
PROGRAMME
MONDIAL DE LUTTE
CONTRE LE **SIDA**

RAPPORT D'UNE REUNION CONSULTATIVE
TECHNIQUE SUR LA RECHERCHE CONCERNANT
LE SIDA ET LA TUBERCULOSE

GENEVE
2 - 4 AOUT 1988



ORGANISATION
MONDIALE
DE LA SANTE



RAPPORT D'UNE REUNION CONSULTATIVE TECHNIQUE
SUR
LA RECHERCHE CONCERNANT LE SIDA ET LA TUBERCULOSE

Genève, 2-4 août 1988

Table des matières

	<u>Page</u>
1. INTRODUCTION	1
2. INFORMATIONS GENERALES	2
2.1 Tuberculose	2
2.2 Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)	3
2.3 Rapport entre la tuberculose et l'infection à VIH	3
3. NECESSITE URGENTE DE LA RECHERCHE	5
3.1 Etudes épidémiologiques	5
3.2 Etudes diagnostiques	6
3.3 Etudes concernant le tableau clinique	7
3.4 Etudes concernant la prévention	8
3.5 Etudes concernant le traitement	8
4. PLAN D'ACTION	9
4.1 Recommandations concernant le rôle de l'OMS	9
4.2 Renforcement de la capacité de lutte contre la tuberculose de l'OMS	10
4.3 Renforcement de la capacité de lutte contre la tuberculose aux niveaux national et local	10
4.4 Sélection de sites de recherche	11
Annexe 1. Liste des participants	13
Annexe 2. Exemples de schémas pour certaines des études à effectuer dans le domaine de la recherche	15
Annexe 3. Corrélations entre les études spécifiques (Algorithmes applicables aux études de diagnostic, sur la prévention et sur le traitement)	23

This document is not a formal publication of the World Health Organization (WHO), and all rights are reserved by the Organization. The document may, however, be freely reviewed, abstracted, reproduced or translated, in part or in whole, but not for sale or use in conjunction with commercial purposes.

The views expressed in documents by named authors are solely the responsibility of those authors.

Ce document n'est pas une publication officielle de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et tous les droits y afférents sont réservés par l'Organisation. S'il peut être commenté, résumé ou cité sans aucune restriction, il ne saurait cependant être reproduit ni traduit, partiellement ou en totalité, pour la vente ou à des fins commerciales.

Les opinions exprimées dans les documents par des auteurs cités nommément n'engagent que lesdits auteurs.

1. INTRODUCTION

Une réunion consultative technique sur la recherche concernant le SIDA et la tuberculose a eu lieu à Genève du 2 au 4 août 1988. La tenue de cette réunion avait été recommandée par le Groupe de travail sur l'infection à VIH et la tuberculose, qui avait réuni les 18 et 19 janvier 1988 des représentants du Programme mondial de Lutte contre le SIDA (GPA), de l'Unité tuberculose (TUB) et de la Division des maladies transmissibles (CDS) de l'Organisation mondiale de la Santé ainsi que de l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR). La liste des participants à la réunion consultative figure à l'Annexe 1.

Les objectifs de la réunion consultative étaient les suivants :

- 1) examiner les activités de recherche en cours et prévues concernant le SIDA et la tuberculose (TB);
- 2) faire en sorte que priorité soit donnée aux problèmes de la recherche concernant le SIDA et la tuberculose, suggérer les études essentielles à effectuer et recommander des conceptions à adopter pour la réalisation de ces études;
- 3) déterminer quelles seraient éventuellement les études qui nécessiteraient le plus une collaboration internationale;
- 4) identifier les problèmes essentiels de la recherche qui risquent de ne pas faire l'objet des études en cours ou prévues et recommander un cadre dans lequel ils pourront être examinés;
- 5) identifier les domaines essentiels des programmes antituberculeux qui doivent être renforcés pour permettre la réalisation de ces études (surveillance, laboratoire, par exemple) et suggérer les mécanismes nécessaires à celle-ci;
- 6) identifier un groupe restreint de conseillers techniques auprès de GPA et de TUB chargé de suivre les travaux concernant le VIH/SIDA et la tuberculose et d'y contribuer sous une forme quelconque;
- 7) identifier les rôles que l'OMS pourrait éventuellement jouer dans le cadre de la recherche sur l'association SIDA/tuberculose.

La réunion a été ouverte par le Dr J. Mann, Directeur de GPA et par le Dr G. Torrigiani, Directeur de CDS; elle a été close par le Dr A. Rouillon, Directeur exécutif de l'UICTMR. L'importance des interactions entre le VIH et l'infection à microbactéries, que dénote la forte incidence des maladies provoquées par les microbactéries observées chez les sidéens, a été soulignée. Les problèmes posés par l'infection à VIH dans la lutte contre la tuberculose sont extrêmement préoccupants et, étant donné les connaissances limitées dont on dispose actuellement sur l'interaction entre l'infection à VIH et l'infection à microbactéries, des travaux de recherche devraient être entrepris sans tarder.

Les participants ont décidé d'axer les débats sur les objectifs 1) à 5) et, plus particulièrement, sur les questions touchant les pays en développement où la prévalence de l'infection à VIH est forte.

2. INFORMATIONS GENERALES

2.1 Tuberculose

2.1.1 Ampleur du problème

Si le risque d'une nouvelle infection à Mycobacterium tuberculosis¹ est en régression, la tuberculose reste toutefois un problème de santé mondial qui revêt des proportions gigantesques. On compte chaque année 8 à 10 millions de nouveaux cas et la maladie est responsable d'environ 3 millions de décès. Sa prévalence est bien plus forte dans les pays en développement que dans les pays développés.

2.1.2 Efforts actuellement déployés dans le cadre de la lutte antituberculeuse

Les efforts actuellement déployés dans les pays en développement sont principalement axés sur l'identification et le traitement des cas contagieux de tuberculose pulmonaire à frottis positifs. Malheureusement, dans bon nombre de ces pays, des problèmes tels que l'inobservance du long traitement chimiothérapeutique, le coût élevé de la plupart des médicaments efficaces, l'apparition d'organismes résistant aux médicaments, l'absence d'infrastructure appropriée et bien gérée pour assurer la prestation de services antituberculeux rendent difficile l'application des mesures de dépistage et de traitement. La vaccination par le bacille de Calmette-Guérin (BCG), des nouveaux-nés en particulier, vient généralement s'ajouter au dépistage et au traitement mais ne permet pas de réduire beaucoup le nombre des cas d'infection. En outre, il existe un vaste groupe de personnes atteintes d'infection latente à M. tuberculosis (deux milliards au minimum) parmi lesquelles de nouveaux cas continueront à se déclarer. Le traitement destiné à empêcher l'évolution vers la maladie déclarée, n'est appliqué qu'à une échelle réduite dans les pays en développement et ne représente qu'un minimum dans les pays en développement. Les programmes de thérapie préventive coûtent cher et le rapport risque/avantages est défavorable dans nombre de populations infectées. Devant ces problèmes, il n'est pas surprenant que l'on soit parvenu qu'à grand-peine et très lentement à faire reculer la tuberculose dans le monde.

2.1.3 L'épidémiologie de l'infection et de la maladie tuberculeuses

L'épidémiologie de la tuberculose dans les pays en développement est bien connue, y compris le risque annuel de nouveaux cas d'infection dans les populations, les facteurs de risque et l'évolution de l'infection vers le stade clinique de la maladie, la distribution des cas de tuberculose selon l'âge, le sexe et la répartition géographique de la maladie, enfin, les taux de létalité (que les cas aient été traités ou non). Si le risque annuel de nouvelles infections a diminué ces dernières années dans les pays industrialisés et dans certains pays en développement, le taux de risque se situe toujours à 1,3 % par an dans plusieurs pays, dont plus de la moitié de la population est infectée au moment où elle atteint l'âge adulte. Ce sont surtout les jeunes adultes qui deviennent tuberculeux. Plus de 60 % de ceux qui en sont atteints mourront dans les cinq ans s'ils ne sont pas traités.

¹ Ci-après dénommé M. tuberculosis.

Respirer le même air que des personnes contagieuses (à frottis positifs) non traitées est le principal facteur de risque d'infection. Un dépistage et un traitement précoce des personnes qui souffrent de tuberculose pulmonaire peut réduire considérablement la durée d'infectiosité et, partant, le risque d'infection par M. tuberculosis pour la population.

Depuis de nombreuses années, on sait que l'immunodépression (qui a de nombreuses causes, telles que le stress ou la malnutrition) favorise l'évolution de l'état d'infection latente à la tuberculose clinique. Il est à prévoir l'introduction massive d'un facteur immunodépresseur (tel que l'infection à VIH) dans une population où la prévalence de l'infection latente à M. tuberculosis est déjà forte y modifiera la dynamique de la tuberculose.

2.2 Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)

Au 1er août 1988, 108 176 cas de SIDA avaient été signalés par 177 pays. D'après les estimations le nombre actuel de cas s'élèverait à 250 000 et celui des personnes infectées par le VIH dans le monde entier à 5 millions.

On peut actuellement distinguer trois grands tableaux épidémiologiques du VIH/SIDA. Les pays du tableau I sont ceux dans lesquels la plupart des malades sont des homosexuels masculins et des drogués qui utilisent la voie intraveineuse. Ce tableau est celui que l'on rencontre en Amérique du Nord, en Europe occidentale et dans certaines parties d'Amérique latine, aux Caraïbes et en Océanie. Dans les pays du tableau II, la transmission est essentiellement hétérosexuelle et les deux sexes sont atteints de manière presque égale. C'est le tableau que l'on constate en Afrique au sud du Sahara et dans certaines régions des Caraïbes. Les pays du tableau III sont ceux dans lesquels il n'existe encore qu'un nombre relativement peu élevé de cas et où le mode de contamination n'a pas encore été totalement élucidé. Dans ces pays, la plupart des malades actuels ont été infectés par exposition au virus dans d'autres pays que le leur ou par des contacts avec des voyageurs internationaux. Ce tableau est celui actuellement constaté en Europe de l'Est, en Asie, au Moyen-Orient et dans la région du Pacifique. En Asie, le problème est devenu moins aigu mais, dans les groupes à haut risque, la prévalence de l'infection à VIH est en rapide progression.

Les pays de l'Afrique au Sud du Sahara et de la zone des Caraïbes sont particulièrement préoccupants du point de vue de l'interaction entre l'infection à VIH et l'infection à M. tuberculosis; on a déjà relevé une prévalence de l'infection à VIH atteignant 10 à 25 % dans plusieurs zones urbaines d'Afrique, où l'infection à M. tuberculosis est fortement endémique. De même, on rencontre des populations doublement infectées chez les drogués du centre des villes d'Amérique du Nord et d'Europe qui utilisent la voie intraveineuse. En Asie et au Moyen-Orient, la tuberculose pose un très grave problème et si l'infection à VIH gagne du terrain, cela ne laissera d'être vivement préoccupant.

En 1985, un autre rétrovirus, le VIH-2, qui possède bon nombre de caractéristiques du VIH-1, a été décrit en Afrique de l'Ouest. L'importance prise par l'infection à ce virus n'a pas encore été bien délimitée.

2.3 Rapport entre la tuberculose et l'infection à VIH

Une partie des données concernant le rapport entre la tuberculose et le SIDA ou l'infection à VIH proviennent des pays développés et ne concernent peut-être pas les pays en développement. En outre, ces données ont trait exclusivement à VIH-1; on sait peu de choses du rapport qui existe entre le VIH-2 et la tuberculose.

2.3.1 Problèmes épidémiologiques

Il semble que les tuberculeux risquent davantage que la population en général de devenir séropositifs pour le VIH. On a signalé que, dans plusieurs groupes de tuberculeux de la zone des Caraïbes, d'Afrique et des Etats-Unis, la prévalence à la séropositivité à VIH se situait entre 20 et 50 %, soit plusieurs fois supérieure à celle de la population de ces pays en général. On explique mieux cette association entre tuberculose et séropositivité par l'évolution accélérée de l'infection latente à M. tuberculosis vers la tuberculose due à la grave immunodépression persistante qui accompagne l'infection à VIH.

Le danger de contamination par utilisation de matériels d'injection non stérilisés dans le cadre du traitement de la tuberculose est aussi une source d'inquiétude. En effet, dans les pays en développement, on soigne souvent la tuberculose par des injections de streptomycine. Certes, la transmission du VIH par des injections de streptomycine n'a pas été prouvée mais cette possibilité doit être retenue.

On ne connaît pas l'ampleur que revêt le problème de la tuberculose chez les individus infectés par le VIH. Une seule étude concerne directement le risque de contracter la tuberculose que courent les personnes notoirement infectées à la fois par le VIH et par M. tuberculosis. Cette étude a montré que, entre 1984 et 1987, l'incidence moyenne annuelle de la tuberculose chez les drogués séropositifs par le VIH utilisant la voie intraveineuse qui étaient infectés par M. tuberculosis atteignait 7,5 % dans la ville de New York. C'est là une constatation inquiétante pour les pays en développement, dont les taux d'infection à VIH sont élevés dans la population adulte, dans laquelle pratiquement tous les individus présentent par ailleurs des taux d'infection à M. tuberculosis très élevés. Si les taux de tuberculose décelés chez les personnes doublement infectées des pays en développement sont analogues, il a une très forte probabilité que le nombre de cas de tuberculose s'accroisse.

Plusieurs pays ont signalé une augmentation du nombre de cas déclarés de tuberculose à l'échelon national et local. La mesure dans laquelle cette tendance est liée à l'épidémie de VIH n'a pas été déterminée mais les fonctionnaires des services de santé de certains de ces pays estiment que le VIH y a beaucoup contribué.

2.3.2 Problèmes cliniques

L'apparition de la tuberculose chez les individus infectés par le VIH qui présentent un déficit immunitaire pose des problèmes de diagnostic particulièrement difficiles à résoudre dans les pays en développement. Le tableau clinique de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH est souvent inhabituel, et comprend une fréquence élevée de manifestations extrapulmonaires et autres disséminées. Chez les tuberculeux infectés par le VIH, les radiographies thoraciques révèlent moins souvent des cavités, les infiltras de la partie basse et moyenne du poumon sont courants et l'adénopathie est souvent très apparente. Il s'ensuit qu'il y a moins de chance que les frottis d'expectoration de ces personnes soient positifs. Si les pays en développement continuent à se fier essentiellement aux résultats de l'analyse de ces frottis pour diagnostiquer la tuberculose, bon nombre de cas de cette maladie risquent de ne pas être décelés chez les personnes infectées par le VIH.

La propension des tuberculeux infectés par le VIH à transmettre l'infection à M. tuberculosis devrait être évaluée, bien que les observations ci-dessus donnent à penser que, en tant que groupe, ces personnes ont probablement un potentiel d'infectiosité inférieur à celui des tuberculeux non infectés par le VIH.

Chez les individus infectés par le VIH qui sont atteints de tuberculose, celle-ci réagit généralement bien à une chimiothérapie courte et les succès signalés sont moins nombreux lorsqu'on applique un traitement classique sur 12 mois. En revanche, les réactions indésirables aux médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose

seraient plus fréquentes chez les tuberculeux infectés par le VIH. Les données sur les taux de rechute sont rares. Le taux de mortalité chez les patients victimes de rechutes est élevé, sans doute en raison du développement d'autres infections opportunistes. On ignore quel rôle la tuberculose pourrait jouer comme cofacteur de l'évolution de l'infection à VIH vers le SIDA.

Les éléments dont on dispose ne permettent pas de déterminer le taux de réactions indésirables après vaccination au BCG chez les sujets asymptomatiques infectés par le VIH.

2.3.4 Thérapie préventive

On recommande aux Etats-Unis de procéder à une thérapie préventive à l'aide de médicaments antituberculeux (isoniazide [INH]) pour soigner les séropositifs pour le VIH qui sont infectés par des bactéries de la tuberculose. Toutefois, on ne possède pas de données sur l'efficacité ni sur la sécurité de ces médicaments, ni sur leur acceptabilité dans les pays en développement. Tant que l'on n'aura pas davantage d'informations sur le risque pour les personnes ayant une double infection à VIH et à M. tuberculosis de contracter la tuberculose, il sera toujours problématique et contestable de consacrer les rares ressources dont on dispose dans les pays en développement pour leur appliquer un vaste programme de thérapie préventive. Etant donné le risque apparemment élevé de tuberculose chez les sujets infectés par le VIH et les possibilités techniques en matière de prévention, il convient d'examiner la question d'urgence et d'évaluer les avantages et l'applicabilité de solutions proposées.

3. NECESSITE URGENTE DE LA RECHERCHE

Devant l'importance extrême et la gravité du problème que soulève l'association de la tuberculose et du VIH, les participants ont instamment prié l'OMS de prendre immédiatement des mesures pour aider les pays en développement à évaluer le problème en vue de jeter les bases d'une intervention au niveau des individus et de la santé publique. Les participants ont estimé que, faute de recourir à ces mesures, le problème mondial de la tuberculose s'aggraverait considérablement et les souffrances, ainsi que le nombre des décès, s'accroîtraient. Vu l'urgence de la situation, les participants ont recommandé que les études ci-après soient entreprises. Dans chaque domaine de la recherche, les études ont été énumérées suivant un ordre de priorité approximatif. Des précisions concernant les schémas de ces études sont données à l'Annexe 2. Ces schémas devraient être considérés comme des modèles approximatifs plutôt que définitifs car il faudra, pour chaque projet d'étude, établir un protocole détaillé, suivant les conditions et les objectifs propres à chaque étude.

3.1 Etudes épidémiologiques

3.1.1 Objectif et justification

Ces études ont pour objectif la détermination de la nature et de l'ampleur du problème de l'infection concomitante par M. tuberculosis et par le VIH.

L'incidence de la présence d'une double infection de ce genre sur le nombre de cas de tuberculose et de SIDA qui se déclareront n'est pas connue mais risque d'être considérable. Les données en provenance de Tanzanie, du Burundi, du Zaïre, de l'Ouganda et des Etats-Unis ont dénoté une augmentation du nombre de cas de tuberculose à l'échelon national et local; celle-ci est due en partie, sans aucun doute, à l'infection par le VIH. Dans les pays et les régions où la prévalence de l'infection par le VIH et par M. tuberculosis est forte, ces deux types d'infections et les maladies correspondantes doivent être soumises à une surveillance assortie d'un contrôle, en vue d'une planification au niveau de la santé publique et sur les plans social et économique.

Les problèmes posés par la recherche énumérés ci-dessous sont de deux catégories : ceux qui concernent les effets du VIH sur la tuberculose dans les populations et ceux qui ont trait plus spécifiquement aux risques pour les individus. Quand ces derniers se posent, ils peuvent donner lieu à des traitements d'épreuve (voir la section 3.4.2, questions 1 et 2, et la section 3.5.2, questions 1 et 2).

3.1.2 Problèmes spécifiques de la recherche

3.1.2.1 Surveillance de la tuberculose et du VIH dans les populations

1. Quelle est la prévalence de l'infection à VIH et du SIDA pour les sujets chez lesquels la tuberculose vient d'être diagnostiquée par rapport à un groupe témoin convenablement choisi ?
2. Quels sont le nombre, les taux, les proportions et les tendances des cas de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire à frottis positif et à frottis négatif chez les sujets chez lesquels la tuberculose vient d'être diagnostiquée dans les régions à prévalence forte, modérée ou faible de VIH et d'infection à M. tuberculosis ?
3. La tendance à la régression du risque annuel de tuberculose dans les pays en développement qui s'est faite jour ces dernières années est-elle modifiée par l'épidémie de VIH ?

3.1.2.2 Risque de contracter la tuberculose et le SIDA pour les individus

1. Quel risque des individus infectés par le VIH qui présentent une réaction positive à la tuberculine ont-ils de devenir tuberculeux et ce risque est-il plus ou moins grand que celui auquel une population analogue non infectée par le VIH est exposée ?
2. Quel est le taux de développement du SIDA avec signes cliniques dans une population composée d'individus infectés par le VIH et atteints de tuberculose, et ce taux est-il plus ou moins élevé que celui d'un groupe de personnes également infectées par le VIH mais non tuberculeuses ?
3. Dans quelle mesure des sujets atteints de tuberculose pulmonaire et infectés par le VIH sont-ils contagieux par rapport à des sujets atteints de tuberculose pulmonaire mais non infectés par le VIH ?

3.2 Etudes diagnostiques

3.2.1 Objectif et justification

Ces études ont pour objectif l'amélioration des méthodes de diagnostic de la tuberculose et de l'infection à M. tuberculosis grâce à des techniques applicables à des sujets infectés par le VIH. Elles devraient viser à fournir des informations permettant un diagnostic plus précis et plus rapide de la tuberculose.

Pour réaliser plusieurs de ces études, il est essentiel de mettre au point des tests sérologiques utiles dont le but idéal serait d'établir une distinction entre les sujets ayant une infection latente à M. tuberculosis et ceux atteints de tuberculose avec signes cliniques. Le tableau clinique parfois atypique de la tuberculose chez les sujets infectés par VIH, la fréquence accrue de l'anergie aux tests cutanés et des frottis d'expectoration qui seraient, dit-on, moins souvent positifs, sont autant de raisons évidentes de la nécessité d'autres examens diagnostics. Par ailleurs, un test sérologique de l'infection à M. tuberculosis fiable permettrait de la dépister et servirait en même temps de test sérologique pour le VIH. Ce test serait également utile pour les études épidémiologiques postérieures et aurait éventuellement l'avantage de

servir pour le contrôle des programmes et des individus si la chimioprophylaxie antituberculeuse se révélait plus tard, sûre et réalisable. Si un test de ce genre était mis au point et simplifié de manière à être utilisable dans les centres de santé des pays en développement situés dans des zones éloignées, on serait en droit de s'attendre à des progrès sur le plan des activités de dépistage, actuellement l'une des principales sources de difficultés des programmes de lutte contre la tuberculose. Une priorité élevée devrait donner à la recherche des techniques de diagnostic sérologiques améliorées de l'infection à M. tuberculosis et de la tuberculose.

3.2.2 Problèmes spécifiques de la recherche

1. Les techniques sérologiques actuellement applicables peuvent-elles améliorer la précision et la rapidité du diagnostic de la tuberculose et/ou de l'infection à M. tuberculosis chez les individus infectés par le VIH ?
2. Quelle valeur le test cutané à la tuberculine a-t-il chez les sujets infectés par le VIH ?
3. Quel est le meilleur moyen de faire la distinction entre l'infection latente à M. tuberculosis et la tuberculose chez les individus infectés par le VIH ?
4. Peut-on mettre au point des techniques d'identification des mycobactéries faisant appel à l'acide nucléique qui soient applicables dans les pays en développement ?

3.3 Etudes concernant le tableau clinique

3.3.1 Objectif et justification

Ces études ont pour objectif de décrire la prévalence et les caractéristiques cliniques de la tuberculose chez les individus infectés par le VIH (y compris les malades du SIDA). Ces études exigent une évaluation détaillée d'un échantillon représentatif de sujets infectés par le VIH souffrant de maladies pulmonaires. Les test qui se sont révélés propres à diagnostiquer ces maladies dans un pays développé devraient être utilisés uniformément dans un pays en développement où la prévalence de l'infection à VIH et à M. tuberculosis est forte.

L'identification de la tuberculose chez les individus infectés par le VIH qui souffrent d'une maladie pulmonaire permettra de déterminer l'importance relative de celle-ci et les caractéristiques des épreuves diagnostiques. Par ailleurs, en effectuant une estimation des futurs cas de séropositivité et de séronégativité à VIH, à l'aide d'une série uniforme d'épreuves diagnostiques, on pourra obtenir une description détaillée des tableaux cliniques. Les problèmes spécifiques qui se poseront sont ceux de la fréquence des réactions positives aux tests tuberculiniques, des frottis d'expectoration positifs et des images radiologiques de la maladie. Des critères de diagnostic peuvent être mis au point pour les régions dans lesquelles il est impossible d'effectuer toutes les études nécessaires. Cela permettra de poser un diagnostic de présomption précoce et d'appliquer une thérapie empirique.

3.3.2 Problèmes spécifiques de la recherche

1. Dans quelle proportion les maladies pulmonaires qui se déclarent chez les individus infectés par le VIH sont-elles causées par M. tuberculosis ?
2. En quoi le tableau clinique de la tuberculose chez les individus infectés par le VIH est-il différent de celui des individus non infectés par ce virus ?
3. En quoi le tableau clinique de la tuberculose est-il différent des tableaux cliniques d'autres maladies pulmonaires liées ou non au VIH ?

3.4 Etudes concernant la prévention

3.4.1 Objectif et justification

Ces études ont eu pour objectif la détermination, moyen le plus efficace de prévenir la prévention de la tuberculose chez les individus infectés à la fois par le VIH et par *M. tuberculosis*. C'est là, de toute évidence, une question d'une importance capitale en raison des possibilités d'intervention offertes (à l'aide des médicaments existants).

Malheureusement, les conditions qui prévalent dans la plupart des pays en développement, interdiront l'application à une vaste échelle de mesures préventives autres que la vaccination au BCG tant que les programmes antituberculeux n'auront pas été considérablement renforcés (voir section 4.3).

Cependant, comme il y a lieu de supposer que la fréquence avec laquelle les personnes doublement infectées contracteront la tuberculose sera élevée, il va sans dire qu'elles devront être soumises en priorité à un traitement antituberculeux. La thérapie préventive à l'isoniazide (INH), dont l'efficacité a été prouvée dans d'autres groupes à risque, n'a pas encore été évaluée chez les sujets infectés par le VIH.

Chez les personnes infectées par le VIH, l'INH risque de perdre de son efficacité de deux manières en tant que solution à un problème de santé publique : le test tuberculique peut être faussement négatif et, de ce fait, ne pas permettre l'identification de celles qui sont infectées par *M. tuberculosis*; ensuite, quand la maladie est atypique, les individus qui semblent avoir une infection latente peuvent en fait avoir la tuberculose au stade clinique. Il est probable qu'un traitement antituberculeux qui ferait uniquement appel à l'INH serait inefficace et favoriserait le développement d'une résistance au médicament. Pour cette raison et aussi pour trouver des schémas prophylactiques plus courts et mieux applicables, il faudrait à la fois évaluer l'action de l'INH seule et celles de schémas de polychimiothérapie préventive.

3.4.2 Problèmes spécifiques de la recherche

1. L'INH est-il un médicament chimioprophylactique efficace chez les individus doublement infectés ?
2. Les associations médicamenteuses sur courte durée ont-elles un effet antituberculeux chez les personnes doublement infectées ?
3. Les personnes infectées par le VIH sont-elles protégées de la tuberculose par une vaccination antérieure au BCG ?

NB : Le risque pour les personnes infectées par le VIH de présenter une réaction positive à la tuberculine devrait être déterminé avant ou pendant les études de chimioprophylaxie (voir Etudes épidémiologiques 3.1.2.2, question 1).

4. La vaccination au BCG risque-t-elle plus d'entraîner des effets indésirables chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes qui ne le sont pas ?

3.5 Etudes concernant le traitement

3.5.1 Objectif et justification

Ces études ont pour objectif de déterminer la sûreté, l'efficacité et l'acceptabilité des schémas thérapeutiques destinés à traiter la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH. D'après les quelques informations dont on dispose, la réaction bactériologique au traitement des tuberculeux infectés par le VIH serait très

bonne, en particulier quand les schémas comportent de la rifampicine et de l'INH. On possède toutefois moins de renseignements sur les résultats du traitement avec le schéma INH-thiacétazone-streptomycine, d'usage courant en Afrique. En outre, il a été fait mention d'un risque plus grand de réactions indésirables à la thiacétazone dans cette région.

En raison de l'immunodéficience entraînée par le VIH, il n'est pas certain que la chimiothérapie de la tuberculose soit aussi efficace chez les sujets infectés par le VIH que chez les autres. Le taux d'échec du traitement et le taux de rechute doivent donc être déterminés. Le fait que l'on parle d'une augmentation de la fréquence des réactions aux médicaments est un autre sujet d'inquiétude. Enfin, on craint qu'une stérilisation incomplète des aiguilles utilisées pour les injections de streptomycine puisse contribuer à transmettre le VIH.

3.5.2 Problèmes spécifiques de la recherche

1. La chimiothérapie habituelle de la tuberculose est-elle aussi sûre et aussi efficace chez les personnes infectées par le VIH que chez celles qui ne le sont pas ?
2. Les tuberculeux infectés par le VIH devraient-ils être soumis à une longue chimiothérapie ?

4. PLAN D'ACTION

Pour exécuter les projets de recherche hautement prioritaire recommandés par les participants, il faudra recueillir des fonds, créer des structures organisationnelles, mettre au point des plans et des calendriers plus détaillés et encourager les accords de coopération.

L'Annexe 3 montre la corrélation existant entre les études spécifiques suggérées dans le présent document ainsi que leur séquence; toutefois, on n'a pas encore établi de programmes spécifiques.

4.1 Recommandations concernant le rôle de l'OMS

Pour que les recherches proposées puissent être effectuées, l'OMS a un rôle important à jouer. Les différentes manières dont elle pourrait fournir une assistance sont notamment les suivantes :

1. En encourageant les activités de recherche décrites dans le présent rapport, notamment par la distribution de ce rapport (ou d'un résumé de celui-ci) et par des avis d'offres de financement des activités de recherche à des personnes qui travaillent dans les domaines scientifiques considérés. Des contacts avec des scientifiques et des institutions clés seraient également utiles;
2. en assurant le financement de la recherche sur la tuberculose. Les projets nécessiteront non seulement des demandes de subventions pour la recherche, mais aussi un mécanisme d'examen. Le meilleur moyen de réaliser l'examen et le classement des propositions par ordre d'importance consisterait à en charger un comité composé de personnes ayant des connaissances et de l'expérience dans les domaines considérés;
3. En identifiant des sources de financement non "OMS". Le personnel du Programme mondial de Lutte contre le SIDA (GPA) et de l'Unité de la tuberculose (TUB) devrait recueillir des informations concernant les sources de financement éventuelles et les communiquer aux chercheurs. En faisant savoir dans de nombreux milieux que l'OMS s'intéresse à des projets relatifs au VIH et à la tuberculose et les appuie, on pourrait recueillir des fonds supplémentaires provenant d'autres sources;

4. en coordonnant et en facilitant l'interaction entre les chercheurs et les cliniciens dans les domaines considérés;
5. en mettant sur pied une banque de sérum ou de tissus. Cette initiative serait très utile, en particulier pour faciliter le diagnostic et les études cliniques;
6. en coordonnant la communication interprogrammes sur le terrain; les réunions et autres moyens d'échanger des informations pourraient être extrêmement utiles à cet égard;
7. en renforçant les capacités de recherche existantes dans les pays cibles. En allouant une partie des fonds d'aide aux études éventuellement recueillis à l'amélioration des capacités de recherche de certains pays cibles, l'effet obtenu serait plus durable que le projet de recherche considéré.

4.2 Renforcement de la capacité de lutte contre la tuberculose de l'OMS

Les participants ont vivement encouragé l'OMS à mettre au point, planifier et coordonner un plan mondial de recherche et d'assistance technique concernant le SIDA et la tuberculose à l'intention des pays qui s'efforcent de combattre l'incidence croissante de la tuberculose due à l'épidémie mondiale de SIDA. Un comité consultatif qui serait composé de représentants de GPA, TUB et de l'UICMR, ainsi que de consultants d'autres organisations spécialisées dans les domaines de la tuberculose et le SIDA, pourrait être constitué. Il comprendrait également des représentants des programmes nationaux qui s'intéressent au problème de l'association tuberculose/SIDA, tout particulièrement en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Ce comité établirait les objectifs du programme et un programme d'action et évaluerait les sommes et le personnel nécessaires. Il aiderait l'OMS à réclamer un appui au programme d'activité, à demander la formulation de propositions de projets destinés à faire l'objet d'un financement et/ou d'un appui technique, fournirait à l'organisation des conseils concernant les priorités en matière de financement et d'assistance technique et coordonnerait l'assistance technique fournie par les organisations nationales et internationales, ainsi que celle que les pays se prêtent mutuellement.

4.3 Renforcement de la capacité de lutte contre la tuberculose aux niveaux national et local

Bien que, pour une grande part, les études proposées puissent maintenant être menées dans des régions soigneusement sélectionnées, un renforcement général des programmes de lutte contre la tuberculose sera nécessaire, en particulier dans les zones à forte prévalence, pour que les modifications aux programmes suggérées par les résultats de ces études soient mises en pratique. En effet, sans la possibilité d'une action concrète sur la base des résultats des recherches, la réalisation de ces études ne serait qu'une vaine entreprise.

Au niveau national, les activités de recherche et d'assistance technique concernant l'association tuberculose/SIDA exigeront une coopération et une coordination étroites entre les programmes nationaux antituberculeux et de lutte contre le SIDA. Les participants ont vigoureusement appuyé l'idée de GPA d'incorporer dans les Comités nationaux de lutte contre le SIDA des personnes qui participent aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose. Il faudrait insister auprès de chaque pays pour que leurs programmes nationaux de lutte contre le SIDA et contre la tuberculose comportent une stratégie visant à résoudre le problème de l'association TB/VIH. Peut-être les programmes nationaux de lutte contre le SIDA pourraient-ils appuyer ces activités. Les informations, les ressources et le personnel que celles-ci nécessitent ne devraient pas ressortir exclusivement à un seul programme mais de tous les deux. De même, les problèmes éthiques, juridiques et sociaux posés par la recherche et par la prestation de services dans le cadre de la lutte contre la tuberculose et le SIDA devront être résolus par les deux types de programme. La coopération entre ceux-ci peut leur être mutuellement

bénéfique car les programmes antituberculeux peuvent aider les programmes anti-SIDA à identifier et conseiller les personnes infectées par le VIH ainsi qu'à renseigner le public sur le SIDA et sur l'infection à VIH. Les programmes concernant le SIDA peuvent aider les programmes antituberculeux à identifier les individus infectés par le VIH qui sont soit tuberculeux, soit sont infectés par M. tuberculosis qui ont besoin d'une évaluation de leur diagnostic, d'un traitement, d'un traitement préventif et de contrôles.

Une étroite collaboration entre les programmes respectifs de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le SIDA au niveau local sera indispensable. C'est à ce niveau qu'un certain nombre de problèmes opérationnels devront être résolus. Il faudra faire en sorte que les tuberculeux aient la possibilité de subir des tests de dépistage du VIH, que des services de conseils soient mis en place et que les sujets souffrant d'autres maladies apparentées au VIH puissent être orientés vers le traitement adéquat et faire l'objet de contrôles.

Une question importante est celle du degré d'intégration nécessaire des activités au titre des programmes antituberculeux et de lutte contre le SIDA dans les services de santé généraux pour assurer la réalisation des objectifs de la recherche et une prestation adéquate de services aux tuberculeux et aux sidéens. Comme il pourrait se faire que l'un de ces programmes identifie les individus ayant besoin des services fournis par l'autre programme et que lui-même dispose d'informations nécessaires à cet autre programme, une collaboration active doit s'instaurer entre programmes antituberculeux et programmes anti-SIDA. Il faut toutefois veiller à ce que les efforts d'intégration et de collaboration aient pour effet d'accroître l'efficacité de chaque programme et non pas de la réduire. Le niveau d'intégration et de collaboration optimal devrait être déterminé en fonction des conditions nationales et locales. Les facteurs à prendre en considération sont notamment les suivants : 1) la situation épidémiologique de la région sur les plans de la tuberculose et du SIDA; 2) la mesure dans laquelle la population couverte par un programme coïncide avec celle qui l'est par un autre programme; 3) la mesure dans laquelle les dispensateurs de soins de santé d'un programme ont le temps, les aptitudes et les motivations nécessaires pour se charger de tâches supplémentaires.

4.4 Sélection de sites de recherche

C'est dans le cadre d'une "station de terrain" dotée d'un personnel pourvu d'une formation, d'installations adéquates et d'une population de sujets appropriée que l'on pourrait le plus facilement résoudre bon nombre des questions relatives à la recherche énumérées ci-dessus. Ces stations pourraient se trouver dans différentes zones où la prévalence de l'infection à VIH et de l'infection tuberculeuse est forte. Certaines pourraient prendre la forme de centres collaborateurs de l'OMS. Le mieux serait que ces centres puissent offrir une gamme étendue d'activités correspondant à divers types de recherche : opérationnelle, clinique et de base.

Pour que les études en matière de recherche proposées dans ce document soient couronnées de succès, l'organisme ou l'institution participant devrait être à même d'identifier une grande partie des cas dans sa zone d'influence, disposer d'installations adéquates pour le diagnostic de la tuberculose et du VIH et d'un nombre suffisant de dispensateurs de soins de santé ayant reçu la formation nécessaire pour fournir des services tant en matière de tuberculose que d'affections apparentées au VIH, avoir à sa portée différents moyens éprouvés de traiter les deux infections ainsi qu'un approvisionnement suffisant de médicaments antituberculeux de type classique, enfin, se montrer suffisamment capable d'obtenir de ses patients qu'ils suivent un traitement et se présentent aux visites de contrôle. Les exigences spécifiques seront dictées par la nature de l'étude envisagée. En effet, certaines d'entre elles peuvent exiger le respect de critères plus ou moins rigoureux.

LISTE DES PARTICIPANTS

- Professeur B.R. Bloom, Président, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, NY 10461 (Etats-Unis d'Amérique)
- Dr M. Cayemittes, c/o Aide internationale à l'Enfance, Port au Prince (Haïti)
- Dr I. de Kantor, Chef du Laboratoire antituberculeux, Centre panaméricain des zoonoses (CEPANZO), Buenos Aires (Argentine)
- Dr P. Eriki, Director of the Tuberculosis Control Programme, Kampala (Ouganda)
- Dr J. Glassroth, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, IL 60611 (Etats-Unis d'Amérique)
- Dr P.C. Hopewell, Professor of Medicine, Chest Service, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA 94110 (Etats-Unis d'Amérique)
- Professeur J. Ivanyi, Medical Research Council, Director of the Tuberculosis and Related Infections Unit, Royal Postgraduate Medical School, Hammersmith Hospital, London W12 0HS (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Dr P. Kadende, Professeur associé, Faculté de Médecine, Université du Burundi, Bujumbura (Burundi)
- Professeur S.Y. Maselle, Head, Department of Microbiology and Immunology, Muhimbili Medical Centre, Dar es Salaam (République-Unie de Tanzanie)
- Dr P. Nunn, Department of Clinical Tropical Medicine, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E 7HT (Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord)
- Dr N. Nzila, Epidémiologiste, Projet SIDA, Kinshasa I (Zaïre)
- Dr M.J. Omwega, Director, Respiratory Diseases Research Centre, Department of Kenya Medical Research Institute, Nairobi (Kenya)
- Dr S. Perdrizet, Institut national de la Santé et de la Recherche médicale (INSERM), Unité de Recherche 179, Division de la Recherche médico-sociale, 78110 Le Vésinet (France)
- Dr A. Rouillon, Directeur exécutif, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 75006 Paris (France)
- Dr R.W. Ryder, Director, AIDS Project, c/o US Embassy, Kinshasa, APO New York, NY 09662 (Etats-Unis d'Amérique)
- Dr D. Snider, Director, Division of Tuberculosis, Centers for Disease Control, Atlanta, GA 30333 (Etats-Unis d'Amérique)
- Dr B. Standaert, Directeur, Institut provincial d'Hygiène, Anvers (Belgique)
- Dr K. Styblo, Directeur des activités scientifiques, Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires, 75006 Paris (France)

Annexe 1

Secrétariat de l'OMS

Dr J. Mann, Directeur, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr G. Torrigiani, Directeur, Division des maladies transmissibles

Dr J. Clements, Programme élargi de vaccination

Dr H. Engers, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

Dr J. Esparza, Chef par intérim, Unité de recherche biomédicale, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr J. Leowski, Chef, Unité de la tuberculose, Division des maladies transmissibles

Dr F. Luelmo, Appui aux programmes nationaux, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

Dr R. Morrow, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

Dr G. Slutkin, Appui aux programmes nationaux, Programme mondial de Lutte contre le SIDA

ANNEXE 2

EXEMPLES DE SCHEMAS POUR CERTAINES DES ETUDES A EFFECTUER
DANS LE DOMAINE DE LA RECHERCHE

Les exemples ci-après fournissent d'autres informations relatives à la conception de certaines études à effectuer dans le domaine de la recherche décrites à la section 3 de ce rapport.

ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Surveillance de la tuberculose et du VIH dans les populations (SECTION 3.1.2.1, QUESTION 1)

Quelle est la prévalence de l'infection à VIH et du SIDA dans les groupes de patients chez lesquels la tuberculose vient d'être dépistée par rapport à un groupe témoin convenablement choisi ?

1.1 Objectif

Déterminer la prévalence de la séropositivité pour le VIH-1 et le VIH-2 dans un groupe de patients chez lesquels la tuberculose vient d'être dépistée et dans une population témoin appropriée.

1.2 Schéma de l'étude

On devrait déterminer si des patients venant de se présenter reconnus tuberculeux à l'aide de tests bactériologiques et un groupe témoin approprié sont infectés ou non par le VIH (VIH-1 ou VIH-2). Les témoins devraient être choisis dans la même zone et dans les mêmes groupes socio-économiques que les patients, et être appariés avec ceux-ci en ce qui concerne l'âge et le sexe. Les deux groupes de sujets devraient être soumis à un examen clinique (y compris à des tests cutanés à la tuberculine [dérivé protéinique purifié] et aux antigènes *Candida* et *Trichophyton*) ainsi qu'à une radiographie du thorax. Des questions devraient être posées à tous les sujets sur les traitements antituberculeux et les transfusions sanguines reçus, sur les raisons de leurs hospitalisations, sur les cas antérieurs de tuberculose ou de SIDA dans la famille, enfin concernant d'autres facteurs de risque de tuberculose ou d'infection à VIH.

2. Surveillance de la tuberculose et du VIH dans les populations (SECTION 3.1.2.1, QUESTION 2)

Quels sont le nombre de cas, les taux, les proportions et les tendances de la tuberculose pulmonaire à frottis positifs et à frottis négatifs et de la tuberculose extrapulmonaire des sujets chez lesquels la tuberculose a été récemment diagnostiquée qui vivent dans des zones où la prévalence de l'infection à VIH et de la tuberculose est forte, modérée et faible ?

2.1 Objectif

Déterminer s'il existe une corrélation entre la proportion de cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatifs et de tuberculose extrapulmonaire récemment diagnostiqués et la prévalence du SIDA ou de l'infection à VIH.

Annexe 2

2.2 Schéma de l'étude

Dans de nombreuses zones, cette étude pourrait sans doute être faite sans qu'il soit nécessaire de recueillir de nouvelles informations. On peut collecter des données sur la morbidité tuberculeuse venant de diverses parties du monde qui permettent d'identifier la proportion de cas à frottis positifs, à frottis négatifs et de tuberculose extrapulmonaire, de même que des données fournies par des enquêtes sur la prévalence de la séropositivité pour le VIH ou encore des données recueillies lors d'opérations de surveillance du SIDA. On calcule alors la corrélation entre la proportion de cas de tuberculose à frottis positifs, à frottis négatifs et/ou extrapulmonaire et la prévalence de l'infection à VIH ou du SIDA. Des données sur les variables démographiques et sur les risques d'infection à VIH devraient aussi être recueillies, si possible.

3. Surveillance de la tuberculose et du VIH dans les populations (SECTION 3.1.2.1, QUESTION 3)

La tendance du risque annuel de tuberculose à la régression dans les pays en développement qui s'est faite jour ces dernières années a-t-elle été modifiée par l'épidémie de VIH ?

3.1 Objectif

Estimer le risque annuel actuel de la tuberculose dans les pays en développement et le comparer aux estimations antérieures.

3.2 Schéma de l'étude

La variable clé à étudier sera la prévalence de la positivité à la tuberculine chez les enfants. On peut, par exemple, soumettre à un test cutané à la tuberculine des enfants non vaccinés au BCG qui vont pour la première fois à l'école. De cette prévalence, on peut déduire le risque annuel d'infection et le comparer aux chiffres antérieurs pour la même zone. Si cette opération est faite dans des pays où des enquêtes sur la séropositivité pour le VIH ont été entreprises ou qui possèdent de bons systèmes de surveillance du SIDA, la corrélation entre ces évaluations de l'épidémie de VIH et le risque annuel de tuberculose peut être calculée.

4. Risque de contracter la tuberculose et le SIDA pour les individus (SECTION 3.1.2.2, QUESTIONS 1 et 2)

Quel est le risque de contracter la tuberculose pour les personnes présentant une réaction positive à la tuberculine qui sont infectées par le VIH et pour celles qui ne le sont pas ? Quel est le risque de contracter le SIDA pour les personnes qui sont infectées par M. tuberculosis et celles qui ne le sont pas ?

4.1 Objectif

Déterminer le risque de contracter la tuberculose au stade clinique attribuable à l'infection par le VIH et déterminer le risque, pour les personnes infectées par le VIH, de contracter le SIDA, risque attribuable à la tuberculose ou à l'infection à M. tuberculosis.

Annexe 2

4.2 Schéma de l'étude

Pour résoudre ce problème, il faudra procéder à des études de cohortes analogues tous égards, sauf sur le plan de la présence ou de l'absence d'infection par le VIH. Ce personnes devraient être caractérisées par le fait qu'elles sont séropositives pour le VIH et qu'elles réagissent à la tuberculine. Cette cohorte devrait être contrôlée activement par des tests cutanés périodiques, des recherches de séropositivité pour le VIH et la tuberculose, par des études immunologiques, la recherche de symptômes cliniques, des examens médicaux, des radiographies du thorax et au moyen d'autres études diagnostiques, suivant le cas. Les résultats à évaluer sont notamment le développement de la tuberculose et du SIDA, l'évolution de la séropositivité pour le VIH au SIDA, le virage du test cutané à la tuberculine, l'anergie et d'autres paramètres immunologiques. Ces études permettraient de calculer le taux d'évolution vers la tuberculose attribuable à une infection concomitante à VIH. Ces études pourraient également porter sur le rôle éventuellement joué par la tuberculose comme cofacteur possible de l'accélération de l'évolution vers le SIDA. Suivre une cohorte de personnes doublement infectées devrait permettre de recueillir des informations très utiles en elles-mêmes et pour ce qu'elles révèlent au risque de contracter la tuberculose et le SIDA et pourrait, si ce risque était suffisamment important, fournir la base d'études sur la chimioprophylaxie à appliquer.

5. Risque de contracter la tuberculose et le SIDA pour les individus
(SECTION 3.1.2.2, QUESTION 3)

Jusqu'à quel point les patients à la fois atteints de tuberculose pulmonaire et infectés par le VIH sont-ils plus contagieux que ceux qui souffrent de la même maladie mais ne sont pas infectés par le VIH ?

5.1 Objectif

Déterminer si des sujets atteints de tuberculose pulmonaire infectés par le VIH sont plus susceptibles de transmettre M. tuberculosis à des personnes de leur entourage que les tuberculeux non infectés par le VIH.

5.2 Schéma de l'étude

Une enquête devrait être faite pour déterminer la prévalence de la tuberculose au stade clinique et de M. tuberculosis chez les contacts domestiques des tuberculeux infectés par le VIH. Le groupe étudié devrait être composé d'adultes atteints de tuberculose pulmonaire qui soient séropositifs pour le VIH. Le groupe témoin devrait être composé d'adultes atteints de tuberculose pulmonaire mais séronégatifs pour le VIH. Pour un troisième groupe, le groupe témoin de sujets non tuberculeux, il sera probablement nécessaire de tenir compte des antécédents de la population en ce qui concerne la prévalence de l'infection à M. tuberculosis. Dans la mesure du possible, ces trois groupes devraient être sélectionnés de façon à comporter des sujets du même âge et du même sexe vivant dans un environnement analogue. Les cultures de M. tuberculosis devraient être effectuées à partir de prélèvements faits sur tous les sujets étudiés et les isolats devraient être identifiés sur tous les points.

Cette étude pourrait être suivie d'une évaluation de l'incidence de la tuberculose chez les contacts domestiques en suivant ces contacts et en les soumettant à des examens de santé périodiques. Tous les contacts domestiques des sujets infectés et des témoins devraient faire l'objet de l'étude et l'on devrait déterminer s'ils sont infectés par le VIH et par M. tuberculosis et s'ils ont contracté la maladie. Les antécédents concernant d'éventuels facteurs de risque d'infection à VIH et la tuberculose devraient être obtenus. Toutes les personnes de l'entourage devraient être soumises à un test cutané à la tuberculine, à une radiographie thoracique et à un examen médical. Pour

Annexe 2

minimiser les biais éventuels, les entrevues et les examens pratiqués sur les contacts domestiques devraient être menés "en aveugle", afin de savoir si le cas initial de tuberculose dans la famille est infecté par le VIH. Tous les sujets soupçonnés de tuberculose devraient être évalués indépendamment, en même temps qu'un échantillon de ceux qui ne sont pas soupçonnés d'avoir la maladie. Tous les cas de tuberculose dépistés devraient être traités.

Par la suite, tous les contacts devraient être suivis régulièrement (tous les trois ou quatre mois) pour dépister les nouveaux cas de tuberculose. Des radiographies pulmonaires et des tests de séropositivité pour le VIH devraient être effectués régulièrement.

ETUDES CONCERNANT LE DIAGNOSTIC ET LA PREVENTION

6. Diagnostic de l'infection à M. tuberculosis et de la tuberculose et mesures destinées à prévenir la maladie (SECTIONS 3.2.2 et 3.4.2)

Quelle est la valeur du test cutané à la tuberculine chez les individus infectés par le VIH ? Dans quelle mesure les tests sérologiques d'identification de l'infection à M. tuberculosis et/ou de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH sont-ils valables ? Dans quelle mesure les schémas de thérapie préventive et la vaccination au BCG sont-ils sûrs, efficaces et acceptables pour les personnes infectées par le VIH ? Les paramètres immunologiques sont-ils utiles pour prévoir le risque pour les personnes infectées par le VIH de contracter la tuberculose ?

6.1 Objectifs

- i) Déterminer la valeur des tests cutanés à la tuberculine chez les personnes séropositives pour le VIH;
- ii) évaluer les nouveaux tests d'infection à M. tuberculosis;
- iii) déterminer l'efficacité, la sûreté et l'acceptabilité de schémas à l'INH de six mois ou d'une autre durée (de la polychimiothérapie par exemple) sur le plan de la prévention de l'apparition de la tuberculose;
- iv) évaluer l'efficacité de l'effet préventif d'une vaccination au BCG antérieure en ce qui concerne le développement de la tuberculose chez les individus tant séropositifs que séronégatifs;
- v) examiner les variables immunologiques susceptibles de permettre la prévision de l'évolution de la tuberculose.

6.2 Conception de l'étude

Des témoins séropositifs et séronégatifs à VIH devraient être identifiés, dans l'ensemble de la population, ce qui serait le mieux (à défaut en les recrutant dans des services de dons du sang ou dans des dispensaires prénatals ou de traitement des maladies sexuellement transmissibles). Chaque sujet devrait faire l'objet d'un test cutané à la tuberculine (2 TU de RT 23 ou autre équivalent à 5 TU de PPD-S). Les sujets devraient être randomisés suivant les groupes ci-après :

Annexe 2

<u>Groupe</u>	<u>VIH</u>	<u>Tuberculine</u>
A	+	+
B	+	-
C	-	+
D	-	-

Des radiographies pulmonaires devraient être effectuées. Les sujets présentant les signes d'une maladie actuelle ou antérieure devraient être exclus. Tous les sujets devraient subir une ponction veineuse en vue d'études sérologiques (à définir) et une partie d'entre eux pour des études immunologiques (transformation lymphoplastique, fonction des macrophages, etc.), ce qui exigera environ 50 ml de sang. Ces recherches devraient être faites "en aveugle" en ce qui concerne le résultat du test de dépistage du VIH ou du test à la tuberculine.

Chaque groupe dont la réaction à la tuberculine est positive devrait être randomisé soit pour recevoir un placebo soit pour faire l'objet d'une thérapie préventive. Les sujets devraient être suivis tous les trois mois pour détecter les signes cliniques de tuberculose et leurs expectorations examinées. Des radiographies du thorax devraient être prises tous les six mois. Si ces radiographies étaient trouvées anormales, il faudrait alors examiner au moins trois échantillons d'expectorations au microscope et sur culture pour y rechercher les microbactéries. Le test à la tuberculine devrait être répété tous les ans et poursuivi pendant deux ans au moins après la fin du traitement. Les tests sérologiques et immunologiques devraient être répétés si nécessaire.

ETUDES CONCERNANT LE TABLEAU CLINIQUE

7. Tableau clinique des maladies pulmonaires chez les personnes infectées par le VIH
(SECTION 3.3.2, QUESTION 1)

Quelles sont les proportions des maladies pulmonaires contractées par les personnes infectées par le VIH ayant M. tuberculosis pour origine ?

7.1 Objectif

Identifier les proportions des maladies pulmonaires dont on a constaté qu'elles étaient associées à l'infection à VIH qui sont dues à la tuberculose et à d'autres maladies infectieuses, à des néoplasmes et à des processus idiopathiques.

7.2 Schéma de l'étude

Il faudrait demander aux sujets ayant des symptômes respiratoires qui se présentent d'eux-mêmes à un service de santé s'ils sont disposés à faire l'objet de l'étude, qui sera alors décrite, et à être soumis à un test de dépistage du VIH. S'ils sont d'accord, les conseils appropriés leur seront donnés et ils seront soumis au test en question, leurs antécédents cliniques seront notés et ils passeront un examen médical. Des examens du système respiratoire devraient être effectués systématiquement "en aveugle" selon les résultats du test de dépistage de VIH, et devraient comprendre :

- une radiographie au thorax;
- un examen sérologique des agents pathogènes de l'appareil respiratoire;

Annexe 2

- une culture des expectorations, de sang et, si possible, du liquide pleural selon les techniques microbiologiques classiques, y compris des cultures de microbactéries;
- un examen fibroscopique des bronches avec lavage des alvéoles et biopsie transbronchiale;
- les autres examens nécessités par l'état clinique du sujet.

Le traitement approprié devrait être entrepris dès que les indications cliniques le permettront mais après obtention des spécimens appropriés.

8. Tableau clinique des maladies pulmonaires (SECTION 3.3.2, QUESTION 2)

De quelle façon le tableau clinique de la tuberculose chez les personnes infectées par le VIH diffère-t-il de celui des personnes qui ne sont pas infectées par le virus ?

8.1 Objectif

Comparer les caractéristiques cliniques de la tuberculose chez les sujets non traités qui présentent ou ne présentent pas des infections à VIH concomitantes.

8.2 Schéma de l'étude

Un dépistage de l'infection à VIH devrait être effectué sur les patients suspectés de tuberculose qui se présentent. Les patients dont la séropositivité (à VIH-1 ou à VIH-2) a été constatée devraient être confrontés avec des patients suspects de même âge et de même sexe non infectés par le VIH. Les deux groupes de patients devraient être soumis à un diagnostic complet avec examen clinique (y compris à des tests cutanés à la tuberculine [dérivé protéinique purifié] et aux antigènes des types Candida et Trichophyton) ainsi qu'à une radiographie du thorax. Tous les sujets devraient être interrogés sur leurs antécédents en matière de traitement de la tuberculose, de transfusions sanguines et d'hospitalisation, au sujet des cas familiaux de tuberculose ou de SIDA et d'autres facteurs de risque d'infection tuberculeuse ou à VIH.

ETUDES CONCERNANT LE TRAITEMENT

9. Traitement de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH (SECTION 3.5.2, QUESTIONS 1 ET 2)

Dans quelle mesure la chimiothérapie classique des tuberculeux est-elle plus ou moins sûre et efficace selon qu'ils sont ou non infectés par le VIH ? Une chimiothérapie d'entretien longue devrait être appliquée aux tuberculeux infectés par le VIH.

9.1 Objectif

Déterminer la fréquence des réactions indésirables, des échecs du traitement et des rechutes chez les tuberculeux infectés par le VIH et chez ceux qui ne le sont pas.

9.2 Conception de l'étude

Les patients figurant dans l'étude précédemment proposée (8) devraient être soumis à un schéma de traitement classique et la réaction à ce traitement devrait être évaluée. Les sujets devraient être exclus de l'étude s'ils ont des antécédents tuberculeux, une autre pathologie importante (le diabète par exemple) ou d'autres infections pulmonaires opportunistes (si elles sont décelées) ou s'ils sont à l'état de moribonds.

Annexe 2

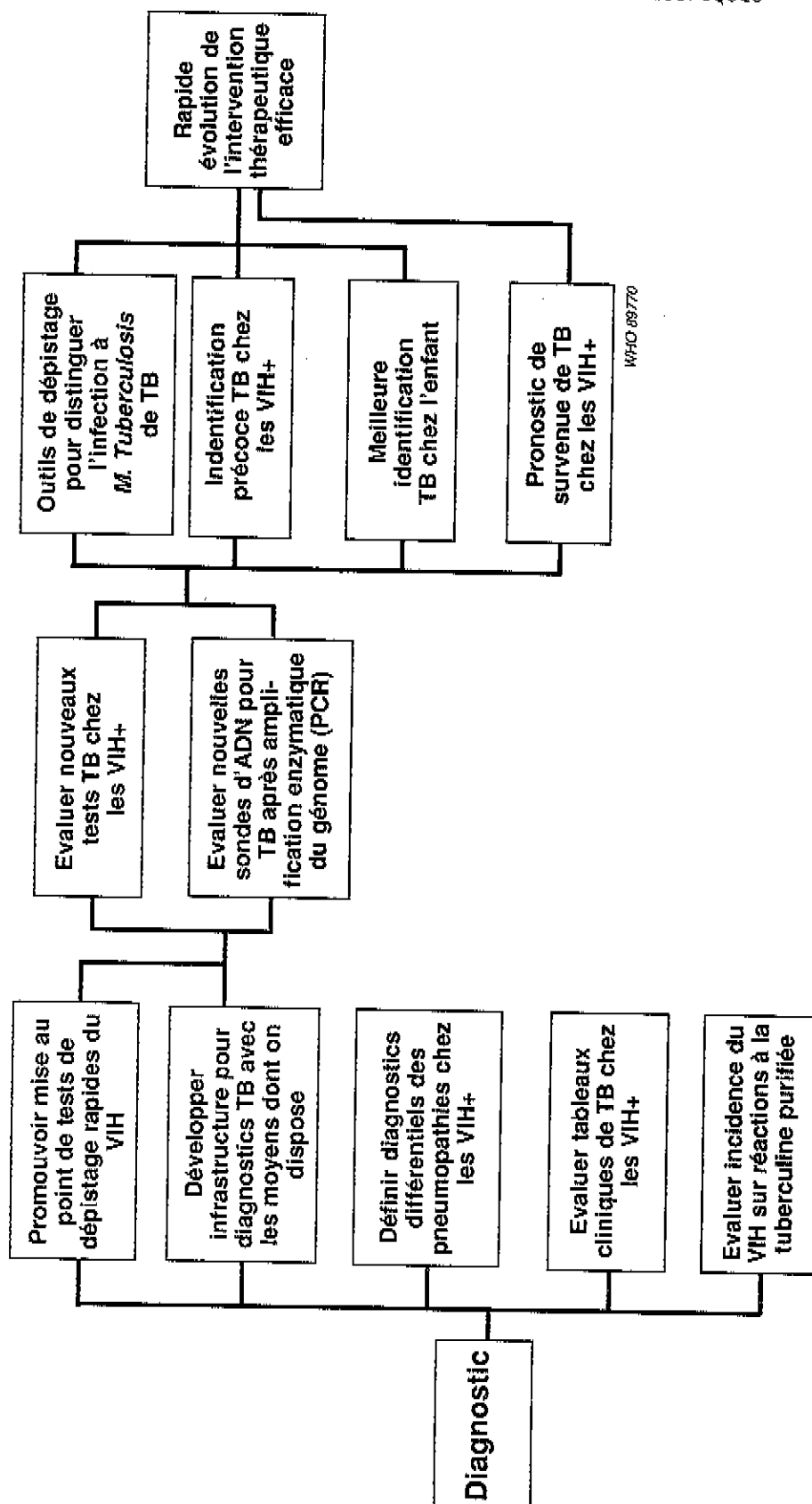
Des recherches cliniques, radiologiques et en laboratoire devraient être effectuées. Les sujets devraient être suivis régulièrement (par exemple chaque semaine pendant le premier mois et deux fois par mois par la suite) pour déterminer leurs réactions au traitement sur le plan bactériologique, l'observance de ce traitement et toutes les réactions indésirables aux médicaments.

A la fin du traitement, les patients séropositifs devraient être randomisés pour recevoir soit un placebo soit de l'isoniazide d'entretien pour pouvoir répondre à la seconde partie de la question.

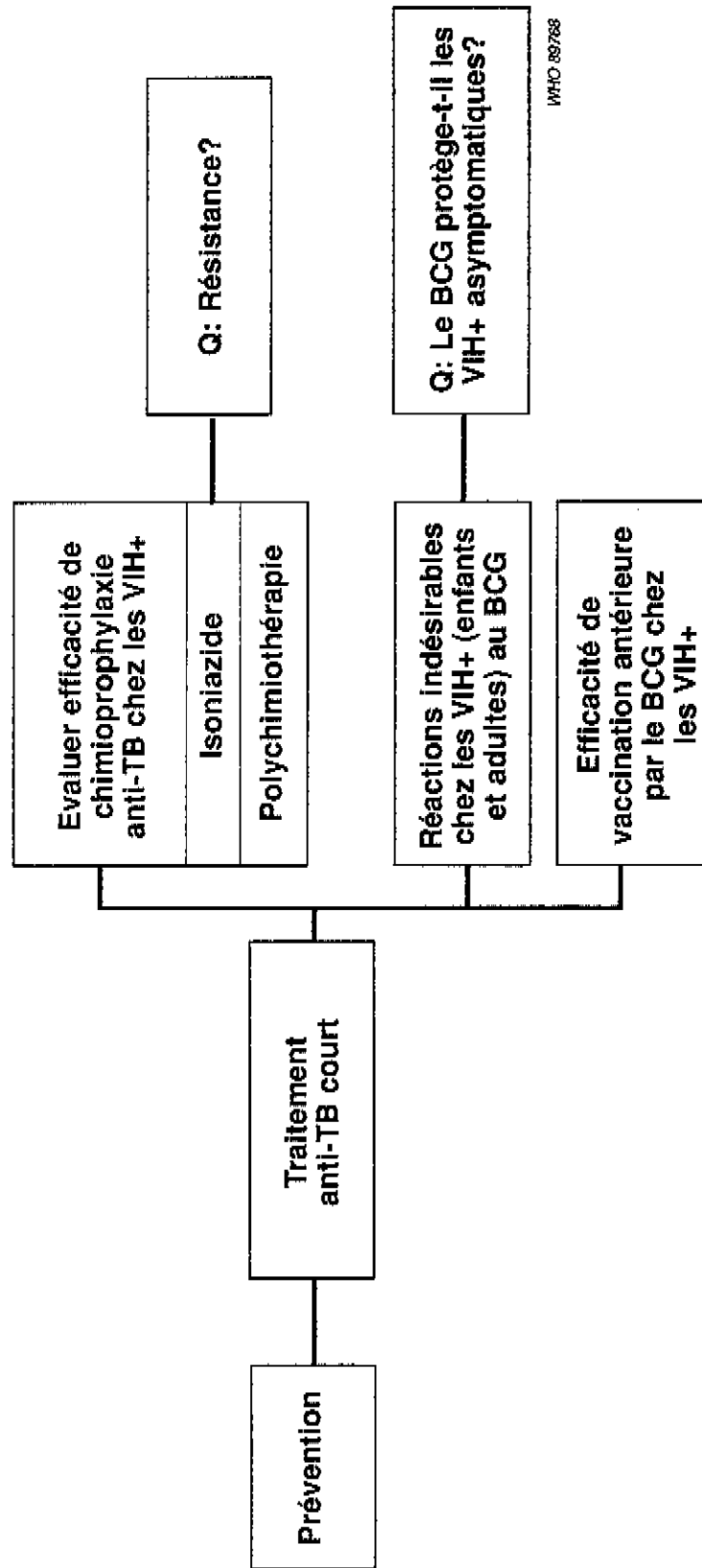
Le suivi des sujets qui n'observent pas le traitement devrait être effectué au moyen de visites à domicile.

CORRELATIONS ENTRE LES ETUDES SPECIFIQUES

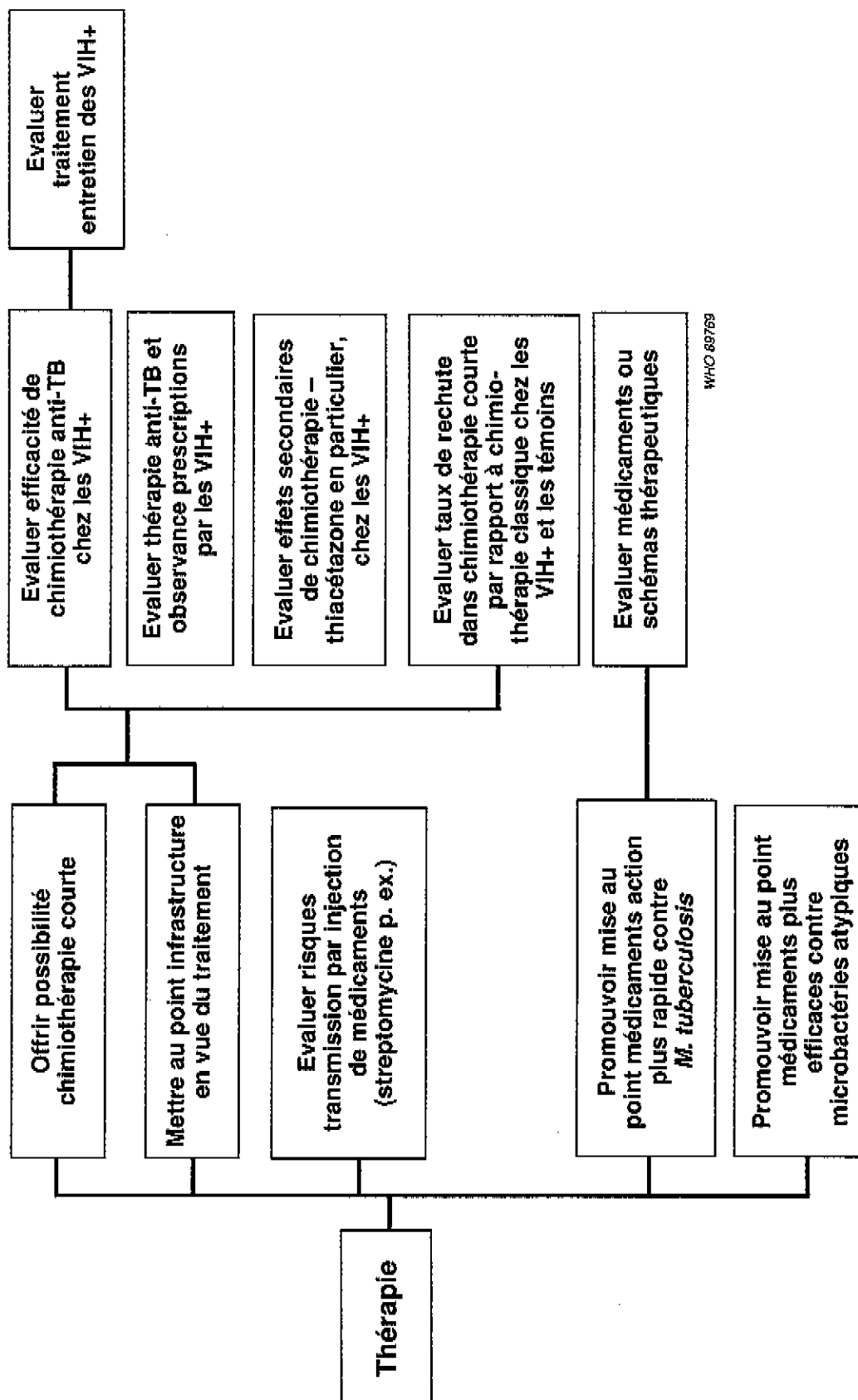
ALGORITHME APPLICABLE AUX ETUDES DE DIAGNOSTIC



ALGORITHME APPLICABLE AUX ETUDES SUR LA PREVENTION



ALGORITHME APPLICABLE AUX ETUDES SUR LE TRAITEMENT



WHO 89789