

THÉRAPEUTIQUE

Efficacité du régime thérapeutique court de six mois chez les tuberculeux infectés par le VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire.

K. Domoua, M. N'Dhatz, G. Coulibaly, F. Traore, J. Koffi, V. Achi, T. Daix, Y. Ouattara, M. Ouedraogo, L. K. Beugre, J.B. Konan, V. Coulibaly, I.M. Coulibaly & A. Yapi

Service de pneumo-physiologie, CHU de Treichville, BP V 3, Abidjan, Côte d'Ivoire.

Manuscrit n° 1890. "Thérapeutique". Accepté le 5 mai 1998

Summary: Efficacy of Short-Course Regimen among HIV-Infected Tuberculosis Patients in Abidjan, Côte d'Ivoire.

Key-words: Antituberculous therapy - Tuberculosis - HIV infection - Abidjan - Côte d'Ivoire (Ivory Coast) - Africa

From December 1992 to February 1993, 104 newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients were enrolled in a prospective cohort study to assess the response to the 6 month-short-course regimen implemented in Côte d'Ivoire. This treatment encompassed the daily intake of Rifampicin and Pyrazinamide for 2 months followed by Rifampicin and Isoniazid for the remaining 4 months. All the patients were enrolled at the Treichville Tuberculosis Treatment Centre in Abidjan, and a follow-up of 6 months was observed for each patient. All in all, 41 patients were HIV-positive whereas 63 were HIV-negative. No statistical difference was noted between HIV-positive and HIV-negative patients with regard to the completion of therapy (85% versus 87%).

The cure rate after an effective 6 month-therapy was similar among HIV-positive and HIV-negative patients (83% versus 84%) as well as the treatment failure rate which was 2.4% and 3% respectively. The results clearly indicate that the 6 month-short-course regimen policy implemented in Côte d'Ivoire is as effective for the treatment of HIV-associated tuberculosis as for the treatment of tuberculosis.

Résumé :

A partir d'une étude de cohorte prospective portant sur 104 patients adultes âgés de plus de 15 ans (41 VIH-positifs et 63 VIH-négatifs), présentant une tuberculose pulmonaire à microscopie positive de première atteinte, nous avons évalué la réponse au traitement court de six mois en vigueur en Côte d'Ivoire (2 mois de prise quotidienne de rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, relayés par 4 mois de prise quotidienne de rifampicine et d'isoniazide). Tous ces patients ont été recrutés au Centre antituberculeux de Treichville d'Abidjan, de décembre 1992 à février 1993 et chaque patient enrôlé dans l'étude a été suivi sur une période de six mois.

Mots-clés : Traitement antituberculeux - Tuberculose - Infection VIH - Abidjan - Côte d'Ivoire - Afrique

Le traitement antituberculeux a été conduit à son terme chez 35 des 41 patients VIH-positifs (85 %) et chez 55 des 63 patients VIH-négatifs (87 %) (différence non significative ; $P < 0,05$). Les taux de succès thérapeutiques obtenus après six mois de traitement effectif étaient de 97 % chez les patients VIH-positifs (34/35) et de 96 % chez les VIH-négatifs (53/55). Les taux d'échecs étaient respectivement de 2,4 % pour les tuberculeux infectés par le VIH et de 3 % pour les tuberculeux VIH-négatifs.

Ainsi, nos résultats indiquent clairement que le protocole court de six mois actuellement en vigueur en Côte d'Ivoire est efficace aussi bien chez les tuberculeux VIH-positifs que chez les tuberculeux VIH-négatifs.

Introduction

La Côte d'Ivoire a adopté, depuis le mois de juillet 1995, le régime de 6 mois recommandé par l'American Thoracic Society et les Centers for Disease Control (CDC) pour le traitement de la tuberculose (3). Ce régime comporte une phase d'attaque quotidienne et non supervisée de deux mois par rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, relayée par une phase d'entretien également quotidienne et non supervisée de quatre mois avec l'association rifampicine-isoniazide.

Avec l'avènement du sida, de nombreuses réserves émises sur l'utilité des régimes courts chez les tuberculeux infectés par le

VIH ont été à la base de recommandations visant à prolonger la durée de la chimiothérapie antituberculeuse chez ces patients, dans le but de prévenir les échecs et les rechutes (2, 4, 9, 12, 17).

Quelques auteurs conseillent, en cas d'association tuberculose - VIH, de renforcer la phase d'attaque de deux mois du protocole court de six mois, associant rifampicine, isoniazide pyrazinamide, par l'éthambutol (13). Les résultats de certains travaux suggèrent cependant que les régimes courts sont suffisants pour traiter efficacement la tuberculose associée à l'infection par le VIH, vu que les délais de négativation bactériologique, de même que les taux d'échec

et de rechute obtenus avec ces régimes courts chez les patients infectés par le VIH sont similaires à ceux des patients VIH-négatifs (7, 8, 11, 14, 15, 16, 18).

Aussi nous a-t-il paru intéressant d'évaluer, dans les conditions opérationnelles normales, la réponse des tuberculeux infectés par le VIH au traitement court de six mois actuellement en vigueur en Côte d'Ivoire.

Matériel et méthodes

Tous les patients adultes de plus de 15 ans présentant une tuberculose pulmonaire de première atteinte bactériologiquement confirmée au Centre antituberculeux de Treichville d'Abidjan, de décembre 1992 à février 1993, ont été enrôlés dans cette étude.

Le diagnostic de tuberculose a été établi par la présence de bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les expectorations des patients à l'examen microscopique, après coloration par la technique de ZIEHL-NIELSEN.

La sérologie VIH a été effectuée selon la technique décrite et évaluée par l'antenne du Center for Disease Control (CDC) du projet Rétro-CI, du Centre hospitalier universitaire de Treichville (6), après obtention du consentement éclairé des patients.

Chaque patient inclus dans l'étude a été mis en traitement selon son poids initial et conformément au protocole thérapeutique en vigueur en Côte d'Ivoire qui comporte une phase d'attaque de deux mois - quotidienne et non supervisée, associant rifampicine, isoniazide, pyrazinamide - relayée par une phase d'entretien de quatre mois, également quotidienne et non supervisée avec l'association rifampicine-isoniazide.

Les posologies des produits utilisés ont été de 10 mg/kg/j pour la rifampicine, de 5mg/kg/j pour l'isoniazide et de 30mg/kg/j pour la pyrazinamide. Les patients ont tous bénéficié d'un contrôle aux deuxième, quatrième et sixième mois du traitement antituberculeux. Au deuxième mois, le contrôle était clinique et bactériologique. Aux quatrième et sixième mois, les examens cliniques et bactériologiques ont été complétés par un cliché thoracique. Les patients ont été également revus deux mois après l'arrêt du traitement pour un examen clinique, une recherche de BAAR dans les expectorations et une radiographie pulmonaire.

Sur la base des résultats de la sérologie VIH, ils ont été répartis en deux groupes, l'un séronégatif et l'autre séropositif. Les différences entre les valeurs observées dans les deux groupes ont été appréciées par le test de χ^2 . Elles ont été considérées comme statistiquement significatives quand P était inférieur à 0,05. La guérison a été affirmée au terme des six mois de traitement sur la négativation des bacilloscopies et l'échec défini par la persistance des BAAR dans les expectorations après quatre mois de chimiothérapie antituberculeuse.

Les patients ont été qualifiés de "perdus de vue", quand ceux-ci avaient disparu après avoir interrompu définitivement leur traitement avant le terme prévu.

Résultats

Sur un effectif global de 104 tuberculeux inclus dans l'étude, 41 avaient une sérologie VIH-positif et 63 étaient VIH-négatifs ; soit une séroprévalence VIH de 39 %, avec une nette prédominance du VIH1 (71 %) sur le double profil sérologique VIH1 - VIH2 (29 %). Aucun cas d'infection par le VIH2 isolé n'a été identifié pen-

Tableau I.

Devenir des patients sous chimiothérapie antituberculeuse de courte durée de six mois.

Evolution of patients under antituberculous short-term chemotherapy (6 months).

| statut sérologique | VIH+ | n (%) | VIH- | n (%) |
|----------------------|------------|-------|------------|-------|
| effectif global | 41 | | 63 | |
| perdus de vue | 6 | (15) | 8 | (13) |
| traitement complet | 35 | (85) | 55 | (87) |
| succès thérapeutique | 34 | (97) | 53 | (96) |
| échec | 1 | (3) | 2 | (4) |
| schéma thérapeutique | 2 RHZ/4 RH | | 2 RHZ/4 RH | |

R : rifampicine, H : isoniazide, Z : pyrazinamide

dant la durée de l'étude. Les deux populations de tuberculeux étaient comparables pour ce qui est du sexe et de l'âge.

En effet, les patients de sexe masculin étaient les plus nombreux (83 % pour les tuberculeux infectés par le VIH et 75 % pour les tuberculeux VIH-négatifs). L'âge moyen était de 39 ans pour les patients VIH-positifs (extrêmes : 20-60 ans) et de 37, 1 ans pour les VIH-négatifs, avec des extrêmes à 15 et 63 ans.

Au plan évolutif, le tableau I indique que, sur 41 patients présentant une tuberculose pulmonaire de première atteinte bactériologiquement confirmée chez les patients VIH-positifs, 35 (85 %) avaient conduit le traitement à son terme, alors que chez les patients VIH-négatifs, ce taux était de 87 % (55/63) (différence non significative : $P < 0,05$).

Au deuxième mois du traitement, 45 % des tuberculeux infectés par le VIH avaient une négativation bactériologique contre 48 % chez les tuberculeux VIH-négatifs. A la fin du sixième mois de traitement, les succès thérapeutiques enregistrés étaient de 97 % chez les tuberculeux co-infectés (34/35) et de 96 % chez les tuberculeux VIH-négatifs (53/55) (différence non significative). Les taux d'échec obtenus étaient respectivement de l'ordre de 3 % pour les VIH-positifs et de 4 % pour les VIH-négatifs.

Au contrôle réalisé deux mois après la fin du traitement antituberculeux, aucun constat de rechute n'a été fait parmi les patients des deux populations de tuberculeux pour lesquels un succès thérapeutique avait été noté.

Discussion

L'efficacité du protocole thérapeutique court de six mois en vigueur en Côte d'Ivoire a fait l'objet de deux évaluations récentes, largement documentées depuis l'avènement du sida (tableau II) (1, 10).

Dans la première évaluation (10), sur un effectif global de 553 nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive dépistée chez les patients VIH-positifs, 384 (69,4 %) avaient conduit leur traitement à son terme, alors que chez les VIH-négatifs, ce taux était de 79,4 % (224/282) (différence non significative).

Les taux de succès thérapeutique obtenus chez les patients qui avaient accompli six mois de traitement effectif étaient de 85,6 % pour les VIH-positifs et de 86,6 % pour les VIH-négatifs.

Tableau II.

Différents taux de guérisons obtenus avec le protocole thérapeutique utilisé en Côte d'Ivoire

Different recovery rates obtained with the therapeutic protocol used in Côte d'Ivoire.

| auteurs | KASSIM (10) | | ACKAH (1) | | notre étude | |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|
| | VIH+ n (%) | VIH- n (%) | VIH+ n (%) | VIH- n (%) | VIH+ n (%) | VIH- n (%) |
| statut sérologique VIH | 553 | 282 | 180 | 280 | 41 | 63 |
| effectif global | 384 (69,4) | 224 (79,4) | 110 (61,1) | 213 (76) | 35 (85) | 55 (87) |
| traitement complet | 329 (85,6) | 194 (86,6) | 102 (92,8) | 195 (91,5) | 34 (97) | 53 (96) |
| succès thérapeutique | 2RHZ/4RH | | 2RHZ/4RH | | 2RHZ/4RH | |
| schéma utilisé | | | | | | |

Les taux de rechute après 18 mois de suivi post-thérapeutique des patients déclarés guéris de la tuberculose étaient superposables dans ces deux populations de tuberculeux.

Au cours de la deuxième évaluation (1), 110 patients infectés par le VIH sur 180 (61,1 %) avaient terminé leur traitement contre 213 sur 280 (76 %) chez les VIH-négatifs. A la fin du sixième mois de traitement, 102 des 110 patients VIH-positifs (92,8 %) et 195 des 213 patients VIH-négatifs (91,5 %) avaient été considérés guéris de la tuberculose.

Les résultats de notre étude, conformément aux données des deux précédentes évaluations, indiquent que le traitement court de six mois utilisé en Côte d'Ivoire est efficace aussi bien chez les tuberculeux infectés par le VIH que chez les tuberculeux VIH-négatifs. Les pourcentages de succès thérapeutique ont été calculés sur les seuls traitements complets effectués. Il est toutefois très probable que certains perdus de vue correspondent à des échecs thérapeutiques.

Il convient cependant de signaler que les succès thérapeutiques ont été uniquement affirmés sur la négativation des bacilloscopies à l'examen microscopique des expectorations. Les échecs bactériologiques constatés chez des patients adhérents au traitement sont, dans notre étude, soit en rapport avec une résistance primaire, soit dus à une mycobactériose atypique.

Une culture des expectorations au moment du constat de l'échec aurait permis non seulement de déterminer la mycobactérie causale, mais aussi et surtout, de faire un antibiogramme. Malheureusement, cet examen n'était pas réalisable au moment de l'étude, faute de moyens techniques appropriés.

D'autres travaux conduits dans les pays industrialisés incluant la culture des expectorations sur milieu de LÆWENSTEIN-JENSEN ont également montré que les régimes courts étaient suffisants pour traiter efficacement la tuberculose des patients infectés par le VIH, dans la mesure où les délais de négativation bactériologique, de même que les taux d'échec et de rechute observés chez eux, étaient comparables à ceux des tuberculeux VIH-négatifs (7, 8, 11, 14, 15, 16, 18).

Faut-il dans ces conditions modifier le protocole actuel utilisé en Côte d'Ivoire pour les tuberculeux infectés par le VIH ? Trois arguments plaident en faveur du régime thérapeutique court de six mois pour le traitement de la tuberculose associée à l'infection par le VIH en Côte d'Ivoire.

Le premier argument est qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les taux de succès thérapeutique, d'échec et de rechute observés chez les tuberculeux infectés par le VIH et chez les VIH-négatifs dans les études conduites en Côte d'Ivoire.

Le second argument est en rapport avec le risque de potentialisation de la toxicité des drogues antibacillaires utilisées, en cas de renforcement ou de prolongation du traitement antituberculeux.

Le dernier argument est d'ordre économique : la modification du protocole court de six mois, dans le sens du renforcement ou de la prolongation, entraînera inévitablement une augmentation considérable du coût du traitement antituberculeux que ne peut supporter le budget de la santé.

Avant d'envisager la modification de ce traitement conformément aux recommandations officielles de l'Organisation mondiale de la santé qui consistent à donner quatre antibiotiques (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol) durant les deux premiers mois, puis deux antibiotiques (isoniazide et rifampicine) durant les quatre mois suivants, il importe d'étudier les niveaux de résistance primaire et secondaire des souches de *Mycobacterium tuberculosis* aux antituberculeux utilisés en Côte d'Ivoire.

Un travail réalisé à Abidjan en 1990 avait montré des niveaux de résistance non négligeables (5). Toutefois, ce travail a porté sur un échantillon restreint dont la représentativité reste discutable.

Une étude nationale prenant en compte l'ensemble des formations impliquées dans la lutte antituberculeuse est indispensable pour une saine appréciation de la situation de la résistance aux antituberculeux en Côte d'Ivoire.

C'est seulement à la lumière des résultats de cette étude que nous pourrions réellement envisager la modification du régime utilisé en Côte d'Ivoire pour le traitement de la tuberculose. Dans l'immédiat, notre choix se porte sur la stratégie "DOTS", le traitement de courte durée sous surveillance directe, qui est une méthode permettant le respect scrupuleux du traitement antituberculeux et qui garantit par conséquent les meilleures conditions du succès thérapeutique.

Références bibliographiques

1. ACKAH A, COULIBALY D, DIGBEU H, DIALLO K, VETTER K *et al.* - Response to treatment, mortality, and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Lancet*, 1995, **435**, 607-610.
2. Advisory Committee for the Elimination of Tuberculosis - Recommendations. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *MMWR*, 1989, **38**, 236-250.
3. American Thoracic Society And Centers For Disease Control - Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adult and children. *Am Rev Respir Dis*, 1986, **134**, 355-363.
4. BARNES PF, BLOCH AB, DAVIDSON PT & SNIDER DE - Tuberculosis in patients with the human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 1644-1650.
5. BRAUN MM, KILBURN JO, SMITHWICK RW, COULIBALY IM, COULIBALY D *et al.* - HIV infection and primary resistance to antituberculosis drugs in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 1992, **6**, 1237-1330.
6. DE COCK KM, PORTER A, KOUADIO J, MARAN M, GNAORE E *et al.* - Rapid and specific diagnosis of HIV1 and HIV2 infections: an evaluation of testing strategies. *AIDS*, 1990, **40**, 875-878.
7. GROSSET JH - Treatment of tuberculosis in HIV infection. *Tuber Lung Dis*, 1992, **73**, 378-383.
8. HANDWERGER S, MILDVAN DS, SEWIE R & Mc KINLEY FW - Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome at New York City hospital 1978-1985. *Chest*, 1987, **91**, 176-180.
9. ISEMAN MD - Is standard chemotherapy adequate in tuberculosis patients infected with the HIV? *Am Rev Respir Dis*, 1987, **136**, 1326-1327.
10. KASSIM S, SASSAN-MOROKRO M, ACKAH A, ABOUYA L, DIGBEU H *et al.* - Two-year follow-up of persons with HIV 1 and HIV 2 associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West-Africa. *AIDS*, 1995, **9**, 1185-1191.
11. KRITZKI AL, SILVA RA, BOECHAT NL, WERNECK EM, COSTA AM & SION RA - Association between tuberculosis and AIDS in 135 patients: an overview (abstract). *Am Rev Respir Dis*, 1990, **141** (suppl.), A 147.
12. PERRONE C, GHOUBONTNI A, LEPORT C, SALMON-CERON C, BRICAIRE F & VILDE JL - Should pulmonary tuberculosis be an AIDS- defining diagnosis in patients infected with HIV? *Tuber Lung Dis*, 1992, **73**, 39-44.
13. RAVIGLIONE MC, NARRAIN JP & KOCHI A - HIV-associated tuberculosis in developed countries: clinical features, diagnosis, and treatment. *Bull OMS*, 1992, **70**, 515-526.
14. SCHUERMANN D, RUF B, MAUCH H & POHLE HD - Tuberculosis HIV infection: therapy and outcome (abstract). *Am Rev Respir Dis*, 1990, **141** (suppl.), A 147.
15. SLUTKIN G, SCHECTER GF & HOPEWELL PC - The results of 9 month isoniazid-rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis under program conditions in San Francisco. *Am Rev Respir Dis*, 1988, **138**, 1622-1624.
16. SMALL PM, SCHECTER GF, GOODMAN PC, SAUDE MA, CHAISON RE & HOPEWELL PC - Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1991, **324**, 289-294.
17. SUNDERAM G, MANGURA BT, LOMBARDO JM & REICHMAN LB - Failure of "optimal" four - drug short-course tuberculosis chemotherapy in a compliant patient with human immunodeficiency virus. *Am Rev Respir Dis*, 1978, **136**, 1475-1478.
18. WALKER AT & O'BRIEN RJ - Retrospective survey of treatment of tuberculosis in persons with AIDS (abstract). *Am Rev Respir Dis*, 1990, **141** (suppl.), A 68.