72-1,34]	5 122	38 (5,6%)	0,83 [0,57-1,21]
<b>Durée de suivi*</b>									
≤ 6 mois	31 406	520 (30,71)	1,00	23 231	266 (26,2%)	1,00	8 175	254 (37,4%)	1,00
6 mois – 2 ans	60 669	310 (18,31)	0,57 [0,49-0,67]	46 534	156 (15,4%)	0,51 [0,41-0,63]	14 135	154 (22,7%)	0,66 [0,53-0,84]
2-4 ans	77 881	243 (14,36)	0,39 [0,33-0,47]	62 679	138 (13,6%)	0,35 [0,28-0,44]	15 202	105 (15,5%)	0,46 [0,35-0,59]
4-6 ans	72 666	216 (12,76)	0,39 [0,33-0,47]	61 606	144 (14,2%)	0,37 [0,29-0,46]	11 060	72 (10,6%)	0,42 [0,31-0,57]
> 6 ans	185 335	404 (23,86)	0,32 [0,27-0,38]	167 893	310 (30,6%)	0,30 [0,24-0,37]	17 442	94 (13,8%)	0,35 [0,26-0,47]
<b>Période*</b>									
1997	31 917	154 (9,09)	0,66 [0,54-0,81]	28 835	121 (11,9%)	0,65 [0,52-0,83]	3 082	33 (4,9%)	0,60 [0,40-0,89]
1998-1999	68 067	249 (14,71)	0,73 [0,61-0,86]	60 546	173 (17,1%)	0,69 [0,56-0,85]	7 521	76 (11,2%)	0,77 [0,58-1,02]
2000-2001	75 083	321 (18,96)	0,95 [0,81-1,10]	64 956	189 (18,6%)	0,86 [0,70-1,04]	10 127	132 (19,4%)	1,09 [0,86-1,39]
2002-2003	80 679	342 (20,20)	1,00	67 744	206 (20,3%)	1,00	12 935	136 (20,0%)	1,00
2004-2005	82 897	304 (17,96)	0,96 [0,82-1,12]	67 941	158 (15,6%)	0,86 [0,70-1,06]	14 956	146 (21,5%)	1,09 [0,86-1,37]
2006-2007	69 215	245 (14,47)	1,09 [0,93-1,29]	56 172	128 (12,6%)	1,00 [0,80-1,25]	13 043	117 (17,2%)	1,22 [0,95-1,57]
2008	20 099	78 (4,61)	1,32 [1,03-1,70]	15 749	39 (3,9%)	1,21 [0,86-1,70]	4 350	39 (5,8%)	1,49 [1,04-2,14]
<b>Lieu de naissance</b>									
France	361 943	1 014 (59,89)	1,00	–	–	–	–	–	–
Afrique subsaharienne	39 467	430 (25,40)	2,16 [1,88-2,48]	–	–	–	–	–	–
Autre	26 547	249 (14,71)	1,83 [1,57-2,14]	–	–	–	–	–	–
<b>Région de soins</b>									
Île-de-France	195 744	986 (58,24)	1,00	151 709	516 (50,9%)	1,00	44 035	470 (69,2%)	1,00
PACA	70 494	164 (9,69)	0,63 [0,53-0,75]	68 049	147 (14,5%)	0,59 [0,49-0,71]	2 445	17 (2,6%)	0,81 [0,50-1,31]
Département français d'Amérique	18 125	202 (11,93)	0,98 [0,83-1,17]	14 875	89 (8,8%)	0,95 [0,75-1,20]	3 250	113 (16,6%)	0,90 [0,73-1,11]
Autre/Île de la Réunion	137 594	341 (20,14)	0,69 [0,61-0,78]	127 310	262 (25,8%)	0,65 [0,56-0,76]	10 284	79 (11,6%)	0,81 [0,64-1,03]
<b>Antécédent de sida*</b>									
Non	361 387	1 307 (77,20)	1,00	304 056	755 (74,5%)	1,00	57 331	552 (81,3%)	1,00
Oui	66 570	386 (22,80)	1,22 [1,07-1,38]	57 887	259 (25,5%)	1,35 [1,16-1,58]	8 683	127 (18,7%)	1,00 [0,81-1,23]
<b>CD4*</b>									
≥ 500/mm <sup>3</sup>	166 698	189 (11,16)	1,00	146 024	127 (12,5%)	1,00	20 674	62 (9,1%)	1,00
350-499/mm <sup>3</sup>	103 785	231 (13,64)	1,63 [1,34-1,98]	87 038	140 (13,8%)	1,62 [1,28-2,07]	16 747	91 (13,4%)	1,65 [1,19-2,28]
200-349/mm <sup>3</sup>	92 854	402 (23,75)	2,91 [2,44-3,47]	76 115	228 (22,5%)	2,81 [2,25-3,50]	16 739	174 (25,6%)	3,07 [2,29-4,12]
100-199/mm <sup>3</sup>	38 007	353 (20,85)	5,58 [4,63-6,72]	30 953	217 (21,4%)	5,84 [4,64-7,35]	7 054	136 (20,0%)	8,64 [6,15-12,14]
50-99/mm <sup>3</sup>	5 862	232 (13,71)	9,48 [7,71-11,67]	3 689	132 (13,0%)	9,07 [6,98-11,80]	2 173	100 (14,7%)	10,18 [7,23-14,33]
< 50/mm <sup>3</sup>	14 751	286 (16,89)	7,91 [6,46-9,69]	12 124	170 (16,8%)	7,69 [5,97-9,91]	2 627	116 (17,2%)	5,29 [3,86-7,24]
<b>CVp*</b>									
< 500 cp/ml	240 414	495 (29,24)	1,00	205 290	315 (31,0%)	1,00	35 124	180 (26,5%)	1,00
500-9 999 cp/ml	84 858	265 (15,65)	1,20 [1,03-1,39]	70 831	160 (15,8%)	1,20 [0,98-1,45]	14 027	105 (15,5%)	1,19 [0,93-1,53]
10 000-99 999 cp/ml	71 632	419 (24,75)	1,62 [1,42-1,86]	59 523	244 (24,1%)	1,63 [1,37-1,94]	12 109	175 (25,8%)	1,62 [1,30-2,02]
≥ 100 000 cp/ml	31 053	514 (30,36)	2,90 [2,53-3,32]	26 299	295 (29,1%)	2,70 [2,27-3,22]	4 754	219 (32,2%)	3,19 [2,56-3,97]
<b>Traitement antirétroviral*</b>									
Naïf	68 904	522 (30,83)	1,00	54 549	275 (27,1%)	1,00	14 355	247 (36,3%)	1,00
Mono/bithérapie de NRTI	45 246	128 (7,56)	0,61 [0,50-0,75]	38 748	91 (9,0%)	0,65 [0,51-0,84]	6 498	37 (5,5%)	0,55 [0,38-0,79]
CAP ≤ 6 mois	34 033	355 (20,97)	0,75 [0,65-0,87]	27 300	194 (19,1%)	0,78 [0,64-0,95]	6 733	161 (23,7%)	0,71 [0,57-0,88]
CAP > 6 mois	279 774	688 (40,64)	0,54 [0,47-0,62]	241 346	454 (44,8%)	0,56 [0,47-0,68]	38 428	234 (34,5%)	0,51 [0,41-0,64]

TB = tuberculose ; NRTI = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor ; CAP = combinaison antirétrovirale puissante ; CVp = charge virale plasmatique.

\* Covariable dépendante du temps.



Comme dans d'autres études, l'augmentation d'incidence de la TB au cours du temps à partir de 1997 est probablement en partie due à une augmentation du nombre de patients infectés par le VIH originaires d'Afrique subsaharienne, la part des migrants issus de pays à forte endémie de TB dans notre population d'étude augmentant progressivement jusqu'en 2004-2005 pour se stabiliser ensuite [13]. L'incidence de TB augmente plus faiblement chez les patients non migrants infectés par le VIH, alors qu'elle diminue par ailleurs dans la population générale non migrante, montrant que l'incidence de la TB n'est pas uniquement due à l'immigration ou à des modifications de l'épidémiologie de l'infection par le VIH [1,7]. La place de la TB parmi les premiers diagnostics d'événements classant sida est restée stable en France depuis 2003, à environ 22% [7]. Néanmoins, l'incidence ajustée de TB augmente dans notre étude, soulignant l'interaction probable entre les différentes populations dans certaines régions comme l'Île-de-France et la Guyane où existe un fort taux de migration en provenance de pays endémiques pour la TB.

Outre l'immunodépression (CD4 bas et stade sida), les facteurs prédictifs de la réponse au traitement antirétroviral (charge virale) et le statut migratoire, le risque de TB est augmenté par des facteurs déjà connus comme la toxicomanie par voie intraveineuse [14,15]. Des conditions socio-économiques précaires constituent d'autres facteurs de risque de TB. Nous n'avions pas d'information dans la base sur des facteurs tels que l'absence de domicile ou l'incarcération, facteurs également liés à la survenue de TB [14], ni d'information sur l'utilisation actuelle de drogues. Les hommes homosexuels, qui tendent à avoir un meilleur niveau socio-économique, ont une incidence plus faible de TB dans notre étude.

La prophylaxie par isoniazide et les CAP réduisent, chacun indépendamment, le risque de TB [15]. Nous n'avions pas d'information dans la base sur l'existence d'une prophylaxie de la TB, mais celle-ci est rarement prescrite en France chez les patients infectés par le VIH. Une prise en charge diagnostique, au besoin en utilisant les nouveaux tests de détection de la production d'interféron  $\gamma$  peu influencés par l'existence d'une vaccination antérieure par le BCG [16], et une prise en charge thérapeutique plus stricte des TB latentes pourraient aider à réduire l'incidence de la TB dans nos régions [17,20]. En effet, si la performance de ces tests dans l'infection tuberculeuse latente est mal évaluée du fait d'absence de *gold standard*, sa sensibilité dans le dépistage de la tuberculose (70 à 90% selon les tests) est meilleure que les tests cutanés, avec une excellente spécificité aussi bien chez les patients vaccinés que chez les patients non vaccinés et ce quel que soit le niveau d'immunité chez les patients infectés par le VIH [16,18,19]. Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de traiter préventivement par isoniazide tous les patients infectés par le VIH dans les régions où la prévalence de la TB latente

dépasse 30% [17] pourraient être étendues à des populations sélectionnées dans les régions à plus faible prévalence. En effet, l'augmentation persistante des TI et des risques de TB dans les années récentes, malgré l'utilisation extensive des CAP, pourrait justifier des stratégies telles qu'une co-prescription d'une chimioprophylaxie antituberculeuse et d'une CAP ciblée aux patients sévèrement immunodéprimés parmi les sujets à fort risque de TB, comme les migrants ou les patients socialement défavorisés [21], après avoir soigneusement vérifié l'absence d'arguments cliniques en faveur d'une TB active afin de ne pas favoriser l'émergence de résistance à l'isoniazide [22].

En conclusion, l'incidence ajustée de la TB continue d'augmenter dans les années récentes chez les patients infectés par le VIH en France. Ceci est en partie lié à la plus forte population des migrants originaires d'Afrique subsaharienne ou d'Haïti parmi les patients infectés par le VIH, notamment en Île-de-France et en Guyane française ; ceci est possiblement lié aussi à un accès aux soins retardé, comme le suggèrent le lien entre survenue de la TB et un statut immunitaire plus mauvais ou un traitement antirétroviral plus tardif, ou encore à d'autres facteurs de risque connus, comme l'utilisation de drogue intraveineuse. L'amélioration des pratiques de dépistage de la TB chez les patients (à leur arrivée dans le système de soins, au sein de leurs lieux de vie comme les foyers de migrants) pourrait aider au contrôle de l'infection en réduisant la dissémination de l'infection à leur entourage. La co-prescription d'un traitement antituberculeux préventif et d'une CAP pourrait bénéficier, dans certaines régions de France, à certains patients comme les migrants originaires de pays endémiques pour la TB et les patients ayant un accès aux soins retardé.

#### Remerciements

À tous les participants à la base des données hospitalière française sur l'infection à VIH, en particulier aux techniciens d'étude clinique, sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

#### Références

- [1] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005. *Bull Epidemiol Hebd.* 2007;(11):85-9.
- [2] Antoine D, Che D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009;(12-13):106-9.
- [3] [http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/diapo\\_tb\\_francais\\_2009.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/tuberculose/diapo_tb_francais_2009.pdf)
- [4] Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:27-34.
- [5] May MT, Sterne JAC, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al, and the Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet.* 2006;368:451-8.
- [6] United Kingdom Collaborative HIV cohort Study Group. Tuberculosis among people with HIV infection in

the United Kingdom: opportunities for prevention? *AIDS* 2009;23:2507-15.

[7] Lot F, Pinget R, Cazein F, Pillonel J, Leclerc M, Haguy H, et al. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. *Bull Epidemiol Hebd.* 2009;(12-13):110-3.

[8] EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. Institut de veille sanitaire : Saint-Maurice, 2008. Disponible à : [http://www.invs.sante.fr/publications/2008/eurotb\\_2006/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2008/eurotb_2006/index.html)

[9] Thierry X. Les migrations internationales en Europe : vers l'harmonisation des statistiques. *Population et Sociétés* 2008;44:2-14.

[10] Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D. Record-linkage between two anonymous databases for a capture-recapture estimation of underreporting of AIDS cases: France 1990-1993. The Clinical Epidemiology Group from Centres d'Information et de Soins de l'Immunodéficience Humaine. *Int J Epidemiol.* 2000;29(1):168-74.

[11] Lert F, Obadia Y, Equipe de l'étude VESPA. Comment vit-on en France avec le VIH/SIDA ? *Population et Sociétés* 2004;40:6-14.

[12] Glynn JR, Murray J, Bester A, Nelson G, Shearer S, Sonnenberg P. Effects of duration of HIV infection and secondary tuberculosis transmission on tuberculosis incidence in the South African gold mines. *AIDS* 2008; 22:1859-67.

[13] Cazein F, Pillonel J, le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D, et al. Surveillance de l'infection à VIH-Sida en France, 2007. *Bull Epidemiol Hebd.* 2008;(45-46):434-43.

[14] Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis.* 2009;48:72-82.

[15] Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, Day JH, Corbett EL, Chaisson RE, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa. A novel randomized incremental recruitment study. *JAMA* 2005;22:2719-25.

[16] Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An update. *Ann Intern Med.* 2008;149:177-184.

[17] Report of a WHO joint HIV and TB Department Meeting. Report from WHO's Three I's Meeting: intensified case finding (ICF), isoniazid preventive therapy (IPT) and TB infection control (IC) for people living with HIV, 2-4 April 2008. Disponible à : [http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO\\_3Is\\_meeting\\_report.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/WHO_3Is_meeting_report.pdf).

[18] Aichelburg MC, Rieger A, Breitenbecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon- $\gamma$  release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis.* 2009;48:954-62.

[19] Dheda K, Lalvani A, Miller RF, et al. Performance of a T-cell-based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV-infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* 2005;19:2038-41.

[20] Yéni P et le groupe d'experts sur l'infection à VIH. Infections chez les personnes séropositives pour le VIH. In: *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.* 2008. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 2008 ; pp. 286-317. Disponible à : <http://lesrapports.ladocumentationfrancaise.fr/BRP/084000593/0000.pdf>

[21] Blumberg HM, Leonard MK, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;22:2776-84.

[22] Ait-Khaled N, Alarcon E, Bissel K, Boillot F, Caminero JA, Chiang CY, et al. Isoniazid preventive therapy for people living with HIV: public health challenges and implementation issues. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13: 927-35.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/BEH>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS

Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)

Rédactrice en chef adjointe : Valérie Henry, InVS, [redactionBEH@invs.sante.fr](mailto:redactionBEH@invs.sante.fr)

Secrétaire de rédaction : Laetitia Gouffé-Benadiba, Farida Mihoub

Comité de rédaction : Dr Sabine Abitbol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine

Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, InVS ; Catherine Buisson, InVS ; Dr Christine Chan-Chee, InVS Dr Sandrine Danet,

Drees ; Dr Anne Gallay, InVS ; Dr Isabelle Gremy, ORS Ile-de-France Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-

Cheyamol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglu, Inserm CécipiDC Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ;

Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Sandra Sinno-Tellier, InVS ; Hélène Therre, InVS.

N° AIP : AIP0001392 - N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466

Diffusion / Abonnements : Alternatives Économiques

12, rue du Cap Vert - 21800 Quétigny

Tél. : 03 80 48 95 36

Fax : 03 80 48 10 34

Courriel : [ddorey@alternatives-economiques.fr](mailto:ddorey@alternatives-economiques.fr)

Tarifs 2010 : France et international 62 € TTC

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Imprimerie : Bialec

95, boulevard d'Austrasie - 54000 Nancy