

Évolution des caractéristiques des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire inaugurale de sida, janvier 1994-juin 2002

Carine Couzigou, Caroline Semaille, Roselyne Pinget, Florence Lot, Jean-Claude Desenclos

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

INTRODUCTION

Depuis son introduction dans la définition du sida en 1993, peu de données sont disponibles en France sur la tuberculose pulmonaire associée au sida [1]. Les deux seules études publiées ont été réalisées cette année-là soit à partir des données de surveillance [2], soit à partir des données de cohorte [3].

Or, les caractéristiques des personnes développant un sida se sont profondément modifiées ces dernières années avec l'arrivée des nouvelles stratégies thérapeutiques en 1996 et avec la part croissante des personnes de nationalité étrangère parmi les cas de sida [4].

L'objectif de cet article est de décrire les caractéristiques des personnes atteintes de tuberculose pulmonaire inaugurale de sida et leur évolution au cours du temps et d'étudier les facteurs associés à cette pathologie.

MÉTHODES

Population d'étude

La notification des cas de sida est obligatoire en France depuis 1986. La fiche de notification des cas permet de connaître la première pathologie opportuniste dont est atteint le patient au moment du diagnostic de sida (et éventuellement celles diagnostiquées dans un délai de un mois).

La population de l'étude a été sélectionnée à partir des cas de sida adultes (âgés de 15 ans et plus) notifiés à l'Institut de veille sanitaire (InVS) jusqu'au 30 septembre 2002, et diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1994 et le 30 juin 2002. L'année 1994 a été choisie comme date de début de l'étude afin de pouvoir analyser le lien entre les variables¹ introduites cette année-là et le diagnostic de tuberculose pulmonaire².

Dans cette étude, les tuberculoses pulmonaires isolées inaugurales de sida et celles associées à une ou plusieurs autres pathologies inaugurales ont été définies comme tuberculoses pulmonaires.

Les sujets atteints de tuberculose pulmonaire ont été décrits et comparés aux sujets atteints d'une autre pathologie inaugurale afin d'étudier leurs caractéristiques respectives et de mettre en évidence les facteurs de risque associés à la tuberculose pulmonaire.

Variables étudiées

Les variables étudiées ont été les caractéristiques socio-démographiques (sexe, âge au diagnostic de sida, région de domicile, statut vis-à-vis de l'emploi, nationalité), le mode de contamination, la connaissance de la séropositivité au VIH avant le diagnostic de sida, la prise d'un traitement antirétroviral pré-sida et le nombre de lymphocytes CD4 au diagnostic de sida.

Les modes de contamination ont été regroupés en quatre catégories : rapports homosexuels (homosexuels et bisexuels), usage de drogues injectables, rapports hétérosexuels et autres/inconnu. Les sujets ayant eu des rapports homosexuels et ayant utilisé des drogues injectables ont été classés dans la catégorie des usagers de drogues injectables (UDI).

La variable période (deux périodes : jusqu'au 30 juin 1996 et à partir du 1^{er} juillet 1996) a été définie en référence à la large diffusion des puissantes associations d'antirétroviraux au début de l'année 1996.

1. Variables rajoutées sur la fiche de notification à partir du 1^{er} janvier 1994 : date de première sérologie positive pour le VIH et connaissance du statut sérologique si la date est inconnue, nombre de lymphocytes CD4 au diagnostic de sida et traitement antirétroviral avant le sida.

2. La tuberculose pulmonaire a été introduite en 1993 dans la liste des pathologies définissant le sida.

Tableau 1

Facteurs significativement associés en analyse univariée, à une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida
Cas diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1994 et le 30 juin 2002 (France, données du 30 septembre 2002)

	Tuberculose pulmonaire N=1 861	Autres pathologies N=22 824	Analyse univariée OR brut (95 % IC)
Sexe			
Femmes	498	4 849	1
Hommes	1 363	17 975	0,74 (0,66-0,82)
Age au diagnostic de sida			
<30 ans	320	3 174	1
30-39 ans	910	10 594	0,85 (0,74-0,98)
>39 ans	631	9 056	0,69 (0,60-0,80)
Région de domicile			
Hors Ile-de-France	853	13 444	1
Ile-de-France	1 008	9 380	1,69 (1,54-1,87)
Statut vis à vis de l'emploi⁽¹⁾			
En activité ou retraité	976	14 819	1
Sans emploi ou chômage	766	6 566	1,77 (1,60-1,96)
Pays de nationalité			
France	1 088	18 839	1
Etranger hors Afrique subsaharienne ⁽²⁾	331	2 230	2,77 (2,43-3,17)
Afrique subsaharienne	522	1 755	5,56 (4,94-6,26)
Mode de contamination			
Rapports homosexuels	879	6 891	1
Autre/Inconnu	486	4 955	2,30 (1,91-2,79)
Rapports hétérosexuels	299	8 537	3,64 (3,18-4,18)
Usage de drogues injectables	179	2 441	2,80 (2,41-3,26)
Connaissance du statut sérologique			
Oui ⁽³⁾	167	15 805	1
Non ⁽⁴⁾	794	7 019	1,68 (1,52-1,85)
Traitement antirétroviral pré-sida⁽⁵⁾			
Oui ⁽⁶⁾	446	8 945	1
Non ⁽⁷⁾	621	6 860	1,82 (1,60-2,06)
Nombre de CD4 (par mm³)⁽⁸⁾			
<200	1 112	16 975	1
200 - 349	293	1 694	2,64 (2,29-3,04)
350 et plus	220	1 021	3,29 (2,80-3,86)
Période de diagnostic			
De janvier 1994 à juin 1996	851	12 418	1
De juillet 1996 à juin 2002	1 010	10 406	1,42 (1,29-1,56)

(1) sont exclus les sujets pour lesquels la profession est inconnue

(2) sont inclus 8 sujets pour lesquels la nationalité n'est pas connue

(3) connaissance au moins trois mois avant le diagnostic de sida

(4) sont inclus les sujets pour lesquels la réponse est « inconnu »

(5) pour les sujets connaissant leur séropositivité avant le sida

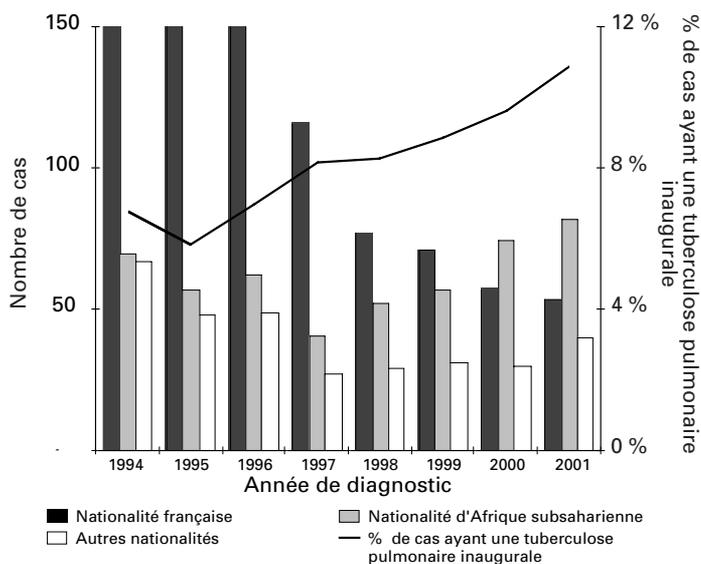
(6) traitement d'au moins trois mois avant le diagnostic de sida

(7) sont inclus les sujets pour lesquels la réponse est « inconnu »

(8) nombre de lymphocytes CD4 connus dans un délai maximal d'un mois par rapport à la date de diagnostic de sida

Figure 1

Évolution de la part des cas ayant une tuberculose inaugurale de sida et du nombre de cas répartis en trois groupes (France, Afrique subsaharienne et Autres) par année de diagnostic de 1994 à 2001, données du 30 septembre 2002



L'analyse descriptive a été effectuée avec le logiciel Epi-info (version 6). Différents tests ont été utilisés (le test du Chi-2, le Chi-2 de tendance et l'analyse de variance). Afin d'identifier les facteurs indépendamment associés au risque d'avoir une tuberculose pulmonaire inaugurale, une analyse multivariée par régression logistique pas à pas descendante a été effectuée à l'aide du logiciel SAS (version 8).

Une analyse complémentaire par régression logistique a été réalisée sur la population qui connaissait sa sérologie avant le sida et pour laquelle les variables lymphocytes CD4 et traitement antirétroviral pré-sida (traitement ARV) étaient documentées.

Les interactions ont été recherchées avec une table de covariance.

RÉSULTATS

Au total, 24 685 cas de sida ont été diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 1994 et le 30 juin 2002. Sur l'ensemble de cette période, la tuberculose pulmonaire représente 7,5 % (1 861 cas) des pathologies inaugurales de sida. Cette proportion, de 7 % en 1994 puis de 6 % en 1995 augmente par la suite chaque année pour atteindre 11 % en 2001 (figure 1).

Analyse descriptive

Les caractéristiques des patients ayant une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida, figurent dans le tableau 1.

Entre 1994 et 2001, les sujets ayant une tuberculose pulmonaire en France sont plus souvent des hommes (sex ratio = 2,7), sont plus souvent contaminés par voie hétérosexuelle et résident en Ile-de-France dans plus d'un cas sur deux. Leur âge moyen est de 38 ans et est plus élevé pour les hommes que pour les femmes (39 ans versus 36 ans, $p < 0,001$).

Certaines de ces caractéristiques se sont modifiées au cours du temps : la proportion de femmes ainsi que la part de sujets contaminés par rapports hétérosexuels augmentent significativement (respectivement de 21 % à 42 % et de 37 % à 67 %) entre 1994 et 2001.

Les personnes de nationalité étrangère représentent 46 % des cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués alors qu'elles ne constituent que 20 % des cas de sida sur la période d'étude. Ces personnes sont le plus souvent de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (28 % de l'ensemble des cas). La proportion de ces dernières a augmenté au cours du temps passant de 18 % en 1994 à 47 % en 2001. Les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique du Nord ou d'Haïti représentent respectivement 6 % et 5 % de l'ensemble des cas de tuberculose pulmonaire diagnostiqués entre janvier 1994 et juin 2002.

La proportion de sujets ne découvrant leur séropositivité pour le VIH qu'au diagnostic de sida est importante (43 % des cas sur l'ensemble de la période). Cette proportion croît entre 1994 et 2002 (de 30 % en 1994 à 56 % en 2001). Les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne découvrent plus souvent leur séropositivité au diagnostic de sida que les personnes de nationalité française (64 % versus 28 %). Parmi celles qui connaissent leur statut sérologique avant le sida, les proportions de personnes non traitées sont respectivement de 59 % et de 56 % chez les personnes de nationalité d'Afrique subsaharienne et chez les personnes de nationalité française.

On observe une augmentation significative de la moyenne des lymphocytes CD4 au moment du diagnostic de sida, après l'introduction des puissantes associations d'antirétroviraux mi-1996 (moyenne de lymphocytes CD4 à 160/mm³ entre 1994 et juin 1996 versus 180/mm³ entre juillet 1996 et juin 2002, $p < 0,001$).

En revanche, aucune modification significative n'est observée entre 1994 et 2001 en ce qui concerne l'évolution de l'âge, de la région de domicile et du statut vis-à-vis de l'emploi des personnes ayant une tuberculose pulmonaire inaugurale. Chez les sujets connaissant leur séropositivité au diagnostic de sida, la part des sujets ne bénéficiant pas d'un traitement ARV reste stable au cours du temps (58 % des sujets).

Analyse univariée

Les facteurs de risque d'avoir une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida sont les suivants : le sexe féminin, l'âge inférieur à 30 ans par rapport aux classes d'âge plus élevées, le domicile en Ile-de-France, l'absence d'emploi, la nationalité étrangère, le mode de contamination par rapports hétérosexuels et par l'usage de drogues injectables, la méconnaissance du statut sérologique au moment du diagnostic de sida, l'absence de traitement ARV (pour ceux qui connaissaient leur statut sérologique) ainsi qu'un diagnostic de sida postérieur à juin 1996. Le nombre moyen de lymphocytes CD4 est plus élevé au moment du diagnostic de sida chez les sujets ayant une tuberculose pulmonaire comparé à celui des sujets ayant une autre pathologie inaugurale (171/mm³ versus 95/mm³ ; $p < 0,001$).

Analyse multivariée

Une première analyse multivariée a été effectuée en prenant en compte le sexe, l'âge, le pays de nationalité, le mode de contamination, la connaissance du statut sérologique et la période de diagnostic, variables significativement associées à la tuberculose pulmonaire (tableau 1). Aucune interaction entre les variables n'a été mise en évidence par la table de corrélation (données non présentées). Les facteurs les plus significativement associés à la survenue d'une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida sont le pays de nationalité et le mode de contamination (tableau 2).

Une analyse multivariée complémentaire prenant en compte deux variables supplémentaires (le traitement ARV et le nombre de lymphocytes CD4) chez les sujets connaissant leur statut sérologique avant le sida ($n = 13 993$) et ayant donc pu bénéficier d'un traitement. Parmi ces 13 993 sujets, 889 d'entre eux présentaient une tuberculose pulmonaire. Le risque de tuberculose pulmonaire augmentait significativement quand le sujet n'avait pas reçu de traitement antirétroviral avant le diagnostic de tuberculose pulmonaire (OR ajusté = 1,5 [IC = 1,3-1,7]). De plus, ce risque était indépendamment associé à un nombre de lymphocytes CD4 compris entre 200 et 349/mm³ (OR ajusté = 2,7 [IC = 2,2-3,2]) ou de 350/mm³ et plus (OR ajusté = 2,7 [IC = 2,2-3,4]) au moment du diagnostic de sida.

DISCUSSION

La proportion des sujets présentant une tuberculose pulmonaire au moment du sida a globalement augmenté au cours du temps pour atteindre 11 % en 2001. En revanche, en nombre, les cas de tuberculose pulmonaire inaugurale de sida ont diminué puis se sont stabilisés depuis 1998. Cette baisse reflète en partie la diminution globale des cas de sida depuis l'introduction des puissantes associations d'antirétroviraux en 1996. Conformément aux données de la littérature [5], la tuberculose pulmonaire survient chez des sujets moins immunodéprimés, comparée à l'ensemble des autres pathologies.

Dans notre étude, les sujets ayant une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida sont des hommes, sont des adultes jeunes et

Tableau 2

Facteurs significativement associés à une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida, en analyse multivariée par régression logistique.

Cas diagnostiqués (N=24 685 cas de sida), entre le 1^{er} janvier 1994 et le 30 juin 2002, France, données du 30 septembre 2002

	Analyse multivariée OR ajusté (95 % IC)
Sexe	
Femmes	1
Hommes	1,17 (1,04-1,32)
Age au diagnostic de sida	
<30 ans	1
30-39 ans	0,87 (0,76-1,00)
>39 ans	0,79 (0,68-0,92)
Pays de nationalité	
France	1
Etranger hors Afrique subsaharienne ⁽¹⁾	2,44 (2,13-2,80)
Afrique subsaharienne	4,56 (3,96-5,26)
Mode de contamination	
Rapports homosexuels	1
Autres / Inconnu	1,76 (1,45-2,13)
Rapports hétérosexuels	1,96 (1,67-2,30)
Usage de drogues injectables	2,84 (2,43-3,32)
Connaissance du statut sérologique⁽²⁾	
Oui	1
Non	1,28 (1,15-1,43)

(1) sont inclus 8 sujets pour lesquels la nationalité n'est pas connue

(2) connaissance au moins trois mois avant le diagnostic de sida

résident principalement en Ile-de-France, caractéristiques comparables aux données de surveillance de la tuberculose-maladie en France.

Les caractéristiques des sujets ayant une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida ont évolué au cours du temps : la proportion des femmes, la proportion des sujets hétérosexuels ainsi que la proportion des sujets de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne ont augmenté entre 1994 et 2001 de même que celle des personnes méconnaissant leur statut sérologique au moment du diagnostic de sida.

Lors de l'analyse multivariée, les deux facteurs les plus significativement associés à la survenue d'une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida sont le pays de nationalité et le mode de contamination (tableau 2). En effet, les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne ont un risque de survenue d'une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida près de cinq fois supérieur à celui des personnes de nationalité française bien que la connaissance du statut sérologique soit prise en compte dans le modèle (ce statut étant moins souvent connu par cette population au moment du sida). Quant aux UDI, ils ont près de trois fois plus de risque de survenue de tuberculose pulmonaire que les homosexuels.

Une analyse multivariée complémentaire a été réalisée sur 13 993 sujets (889 cas de tuberculose pulmonaire inaugurale de

sida) qui connaissaient leur statut sérologique au moment du sida et pour lesquels des données sur la prise de traitement ARV et le nombre de lymphocytes CD4 étaient connues. Cette deuxième analyse a donc permis de prendre en compte deux variables supplémentaires (données non présentées) : la prise de traitement antirétroviral et le nombre de lymphocytes CD4. Dans ce modèle, le risque très élevé de survenue de tuberculose pulmonaire inaugurale de sida chez les sujets de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne persiste (OR ajusté = 4,7 ; IC = [3,7-5,9]) même après prise en compte de ces deux variables. Les UDI présentent également un risque élevé de tuberculose pulmonaire inaugurale de sida (OR ajusté = 2,6 ; IC = [2,2-3,2]).

Les résultats de notre étude sur les caractéristiques socio-démographiques des personnes présentant une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida et les risques associés sont conformes aux données de la littérature [2 ; 3 ; 6]. En revanche, il n'y a aucune étude publiée dans la littérature internationale sur la tuberculose pulmonaire inaugurale de sida qui analyse le traitement ARV, le nombre de lymphocytes CD4 et la connaissance du statut sérologique.

La tuberculose pulmonaire représente la pathologie inaugurale de sida la plus fréquente chez les sujets de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne (23 % des sujets). Chez les UDI, elle représente 9 % des cas (la candidose oesophagienne, la pneumocystose, la toxoplasmose cérébrale représentant respectivement 22 %, 15 % et 13 % des cas). Le niveau socio-économique plus bas et les conditions de vie plus précaires peuvent favoriser la survenue de la tuberculose pulmonaire inaugurale de sida chez des personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne ou chez des UDI. Les données de surveillance des cas de sida ne permettent cependant pas d'évaluer le risque associé à ces deux indicateurs. Les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne qui présentent une tuberculose pulmonaire inaugurale de sida découvrent plus souvent leur séropositivité au moment du diagnostic de sida que les français, ce qui suggère un problème d'accès au dépistage du VIH dans cette population.

CONCLUSION

Les populations de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne et les UDI représentent des populations à risque de survenue de tuberculose pulmonaire lorsqu'elles sont infectées par le VIH même si elles connaissent leur séropositivité et reçoivent un traitement antirétroviral avant la survenue de la tuberculose. Le dépistage de la tuberculose pulmonaire doit donc être renforcé chez les personnes infectées par le VIH, en particulier chez les personnes de nationalité d'un pays d'Afrique subsaharienne et les UDI.

RÉFÉRENCES

- Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1994 ; 41(RR-17) : 1-5.
- Triol I, Schwoebel V, Delmas MC, Pinget R, Laporte A, Brunet JB. Factors associated with tuberculosis at AIDS diagnosis in France. AIDS 1996 ; 10(2) : 223-228.
- Dupon M, Texier-Maugein J, Leroy V, Sentilhes A, Pellegrin JL, Morlat P et al. Tuberculosis and HIV infection: a cohort study of incidence and susceptibility to antituberculous drugs, Bordeaux, 1985-1993. Groupe d'Epidemiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. AIDS 1995 ; 9(6) : 577-583.
- Pillonel J, InVS. Dernières données disponibles sur la surveillance du sida. Sida, VIH et IST. Etat des lieux des données en 2002. 2002.
- Crowe SM, Carlin JB, Stewart KI, Lucas CR, Hoy JF. Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons. J Acquir Immune Defic Syndr 1991 ; 4(8) : 770-776.
- Castilla J, Gutierrez A, Guerra L, Perez dIP, Noguera I, Ruiz C et al. Pulmonary and extrapulmonary tuberculosis at AIDS diagnosis in Spain: epidemiological differences and implications for control. AIDS 1997 ; 11(13) : 1583-1588.