

TUBERCULOSE : LE « TALON D'ACHILLE » DE LA LUTTE CONTRE LE VIH

Mélanie Heard
Pistes (Paris)

« Nous ne pouvons pas gagner la bataille contre le sida si nous ne combattons pas également la tuberculose » : ainsi Nelson Mandela avait-il conclu la XV^e Conférence internationale de Bangkok il y a deux ans. Même alarmisme et même constat à Toronto : l'action face à la double épidémie de tuberculose et de VIH est insuffisante, et, pour les experts, la tuberculose est désormais le « talon d'Achille » du combat contre le VIH.

« LE PROBLÈME LE PLUS INQUIÉTANT »

En prélude à la Conférence, l'OMS et l'IAS organisaient un satellite consacré au défi de santé publique que pose l'épidémie de tuberculose chez les personnes séropositives¹. Il y a quelques années, racontait Stephen Lewis, ambassadeur des Nations Unies pour le sida en Afrique, « quand on parlait de coinfection, les gens ne voyaient pas de quoi il était question ; mais aujourd'hui, il est devenu clair que la coinfection VIH/tuberculose est le problème le plus central et le plus inquiétant ». C'est bien d'une « co-épidémie » ou d'une « épidémie duale » qu'il faut parler à propos de ces deux infections, avec 250 000 personnes séropositives qui meurent de la tuberculose chaque année, et plus d'un tiers des personnes séropositives dans le monde qui sont également infectées par la tuberculose. Ce sont en tout 14 mil-

lions de personnes qui sont coinfectées par le VIH et la tuberculose, dont 70 % vivent en Afrique.

Sur la base de ces chiffres, Helene Gayle, qui introduisait le satellite en tant que coprésidente de la Conférence, a réclamé de voir figurer la tuberculose au premier rang des urgences dans la lutte contre le sida. Exprimant son vœu que cette Conférence soit l'occasion d'une réelle prise de conscience collective, elle a souligné que l'épidémie de sida était « la raison principale de l'échec des politiques d'éradication de la tuberculose ». Et la problématique inverse est tout aussi préoccupante, a poursuivi Kevin De Cock, à la tête du département VIH de l'OMS : la tuberculose est aussi la plus grande menace qui pèse sur la lutte contre le sida.

« NOUS DEVRONS FAIRE BEAUCOUP MIEUX »

Kevin De Cock a commencé par un peu d'histoire ; rappelant que les premières données montrant un risque accru d'infection par la tuberculose chez les personnes séropositives dataient de 1986, il a noté que l'arrivée des trithérapies avait laissé penser que l'accès aux traitements permettait de faire baisser l'incidence de la tuberculose. Ce point a

d'ailleurs été confirmé à Toronto par plusieurs études. Assane Diouf rapportait notamment les données de l'Initiative sénégalaise (ANRS 1290) : avec 397 patients et un suivi médian de 46 mois après l'initiation des HAART, l'incidence de la tuberculose était de 3,2/100 personne-années ; elle passait de 6,4/100 personne-années [4,2 ; 9,6] pour la première année de traitement antirétroviral, à 3,5 [1,9 ; 6,3]

CE SONT EN TOUT 14 MILLIONS DE PERSONNES QUI SONT COINFECTÉES PAR LE VIH ET LA TUBERCULOSE, DONT 70 % VIVENT EN AFRIQUE

la seconde année, et 1,4 [0,5 ; 3,7] la troisième année². Selon l'équipe sénégalaise, la leçon qui doit être tirée de ces données, c'est qu'il

est urgent d'intégrer la prise en charge de la tuberculose et celle du VIH.

Car il reste que les données épidémiologiques sur la coinfection VIH/tuberculose sont préoccupantes. Selon le partenariat StopTB (voir encadré), dans certains pays d'Afrique subsaharienne 70 % des patients atteints de tuberculose sont infectés par le VIH (voir carte). La Fondation Soros (Open Society Institute) a publié à l'occasion de la Conférence un rapport sur la coinfection dans six pays en développement³. Au Nigeria, l'épidémie de VIH nourrit l'épidémie de tuberculose, avec une incidence de la tuberculose qui augmente de 6 % par an, et une multiplication par 4 du taux de séro-

LE PARTENARIAT STOPTB

Mouvement mondial destiné à accélérer l'action sociale et politique pour enrayer la propagation de la tuberculose, le Partenariat « Halte à la tuberculose » coordonne une campagne mondiale de lutte contre la maladie rassemblant les organisations internationales, les pays, les donateurs (publics et privés), les organisations gouvernementales et non gouvernementales, et les collectifs de patients. Le Partenariat a présenté à Toronto son nouveau plan d'action pour 2006-2015, plan qui a reçu le soutien du G8 lors du sommet de Saint-Pétersbourg. Le budget de ce nouveau plan est de 56 milliards de dollars, dont 7 milliards doivent aller à l'action contre la coinfection VIH/tuberculose, coordonnée par le TB/HIV Working Group. L'une des priorités du plan est par ailleurs de systématiser les programmes DOTS de prise en charge de la tuberculose, et de les adapter à la prise en charge des tuberculoses résistantes et à la coinfection avec le VIH.

L'accent est également mis sur le développement de nouveaux tests diagnostiques : dans les pays en développement, l'outil principal demeure l'analyse des expectorations, qui ne présente qu'une sensibilité de 40-60 % – et seulement 20 % en cas de coinfection avec le VIH. La recherche de nouveaux tests est donc une urgence prioritaire pour Stop TB. En matière de dépistage, le Partenariat souhaite aussi insister sur les vertus d'un simple questionnaire ; « demander à tous les patients séropositifs s'ils toussent est un strict minimum », a insisté Paul Nunn, alors que Stop TB organisait un atelier de renforcement des compétences intitulé : « Dépistage de la tuberculose : un simple questionnaire peut sauver la vie des personnes séropositives » (THSB12). -MH

www.stoptb.org/globalplan/

positivité chez les personnes infectées par la tuberculose entre 1991 et 2001. En Tanzanie, le nombre des cas de tuberculose a été multiplié par 6 entre 1983 et 2003, et le rapport estime que 60 % de cette hausse est imputable au VIH. En Thaïlande, on estime qu'un tiers des personnes séropositives sont aussi infectées par la tuberculose. Au Brésil, le taux de coinfection VIH/tuberculose atteint 25 % à Porto Alegre ; au niveau national, on estime que 20 % des personnes séropositives ont une tuberculose pulmonaire.

« IL FAUT PLUS D'ENGAGEMENT ET PLUS DE RECHERCHE »

A la session des rapporteurs, James McIntyre, faisant le bilan des sessions consacrées aux aspects cliniques à Toronto, a noté que « la tuberculose a été l'une des thématiques majeures de cette conférence ». L'épidémie de tuberculose chez les personnes séropositives pour le VIH était ainsi définie comme un « défi majeur », pour lequel « il est urgent de mobiliser plus d'engagement, plus de recherche, et plus de financements »⁴. Il a notamment souligné l'importance de données brésiliennes présentées en poster démontrant le succès du traitement préventif de la tuberculose par l'isoniazide chez les personnes séropositives⁵. Cette étude randomisée, cosignée par l'équipe de Richard Chaisson à Johns Hopkins et par le ministère de la Santé brésilien, était réalisée sous l'égide du Consortium to respond effectively to the AIDS/TB epidemic (CREATE) financé par la Fondation Gates. L'objectif était d'évaluer l'impact de la prophylaxie par isoniazide dans 29 services de prise en charge du VIH à Rio, en particulier selon que l'isoniazide était ou non associée aux HAART. Les résultats préliminaires présentés à Toronto portaient sur 6 391 patients séropositifs, parmi lesquels 336 cas de tuberculose avaient été diagnostiqués. 787 patients avaient reçu la prophylaxie, et 76 % avaient complété les six mois de traitement. L'incidence de tuberculose était de 0,7/100 personne-années (PA) chez les patients traités par isoniazide, versus 3/100 PA chez les patients

non traités (risque relatif = 0,27, $P < 0,001$). Parmi les patients qui n'avaient jamais reçu de HAART, l'incidence de la tuberculose était de 6,6/100 PA, versus 1,4 chez les patients sous HAART (risque relatif = 0,22, $P < 0,001$). Le nombre de CD4 à l'inclusion n'était pas associé avec le risque de tuberculose. Comparés aux patients qui n'avaient reçu ni isoniazide ni HAART (incidence = 7,4/100 PA), les patients qui avaient reçu des ARV mais pas d'isoniazide avaient un risque de tuberculose plus faible (incidence = 1,5/100 PA ; risque relatif = 0,20, $P < 0,001$) ; les patients qui avaient reçu l'isoniazide mais pas de HAART avaient un risque encore plus faible (incidence = 1,0/100 PA ; risque relatif = 0,13, $P < 0,001$) ; et les patients qui avaient reçu les deux traitements avaient le risque le plus faible (incidence = 0,6/100 PA ; risque relatif = 0,08, $P < 0,001$). Le risque de développer une tuberculose est donc considérablement réduit chez les personnes séropositives qui prennent la prophylaxie antibiotique associée au traitement antirétroviral. Richard Chaisson, qui participait au satellite de l'OMS en prélude à la Conférence, s'est indigné contre le fait que l'isoniazide, bien que recommandée par l'OMS en prophylaxie de la tuberculose chez les personnes séropositives, ne soit qu'exceptionnellement prescrite au cours de la prise en charge du VIH dans les pays en développement ; de fait, selon les chiffres du partenariat StopTB, seuls 4 % des personnes séropositives à l'échelle mondiale se voient proposer la prophylaxie par isoniazide⁶. Et ce, soulignait Richard Chaisson, alors même qu'un traitement complet revient à moins d'un dollar.

« LA TUBERCULOSE EST UNE PARTIE DE LA SOLUTION FACE AU VIH »

Le problème clé paraît en somme être celui du défaut de coordination entre prise en charge du VIH et prise en charge de la tuberculose. Lors du satellite de l'OMS, une activiste kenyane, Lucy Chesire, a fait le récit de sa propre prise en charge pour le VIH, et raconté à

quelles extrémités l'avaient conduite son infection par la tuberculose : « *On peut vivre longtemps avec le VIH. Mais les souffrances que j'ai traversées sont dues à la tuberculose. Si nous ne faisons rien pour combattre la coinfection VIH/tuberculose, ce sera vraiment terrible, et nous allons voir beaucoup de gens mourir d'une maladie qui est curable* ».

C'était donc le sens de l'accent mis sur la tuberculose durant cette Conférence (en particulier par l'OMS qui y consacrait, en plus du satellite préliminaire, une conférence de presse spécifique), que de proclamer que, désormais, « *la lutte contre la tuberculose doit être au cœur de la lutte contre le sida dans les pays en développement* », selon la formule de De Cock.

Quelle forme prendra cette convergence ? Il est clair que cette question s'inscrit exactement dans la problématique plus large de l'OMS aujourd'hui face au VIH : revenir à une « approche de santé publique », à des pratiques classiques, et inscrire l'action face au VIH dans une action globale de renforcement des systèmes de santé.

Il s'agit en effet de voir la tuberculose, non seulement comme une partie intégrante du problème du VIH, mais aussi comme une partie de la solution. S'inspirer, en somme, du savoir-faire de santé publique acquis face à la tuberculose pour lutter contre le sida. « *La lutte contre la tuberculose est un modèle d'action de santé publique* », a ainsi martelé Stephen Lewis. Deux aspects de ce modèle étaient alors soulignés ; d'une part, l'action contre la tuberculose est habituellement prise en charge par les infirmières, en particulier le dépistage, là où, a affirmé Stephen Lewis, « *le VIH fait encore l'objet d'une réponse très médicalisée* » – on retrouve donc ici la problématique majeure des ressources humaines face au VIH (voir p. 60). Le partenariat StopTB souligne ainsi qu'à l'heure actuelle, « *dans la plupart des sites, la prise en charge clinique de la tuberculose est décentralisée au niveau des soins primaires, alors qu'il n'y a encore que peu de pays où le traitement*

antirétroviral ait été décentralisé – ce qui en fait une priorité urgente ».

D'autre part, l'outil caractéristique de la lutte contre la tuberculose, les DOT, étaient volontiers cités en stratégie modèle. La stratégie DOT (Directly observed therapy) recouvre, selon l'OMS et le partenariat StopTB, une politique globale de lutte contre l'infection, dont l'un des piliers est le soutien actif au traitement : sur la base du volontariat ou de l'obligation, le patient prend son traitement, durant six mois, en présence d'un soignant. Si l'outil est cité en modèle d'action de santé publique, la piste serait-elle explorée pour les traitements antirétroviraux ? Aucune recherche n'était présentée à Toronto sur ce sujet, qui compte pourtant quelques partisans⁷.

L'essentiel, pour l'heure, est dans la systématisation d'une prise en charge conjointe des deux épidémies. Le premier sujet est alors le dépistage : trop peu de personnes séropositives se voient offrir un dépistage de tuberculose, et trop peu de personnes infectées par la tuberculose se voient proposer un dépistage du VIH. Selon les chiffres de StopTB en 2006, 61 % des personnes séropositives prises en charge dans un programme VIH ont un dépistage de tuberculose, et 47 % des personnes prises en charge pour la tuberculose dans un programme DOT sont conseillées et dépistées pour le VIH ;

et ces chiffres tombent respectivement à 48 % et 34 % en Europe orientale. Pour Stephen Lewis, le dépistage symétrique des deux infections « *devrait être automatique* ». Un poster thaïlandais confirmait de fait à Toronto que la prise en charge conjointe des deux infections permet d'améliorer le dépistage réciproque ; dans un programme de prise en charge globale de la tuberculose et du VIH coordonné par l'OMS dans une région thaïlandaise, la proportion de patients tuberculeux dépistés pour le VIH est passée de 32 % en 2003 à 58 % en 2005 ($P < 0,01$), et la part des patients tuber-

culeux recevant des ARV est passée de 19 % à 31 % ($P = 0,02$)⁸. Une communication indienne⁹ et une communication rwandaise¹⁰ présentaient des programmes pilotes intégrant les prises en charge du VIH et de la tuberculose ; les deux intervenants ont souligné le défi que représente la conjugaison d'une approche classique de santé publique de la tuberculose, confiée aux infirmières, et de la clinique du VIH, centrée sur les médecins et le soin individualisé. Les deux programmes ont introduit un dépistage de la tuberculose active dans le counseling du test VIH, et, réciproquement, un counseling VIH dans le dépistage de la tuberculose ; dans le programme rwandais, 25 % des patients ont été diagnostiqués séropositifs pour le VIH, dont un quart étaient porteurs d'une tuberculose active. En tout, plus d'une quinzaine de posters à Toronto décrivaient la mise en place de programmes pilotes d'actions coordonnées face au VIH et à la tuberculose en Afrique, en Asie ou en Europe de l'Est¹¹.

C'est ici qu'interviennent cependant les informations livrées par le rapport de la Fondation Soros à Toronto. Il pointe en particulier l'inégalité sociale dans l'accès à la prise en charge de la coinfection ; au Brésil, alors que les deux infections font le plus souvent l'objet de circuits de prise en charge distincts, seuls

les patients dotés d'un bon capital social accéderont à un double dépistage et à une prise en charge coordonnée. L'autre obstacle à la prise en charge conjointe des deux épidémies est le « *déficit choquant de connaissances sur la tuberculose chez les acteurs politiques et chez les malades* ». Une étude à Lagos révèle ainsi que 92 % des personnes séropositives interrogées ignorent tout des modes de transmission de la tuberculose et de son traitement. Le rapport insiste également sur la stigmatisation, corollaire de cette ignorance, dont sont victimes les personnes infectées par la tuberculose.

LE PROBLÈME CLÉ EST CELUI DU DÉFAUT DE COORDINATION ENTRE PRISE EN CHARGE DU VIH ET PRISE EN CHARGE DE LA TUBERCULOSE

COINFECTION VIH/TUBERCULOSE

Depuis 1990, les taux d'infection par la tuberculose ont été multipliés par un facteur 4 dans les pays qui sont durement affectés par l'épidémie de VIH. Les personnes séropositives ont 50 fois plus de risques de développer une tuberculose active durant leur vie que les personnes séronégatives. Selon les estimations du partenariat StopTB, la tuberculose est responsable d'au minimum 11 % des décès de personnes infectées par le VIH, et cette part peut aller jusqu'à 60 % dans certains pays.

La tuberculose est plus difficile à diagnostiquer chez les personnes séropositives, qui sont davantage susceptibles d'avoir un prélèvement négatif et de développer une tuberculose extra-pulmonaire. L'infection progresse en outre plus rapidement en présence du VIH. Pour les personnes séropositives, le moindre délai dans le traitement de la tuberculose peut s'avérer fatal. En outre,

les porteurs d'une tuberculose infectieuse non diagnostiquée sont davantage susceptibles de la transmettre autour d'eux, en particulier dans les régions où la prévalence du VIH est élevée.

L'OMS recommande de traiter simultanément le VIH et la tuberculose chez les personnes coinfectées. A Toronto, Diane Havlir a présenté une revue des connaissances sur les interactions médicamenteuses entre antirétroviraux et traitements antituberculeux (« *Challenges in the treatment of TB/HIV Co-Infected Patients* », TULP0303).

L'inquiétude majeure soulevée à Toronto concernait les tuberculoses multi-résistantes. N.R.Gandhi a présenté en *late breaker* des données alarmantes au KwaZulu Natal, en Afrique du Sud (« *High prevalence and mortality from extensively-drug resistant (XDR) TB in TB/HIV coinfecting patients in rural South Africa* », THLB0210). Dans cette région rurale où le taux de coinfection VIH/tuberculose atteint 80 %, les expectorations de

1 540 patients recueillis entre janvier 2005 et mars 2006 ont montré que 41 % des patients étaient infectés par le bacille de la tuberculose, dont 41 % par une tuberculose multi-résistante, parmi lesquels un patient sur quatre (n=53) était résistant à tous les traitements de première et de deuxième ligne testés (extensively multi-drug resistant tuberculosis, XDR TB). La survie médiane de ces derniers patients était de 25 jours après le recueil de l'expectoration. Parmi ces 53 patients, tous ceux dont le statut VIH était connu (n=47) étaient séropositifs. L'analyse des expectorations suggérait une transmission communautaire ou nosocomiale chez ces patients. Pour Kevin De Cock, ces résultats signalent que le spectre de la tuberculose multi-résistante chez les personnes séropositives risque de saper les efforts accomplis pour l'accès aux traitements antirétroviraux. - MH

L'intérêt du défi que se sont donné les acteurs concernés à Toronto est bien, grâce à la coordination des actions face au VIH et à la tuberculose, d'importer dans la lutte contre la tuberculose les outils du VIH – en premier lieu la lutte contre la stigmatisation et le travail sur les connaissances et les représentations, et, d'autre part, d'importer dans la lutte contre le VIH les acquis de la lutte contre la tuberculose – au premier rang desquels l'approche de santé publique chère à l'OMS. Encore un signe, sans doute, de la fin de l'exceptionnalisme.

1 - OMS, IAS, Satellite « HIV & Tuberculosis : overcoming the fatal interactions », SUSAB18

2 - Diouf A. et al., « Tuberculosis incidence and risk factors among adult patients receiving HAART in Senegal: A 7-year cohort study », MOAB0105

3 - Open Society Institute, Public Health Program *Civil Society Perspectives on TB/HIV Policy* 2006

4 - McIntyre J., Fr

5 - Golub J.E. et al., « TB incidence by HAART and isoniazid prophylactic therapy in HIV infected patients in Rio de Janeiro, Brazil », MOPE0395

6 - StopTB Partnership, *Actions for life. The Global Plan to stop TB 2006-2015*, 2006, p.51

7 - Sow P.S., « Why there is a need for DOTS in HIV/AIDS services », StopTB, TB/HIV Working Group, 4th meeting, Addis Abeba, septembre 2004

8 - Akkip S. et al., « Expanding TB/HIV joint activities : from local success to a national action plan », MOPE0397

9 - Swaminathan S. et al., « In country experiences / lessons learned in low prevalence areas », TULP0305

10 - Gasana M. et al., « In country experiences / lessons learned in high prevalence areas », TULP0304

11 - MOKC502 - Providing continuum of care for patients with dual TB/HIV infections
MOKC504 - Diagnostic HIV counseling and testing of TB patients in Kinshasa, Democratic Republic of Congo : from pilot project to evidence-based policy development and roll-out

MOPE0168 - Integration of tuberculosis (TB) and HIV care in primary health care services in Lusaka, Zambia

MOPE0189 - Improving TB/HIV co-infection services in the Russian Federation

MOPE0196 - Active case finding of tuberculosis in a setting of high HIV prevalence : towards an integrated model of TB and HIV health care

MOPE0677 - Cost-effectiveness of voluntary counselling and testing within the integrated HIV/TB/STI ProTEST intervention in Malawi

MOPE0687 - Why franchising of TB and HIV/AIDS care and treatment makes good sense

MOPE0753 - Scale development of TB and AIDS stigma with TB patients in southern Thailand

TUPE0830 - Integration of TB services at HIV centers in Haiti

TUPE0902 - TB/HIV civil society advocacy : strategies for successful engagement in promoting TB/HIV collaborative policies

WEPE0939 - Implementation of TB/HIV integrated program in upper northern Thailand

THKC504 - Innovative policies and strategies in Cambodia for implementing TB/HIV collaborative activities within a challenging environment

THPE0201 - Integrated TB and HIV services : an approach for quality improvement of care

THPE0216 - Perceived barriers and proposed solutions to implement combined TB/HIV activities in Zambia and South Africa