



## Article Original

# Facteurs de Risque de Mortalité des Patients Infectés par le VIH, Hospitalisés et Traités pour une Tuberculose au Centre Hospitalier Universitaire du Point « G », Mali

*Risk factors of mortality for HIV-infected patients hospitalized and treated for tuberculosis in University hospital centre Point « G », Mali*

Issa Konaté<sup>1,2</sup>, Mikaila Kabore<sup>1</sup>, Yacouba Cissoko<sup>1,2</sup>, Mariam Soumaré<sup>1</sup>, Jean Paul Dembélé<sup>1,2</sup>, Assétou Sidibé<sup>1</sup>, Hermine Meli<sup>1</sup>, Abdoulaye Zare<sup>1</sup>, Mohamed Ali Oumar Cisse<sup>1</sup>, Oumar Magassouba<sup>1</sup>, K. Apoline Sondo<sup>4</sup>, Soukalo Dao<sup>1,2,3</sup>.

## RÉSUMÉ

<sup>1</sup>Service de maladies infectieuses, CHU Point « G », Bamako (Mali),

<sup>2</sup>Faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS), Université de Bamako (Mali)

<sup>3</sup>Centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO), Bamako (Mali).

<sup>4</sup>Service de maladies infectieuses, CHU Yalgado Ouedraogo, Ouagadougou (Burkina Faso)

## Auteur correspondant :

Dr Issa Konaté, Assistant chef de clinique, Infectiologue, FMOS/USTTB, BP : 1805, Bamako/Mali, Tél (+223) 76101120, Email : [izos\\_k@yahoo.fr](mailto:izos_k@yahoo.fr)

**Mots clés :** mortalité, co-infection, tuberculose, VIH, maladies infectieuses, Mali.

**Keywords:** mortality, co-infection, Tuberculosis, HIV, infectious diseases, Mali

**But.** Il s'agissait d'identifier les facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques associés à la mortalité chez les patients infectés par le VIH, traités pour une tuberculose dans un service de maladies infectieuses. **Patients et méthodes.** Étude rétrospective et analytique qui a concerné la période de janvier 2012 à décembre 2016. Tous les dossiers exploitables des patients infectés par le VIH de 18 ans et plus, hospitalisés et traités pour une tuberculose ont été inclus. Nous avons réalisé une analyse de régression logistique pour l'identification des facteurs de risque de mortalité en hospitalisation et le seuil de significativité était de 5 %. **Résultats.** La prévalence de la co-infection TB/VIH était de 8,0 %. A l'issue du séjour hospitalier, 69 patients étaient vivants (57,5 %) et 51 décédés (42,5 %). En analyse bivariée, la polypnée ( $p=0,020$ ), la pleurésie ( $p=0,010$ ), le stade IV OMS ( $p<0,001$ ), le nombre d'infections opportunistes supérieur ou égale à deux ( $p=0,025$ ), la présence de bacilles-acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les expectorations ( $p=0,049$ ) et le diagnostic de la tuberculose chez des patients déjà sous traitement antirétroviral (ARV) ( $p=0,006$ ) étaient significativement associés au décès. En analyse multivariée, la polypnée (OR ajusté= 3,15 [1,18–8,41] ;  $p=0,022$ ) ; le stade IV OMS (OR ajusté= 5,31 [1,53–18,50] ;  $p=0,009$ ) et la découverte de la tuberculose chez les patients déjà suivis sous antirétroviraux (OR ajusté= 4,5 [1,3–16,3] ;  $p=0,023$ ) étaient indépendamment associés au décès en hospitalisation. **Conclusion.** La mortalité hospitalière des patients co-infectés TB/VIH était élevée. La recherche active et le traitement d'une tuberculose avant la mise sous ARV chez les patients VIH aide à réduire la mortalité précoce.

## ABSTRACT

**Objective.** To identify epidemiological, clinical, biological, and therapeutic factors associated with mortality of HIV-infected patients treated for tuberculosis in an infectious disease ward. **Patients and methods.** This was a retrospective and analytical study covering the period from January 2012 to December 2016. All exploitable records of HIV-infected patients aged 18 years and older, hospitalized and treated for tuberculosis were included. We performed a logistic regression analysis to identify mortality risk factors during hospitalization and the threshold of significance was 5%. **Results.** The prevalence of TB/HIV co-infection was 8.0%. At the end of hospital stay, 69 patients were alive (57.5%) and 51 died (42.5%). In bivariate analysis, polypnea ( $p = 0.020$ ), pleurisy ( $p = 0.010$ ), WHO stage IV ( $p < 0.001$ ), number of opportunistic infections greater than or equal to two ( $p = 0.025$ ), presence of acid-fast bacilli (AFB) in sputum ( $p = 0.049$ ) and diagnosis of tuberculosis in patients already on antiretroviral therapy (HAART) ( $p = 0.006$ ) were significantly associated to death. In multivariate analysis, polypnea (OR adjusted = 3.15 [1.18-8.41],  $p = 0.022$ ); WHO stage IV (adjusted OR = 5.31 [1.53-18.50],  $p = 0.009$ ) and the discovery of tuberculosis in patients already under antiretroviral therapy (OR adjusted = 4.5 [1.3- 16.3],  $p = 0.023$ ) were independently associated with death in hospital. **Conclusion.** Hospital mortality in TB / HIV co-infected patients was high. Active research and treatment of TB before ARV initiation in HIV patients helps reduce early mortality.

## INTRODUCTION

Dans le monde entier, la tuberculose (TB) demeure l'une des principales causes de décès chez les personnes vivant avec le VIH (1,2). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose ont été diagnostiqués en 2015 à l'échelle mondiale, dont 1,2 million de cas de co-infections avec le VIH (11 %) (3). La région africaine de l'OMS abrite la plus grande part de patients co-infectés par la tuberculose et le VIH (TB/VIH) de l'ordre de 31 % (4). En outre, les pays à revenu faible et intermédiaire payent un lourd tribut en enregistrant près de 90 % des co-infections TB/VIH (1) et 95 % des décès dus à la tuberculose (4).

Selon certains auteurs (5–7), l'altération de l'état clinique et immunologique à la découverte du VIH et de la tuberculose explique pour beaucoup la mortalité précoce malgré l'efficacité et l'accessibilité d'une thérapie antirétrovirale (ARV) et antituberculeux. En outre, les études s'accordent à affirmer qu'une initiation précoce aux ARV pendant le traitement de la tuberculose améliore la survie des patients co-infectés au cours de leur suivi (5,8–10).

Le Mali, pays à forte endémie tuberculeuse (11,12), a notifié 7015 nouveaux cas de tuberculose en 2015 avec une prévalence de co-infection TB/VIH qui a augmenté de 18 % en 2009 (11) à 27 % en 2015 (13). En 2009, une étude réalisée dans des centres de santé de référence de trois communes du district de Bamako trouvait une prévalence hospitalière de la co-infection de 4,6 ; 3,6 et 2,6 % (14). Aucune étude ne s'est encore penchée spécifiquement sur les facteurs de mortalité chez les patients co-infectés par la tuberculose et le VIH durant leur séjour hospitalier au Mali. D'où l'intérêt de ce travail qui avait pour objectif d'identifier les facteurs de risque de mortalité chez les patients infectés par le VIH, hospitalisés et traités pour une tuberculose dans le service de maladies infectieuses de l'hôpital national du Point « G ».

## PATIENTS ET MÉTHODES

### Cadre et type d'étude

Le service de maladies infectieuses du Centre Hospitalo-Universitaire du Point « G » à Bamako est le seul service de référence des pathologies infectieuses au Mali. C'est le centre par excellence de la prise en charge des patients adultes co-infectés par la tuberculose et le VIH. Cette prise en charge se fait en collaboration avec le service de pneumo-phtisiologie et les différents laboratoires qui interviennent dans le diagnostic biologique de la tuberculose et du VIH. Nous avons conduit une étude rétrospective et analytique sur cinq années allant du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2016.

### Population d'étude

Ont été concernés par l'étude, tous les dossiers des patients infectés par le VIH, âgés de 18 ans et plus, hospitalisés dans le service pour toute forme de tuberculose (défini sur la base des critères nationales (15)) en cours de traitement ou non. Nous avons écarté les dossiers incomplets notamment ceux ne contenant pas les résultats des examens ayant permis de mettre en évidence

les bacilles acido-alcoolo-résistants (BAAR) dans les produits pathologiques.

### Méthode diagnostique

Le diagnostic du VIH était fait à partir de deux tests rapides; le Détermine et SD Bioline. Quant à la tuberculose, la Coloration Ziehl Nielsen ou à l'auramine et/ou le Gène-Xpert MTB/RIF était utilisée pour établir le diagnostic

### Variabiles d'étude

Tous les registres d'hospitalisation ainsi que les dossiers cliniques des patients ont été exploités. Les variables ont été regroupées en variable dépendante et variables indépendantes :

*Variable dépendante* : correspond à l'issue de l'hospitalisation : patient décédé ou vivant.

*Variabiles indépendantes* : elles ont été réparties en :

- *variables sociodémographiques* : âge, sexe, profession, situation matrimoniale, résidence ;

- *variables cliniques* : motifs d'admission, signes physiques, stade clinique OMS, forme de tuberculose, nombre d'infections opportunistes et nombre de comorbidités.

Les formes de tuberculose ont été regroupées en : tuberculose pulmonaire à microscopie positive et négative (TPM+, TPM-), extrapulmonaire (EP) et multifocale (TPM+ et EP).

Les infections opportunistes étaient celles diagnostiquées en dehors de la tuberculose.

Les comorbidités concernaient toutes les pathologies diagnostiquées et n'ayant pas forcément un lien avec le VIH.

- *variables biologiques* : taux de CD4, taux d'hémoglobine, glycémie, clairance de la créatinine (selon MDRD simplifiée), ALAT, résultat de la recherche de BAAR dans les expectorations et/ou les autres liquides biologiques (LCS, liquide pleurale, suc ganglionnaire).

- *variables thérapeutiques* : régime de traitement de la TB, ligne et schéma de traitement antirétroviral (ARV), date d'entrée, date de découverte de la TB, date de début du traitement antituberculeux, date d'initiation aux ARV, date de sortie.

La période de découverte de la TB : avant ou pendant l'hospitalisation dans le service.

Le délai de diagnostic de la TB : nombre de jour séparant la date de diagnostic de la TB à la date d'admission dans le service.

La période d'initiation aux ARV (moment d'initiation aux ARV par rapport au traitement de la TB) : avant ou après traitement antituberculeux.

Le délai médian d'initiation aux ARV (calculé uniquement chez les patients pour lesquels le traitement ARV intervient après celui de la TB et pendant l'hospitalisation) : nombre de jour séparant la date d'initiation aux ARV à celle des antituberculeux.

La durée de séjour : nombre de jour séparant la date de sortie à la date d'entrée.

### Traitement antituberculeux

Tous les patients ont bénéficié d'un schéma de première ligne à base des molécules suivantes en combinaison fixe : rifampicine (R), isoniazide (H), pirazinamide (Z), éthambutol (E) et streptomycine (S). Selon le protocole national (15), le régime de traitement des nouveaux cas se fait en deux phases : phase intensive de deux mois (RHZE) et phase de continuation de quatre mois (RH). Le régime de retraitement dure huit mois : phase intensive de trois mois dont les deux premiers mois se font avec la streptomycine (SRHZE) et phase de continuation de cinq mois (RHE). Ce traitement a subi des ajustements en cas d'évènement indésirables majeurs.

### Traitement antirétroviral

Le traitement ARV était instauré selon les directives nationales de prise en charge des personnes vivant avec le VIH/sida. Le schéma préférentiel de première ligne au Mali et prescrit à la plupart des patients dans l'étude était la combinaison fixe à base de ténofovir, lamivudine et efavirenz.

### Gestion et traitement des données

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel *Epidata entry* 3.1 et analysées avec le logiciel *SPSS (Statistical Package for Social Science)* version 22.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne ( $\pm$  écart type) ou en médiane [+ intervalle interquartile IIQ] selon l'allure de la courbe de distribution des valeurs de ces variables. La moyenne a été calculée lorsque la courbe était symétrique et la médiane dans le cas contraire. La comparaison des moyennes et des médianes de ces variables s'est opérée à l'aide du test *T* de *Student* ou du test *U* de *Mann-Whitney* respectivement.

Les variables qualitatives ont été exprimées en proportion. La comparaison des proportions s'est faite à l'aide du test *Khi-deux de Pearson* ou le test exact de *Fisher* selon que l'effectif théorique des résultats attendus soit respectivement supérieur ou égale à 5 et inférieur à 5.

La recherche des facteurs de risque de mortalité des patients admis dans le service pour coinfection TB/VIH a consisté à comparer les données sociodémographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients vivants à ceux décédés au cours de l'hospitalisation.

Dans un premier temps, une analyse bivariée a été effectuée où il était question d'étudier les associations entre les variables indépendantes et la variable dépendante.

Dans un deuxième temps, nous avons construit un modèle explicatif à travers une analyse de régression logistique binaire. Toutes les variables indépendantes statistiquement associées à la variable dépendante (issue de l'hospitalisation) ont été regroupées dans un même modèle, en utilisant la méthode des entrées avec introduction de toutes les variables en une seule fois. Ce qui nous a permis de relever d'abord les Odds ratio (OR) dans un modèle initial, puis les OR ajustés dans un modèle final, pour chaque variable indépendante avec un intervalle de confiance (IC) à 95 %. Le seuil de significativité (p) des analyses était fixé à 5 %.

### Considérations éthiques et déontologiques

Les dossiers des patients ont été analysés en respectant strictement le principe de confidentialité et d'anonymat. Nous avons respecté les critères de bonnes pratiques médicales lors de la collecte des données (autorisation du chef de service pour l'accès aux dossiers, bon archivage des dossiers après exploitation).

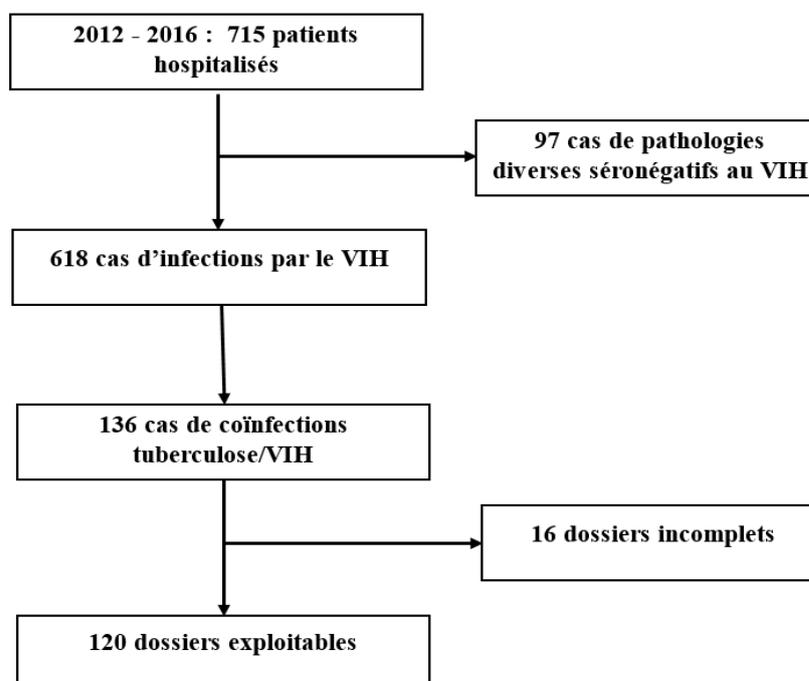


Figure 1 : Diagramme de flux de sélection des cas

**RÉSULTATS****Caractéristiques générales de l'échantillon**

En cinq ans, 715 patients ont été hospitalisés dans le service et pris en charge pour des pathologies infectieuses diverses et parmi eux 618 étaient infectés par le VIH (86,4 %). Les dossiers de coinfection tuberculose et VIH étaient au nombre de 136 dont 120 étaient exploitables soit une prévalence de 22,0 % (136/618) (confère figure). L'âge moyen des patients était de  $39,3 \pm 9,5$  ans avec un sex-ratio de 1,4. La majorité des patients vivait en couple (72,5 %), avait une activité rémunérée (70,8 %) et provenait de Bamako (79,2 %) (Tableau I).

**Tableau I : Analyse bivariée des variables sociodémographiques associées à la mortalité**

Variables	N (%) ou moyenne $\pm$ SD	Décédés (N=52) n (%)	Vivants (N=63) n (%)	p
Age moyen (ans)	39,3 $\pm$ 9,5 (18 et 67)	39,7 $\pm$ 8,8	39,0 $\pm$ 9,9	0,694
<b>Tranches d'âge</b>				
18 – 34	37 (30,8)	13 (25,5)	24 (34,8)	0,908
35 – 54	78 (65,0)	36 (70,6)	42 (60,9)	
$\geq$ 55	5 (4,2)	2 (3,9)	3 (4,3)	
<b>Sexe</b>				
Masculin	70 ( 58,3)	25 (49,0)	45 (65,2)	0,075
Féminin	50 ( 41,7)	26 (51,0)	24 (34,8)	
<b>Situation matrimoniale</b>				
Vie en couple	87 ( 72,5)	35 (68,6)	52 (76,5)	0,340
Vie seule	33 (27,5)	16 (31,4)	16 (23,5)	
<b>Profession</b>				
Activité rémunérée	85 (70,8)	33 (64,7)	52 (81,2)	0,204
Sans emploi	35 (29,2)	18 (35,3)	17 (23,5)	
<b>Résidence</b>				
Bamako	95 (79,2)	39 (76,5)	56 (81,2)	0,532
Autres localités	25 (20,8)	12 (23,5)	13 (18,8)	

Sur le plan clinique, l'altération de l'état général (90,2 %), la fièvre au long cours (65,8 %), la toux (49,2 %), la présence de râles crépitants (61,7 %) ont été fréquemment retrouvées. La tuberculose était à localisation pulmonaire chez plus d'un patient sur deux (53,3 %) tandis que 28,3 % des patients présentaient au moins deux infections opportunistes en dehors de la TB. La majorité des patients était au stade clinique IV de l'OMS (65,8 %) (Tableau II).

**Tableau II : Analyse bivariée des variables cliniques associées à la mortalité**

Variables	N (%)	Décédés (N= 51) n (%)	Vivants (N= 63) n (%)	p
<b>Motifs d'admission</b>				
Fièvre au long cours	79 (65,8)	45 (65,2)	34 (66,7)	0,869
Toux	59 (49,2)	21 (41,2)	38 (55,1)	0,132
Asthénie physique	21 (17,5)	12 (23,5)	9 (13,0)	0,135
Dyspnée	13 (10,8)	7 (13,7)	6 (8,7)	0,381
<b>Signes physiques</b>				
Altération de l'état général	108 (90,2)	47 (92,2)	61 (88,4)	0,498
Altération de la conscience	9 (7,5)	6 (11,8)	3 (4,3)	0,167 (F*)
Anémie	56 (46,7)	22 (43,1)	34 (49,3)	0,505
Déshydratation	51 (42,5)	25 (49,0)	26 (37,7)	0,214
Râles crépitants	74 (61,7)	28 (54,9)	46 (66,7)	0,190
Pleurésie	8 (6,7)	7 (13,7)	1 (1,4)	0,010 (F*)
T* (°C) (< 36 & $\geq$ 38)	84 (70,0)	32 (62,7)	52 (75,4)	0,136
FC** ( $\geq$ 120/mn)	23 (19,2)	13 (25,5)	10 (14,5)	0,130
Polypnée (FR $\geq$ 30c/mn)	42 (35,3)	24 (47,1)	18 (26,5)	0,020
IMC**** (< 18 kg/m <sup>2</sup> )	58 (53,7)	25 (56,8)	33 (51,6)	0,590
TAS***** (< 90 mm Hg)	28 (24,1)	11 (22,0)	17 (25,8)	0,640
TAD***** (< 60 mm Hg)	67 (57,3)	28 (54,9)	39 (59,1)	0,650

Tableau III (suite) : Analyse bivariée des variables cliniques associées à la mortalité

Variabiles	N (%)	Décédés (N= 51) n (%)	Vivants (N= 63) n (%)	p
<b>Stade clinique OMS</b>				
Stade III	41 (34,2)	8 (15,7)	33 (47,8)	< 0,001
Stade IV	79 (65,8)	43 (84,3)	36 (52,2)	
<b>Forme de tuberculose</b>				
Pulmonaire	64 (53,3)	28 (54,9)	36 (52,2)	0,903
Extrapulmonaire	40 (33,3)	17 (33,3)	23 (33,3)	
Multifocale	16 (13,3)	6 (11,8)	10 (14,5)	
<b>Nombre d'IO***** (hors TB)</b>				
Absence	31 (25,8)	10 (19,6)	21 (30,4)	0,025
Une	55 (45,8)	20 (39,2)	35 (50,7)	
Deux et plus	34 (28,3)	21 (41,2)	13 (18,8)	
<b>Nombre de comorbidités</b>				
Absence	43 (35,8)	17 (33,3)	26 (37,7)	0,707
Une	42 (35,0)	20 (39,2)	22 (31,9)	
Deux et plus	35 (29,0)	14 (27,5)	21 (30,4)	
*F : ficher ; *T : température ; **FC : fréquence cardiaque, ***FR : fréquence respiratoire ; ****IMC : indice de masse corporelle ; *****TAS : tension artérielle systolique ; *****TAD : tension artérielle diastolique. *****IO : infection opportuniste				

Sur le plan biologique, la médiane du taux de CD4 était de 52,5 cellules/ $\mu$ l [IIQ : 14 ; 110]. La moyenne du taux d'hémoglobine était de  $8,1 \pm 2,0$  g/dl et les patients décédés étaient plus anémiés que les vivants ( $p = 0,04$ ). La microscopie des BAAR dans les expectorations était positive dans 41,7 % des cas (tableau III).

Tableau IV : Analyse bivariée des variables biologiques associées à la mortalité

Variabiles	N (%) ou médiane [IIQ]	Décédés (N= 52) n (%)	Vivants (N= 63) n (%)	p
Médiane de CD4 [IIQ]	52,5 [14 ; 110]	43 [13 ; 112]	63 [14 ; 110]	0,356
<b>Taux de CD4 (cellules/<math>\mu</math>l)</b>				
< 100	58 (70,7)	21 (72,4)	37 (69,8)	0,804
$\geq$ 100	24 (29,3)	8 (27,6)	16 (30,2)	
Moyenne d'hémoglobine	$8,1 \pm 2,0$	$7,6 \pm 1,8$	$8,4 \pm 2,1$	0,04
<b>Taux d'hémoglobine (g/dl)</b>				
< 8	57 (49,6)	24 (51,1)	33 (48,5)	0,749
$\geq$ 8	58 (50,4)	23 (48,9)	35 (51,5)	
<b>ALAT (UI/l)</b>				
$\leq$ 45	67 (68,4)	21 (63,6)	46 (70,8)	0,473
> 45	31 (31,6)	12 (36,4)	19 (29,2)	
<b>Glycémie (g/dl)</b>				
< 4,1	20 (20,2)	7 (17,5)	13 (22,0)	0,581
$\geq$ 4,1	79 (79,8)	33 (82,5)	46 (78,0)	
Médiane de la clairance de la créatinine [IIQ]	62,4 [38,1 ; 99,5]	52,6 [33,7 ; 82,9]	83,0 [45,9 ; 104,2]	0,057
<b>Clairance de la créatinine (ml/mn)</b>				
< 30	17 (15,0)	10 (20,8)	7 (10,8)	0,139
$\geq$ 30	96 (85,0)	38 (79,2)	58 (89,2)	
<b>Recherche de BAAR dans les crachats</b>				
Positive	50 (41,7)	16 (31,4)	34 (49,3)	0,049
Négative	70 (58,3)	35 (68,6)	35 (50,7)	

Pour la majorité des cas, la découverte de la TB s'est faite au décours de l'hospitalisation (85,0 %) avec un délai médian de diagnostic de 5,5 jours [IIQ : 1 ; 14]. Près de deux patients sur trois étaient sous ARV (65,0 %) avec le schéma de première ligne (ténofovir/lamivudine/éfavirenz) prescrit dans 67,9 % des cas. Le traitement ARV a été instauré après avoir débuté les antituberculeux chez un patient sur quatre (25,8 %) avec un délai médian d'initiation de 14 jours [IIQ : 9 ; 28]. La médiane de la durée d'hospitalisation des patients était de 27 jours [IIQ : 16 ; 36] (tableau IV).

**Tableau V : Analyse bivariée des variables thérapeutiques et d'évolution associées à la mortalité**

Variables	N (%) ou médiane [IIQ]	Décédés (N=52) n (%)	Vivants (N= 63) n (%)	p
<b>Régime de traitement de la TB</b>				
Nouveau	113 (94,2)	48 (94,1)	65 (94,2)	0,984 (F*)
Retraitement	7 (5,8)	3 (5,9)	4 (5,8)	
<b>Période de découverte de la TB</b>				
Avant l'hospitalisation	18 (15,0)	9 (17,6)	9 (13,0)	0,485
Au cours de l'hospitalisation	102 (85,0)	42 (82,4)	60 (87,0)	
Délai médian de diagnostic de la TB (jours) [IIQ]	5,5 [1 ; 14,0]	7 [3 ; 15]	6 [1 ; 14]	0,546
<b>Traitement ARV</b>				
Oui	78 (65,0)	31 (60,8)	47 (68,3)	0,405
Non	42 (35,0)	20 (39,2)	22 (31,9)	
<b>Ligne de traitement ARV</b>				
1 <sup>ère</sup> ligne	73 (93,6)	2 (6,5)	3 (6,4)	0,990 (F*)
2 <sup>ème</sup> ligne	5 (6,4)	29 (93,5)	44 (93,6)	
<b>Schéma du traitement ARV</b>				
TDF/3TC/EFV	53 (67,9)	22 (71,0)	31 (66,0)	0,643
Autres schémas	25 (32,1)	9 (29,0)	16 (34,0)	
<b>Période d'initiation aux ARV</b>				
Non initié	42 (35,0)	20 (39,2)	22 (31,9)	0,009
Avant antiTB	47 (39,2)	25 (49,0)	22 (31,9)	
Après antiTB	31 (25,8)	6 (11,8)	25 (36,2)	
Délai médian d'initiation aux ARV (jours) [IIQ]	14 [9 ; 28]	11 [7 ; 44]	15 [12 ; 27]	0,714
Durée médiane d'hospitalisation (jours) [IIQ]	27 [16 ; 36]	19 [10 ; 36]	28 [22 ; 37]	0,006

\*F : Test de Fisher

**Facteurs de risque de mortalité des patients pendant l'hospitalisation**

À l'issue du séjour hospitalier, 69 patients étaient vivants (57,5 %) et 51 décédés (42,5 %).

En analyse bivariée, aucune variable sociodémographique n'était significativement associée à la mortalité des patients (tableau I). Par contre, sur le plan clinique, la tachypnée ( $p=0,020$ ), l'existence d'une pleurésie ( $p=0,010$ ), le stade clinique IV OMS ( $p<0,001$ ) et le nombre d'infections opportunistes hors tuberculose ( $p=0,025$ ) étaient significativement associés au décès des patients pendant leur hospitalisation (tableau II).

Sur le plan biologique, c'est le résultat de la recherche de BAAR dans l'examen microscopique des expectorations qui était associé au décès des patients. En effet, la tuberculose pulmonaire à microscopie négative était plus fréquente chez les patients décédés que chez les vivants ( $p=0,049$ ) (tableau III). Sur le plan thérapeutique, la découverte et la mise sous antituberculeux des patients déjà sous ARV était associée à la mortalité ( $p=0,006$ ) (tableau IV).

En analyse multivariée, les variables indépendamment associées au décès des patients étaient la polypnée (OR ajusté= 3,15 [1,18–8,41] ;  $p=0,022$ ) ; le stade clinique IV de l'OMS (OR ajusté= 5,31 [1,53–18,50] ;  $p=0,009$ ) et la découverte avec mise sous antituberculeux chez les patients déjà suivis sous antirétroviraux (OR ajusté= 4,5 [1,3–16,3] ;  $p=0,023$ ). Autrement, le fait de débiter précocement les ARV au cours du traitement antituberculeux était bénéfique quant à la survie des patients (OR ajusté= 0,20 [0,44–0,93] ;  $p=0,023$ ) (tableau V).

**Tableau VI : Régression logistique des facteurs de risques de mortalité des patients co-infectés TB/VIH**

Variables	Modèle initial OR [IC 95 %]	Modèle final OR ajusté [IC 95 %]
<b>Polypnée</b>		
Non	1	1
Oui	2,58* [1,18–5,60]	3,15* [1,18–8,41]
<b>Nombre d'infections opportunistes</b>		
0	1	1
1	1,02 <sup>ns</sup> [0,39–2,64]	1,01 <sup>ns</sup> [0,32–3,23]
≥ 2	3,68* [1,31–10,34]	3,57 <sup>ns</sup> [0,97–13,16]

Tableau VII (suite) : Régression logistique des facteurs de risques de mortalité des patients co-infectés TB/VIH

Variables	Modèle initial OR [IC 95 %]	Modèle final OR ajusté [IC 95 %]
<b>Stade clinique OMS</b>		
III	1	1
IV	8,11*** [2,86–22,97]	5,31* [1,53–18,50]
<b>Recherche de BAAR</b>		
Négative	1	1
Positive	0,39* [0,18–0,87]	0,63 <sup>ns</sup> [0,22–1,84]
<b>Période d'initiation des ARV</b>		
Non initié	1	1
Avant anti TB	1,25 <sup>ns</sup> [0,54–2,88]	1,44 <sup>ns</sup> [0,53–3,93]
Après anti TB	0,14* [0,04–0,53]	0,20* [0,44–0,93]

\*\*\*< 1%, \*\*< 1%, \*< 5%, ns (non significatif) > 5%.

## DISCUSSION

Notre étude a concerné tous les patients infectés par le VIH, chez qui une tuberculose a été diagnostiquée avant ou pendant leur hospitalisation avec mise sous traitement antituberculeux. Il s'est agi donc de données d'hospitalisation et non de suivi au long terme. Les cas de décès sont tous survenus au décours de l'hospitalisation dans le service de maladies infectieuses. Malgré les limites que comporte cette étude notamment le caractère monocentrique et rétrospective avec quelques dossiers non inclus pour incomplétude, nous avons aboutis à des résultats.

Le taux de mortalité des patients co-infectés TB/VIH dans notre étude était élevé (42,5 %). Plusieurs travaux portés sur les facteurs de mortalité au cours du suivi des patients co-infectés TB/VIH ont également conclu à un taux de mortalité élevé mais à des proportions variables (8,16–21). Les démarches méthodologiques ainsi que les contextes d'études pourraient expliquer ces différences. En effet, la plupart de ces auteurs ont travaillé sur des cohortes rétrospectives, multicentriques parfois, avec des durées de suivi plus ou moins longues à la différence de notre étude qui se résumait au temps de séjour hospitalier. En analyse multivariée, l'accélération de la fréquence respiratoire, le stade clinique avancé de la maladie (stade IV OMS) et la mise sous antituberculeux parmi des patients déjà sous ARV étaient les facteurs indépendamment associés au décès en cours d'hospitalisation.

Nous avons noté que la polypnée et la présence d'un épanchement liquidien pleural étaient associées à la mortalité hospitalière de nos patients. Cet épanchement, selon son importance, peut expliquer la polypnée par hypoxémie. En outre, la tuberculose étant la première cause des pleurésies chez les patients infectés par le VIH (22), une telle étiologie peut expliquer l'influence de ces signes respiratoires sur la mortalité des patients co-infectés TB/VIH dans notre étude.

La mise sous antituberculeux chez nos patients déjà à un stade clinique avancé du VIH (stade OMS IV) augmentait leur risque de décès pendant leur hospitalisation. Le stade clinique OMS IV se justifie par la présence d'infections et affections opportunistes graves avec un système immunitaire très déficient compromettant déjà le

pronostic des patients VIH. La tuberculose évoluant sur ce terrain augmente davantage le risque de mortalité malgré les antituberculeux (21). Ce constat a été aussi fait par d'autres auteurs qui ont prouvé que le stade clinique OMS avancé et l'immunodépression sévère sont des facteurs prédictifs de la coinfection tuberculose et VIH (16,23) et aussi de la mortalité précoce au cours du suivi (6). Le retard à la recherche de soins d'une part et le retard de diagnostic dans les structures de santé d'autre part, peuvent expliquer la découverte tardive de ces pathologies à un stade d'immunodépression sévère, ainsi que la mortalité précoce pendant les traitements (24).

Enfin, les patients qui ont débuté les antituberculeux alors qu'ils étaient déjà connus infectés par le VIH et sous antirétroviraux étaient plus à risque de décéder par rapport à ceux qui ont été initiés aux ARV au cours du traitement antituberculeux. Ce constat est soutenu par Schmaltz et al. (8) qui trouvaient que l'initiation aux ARV pendant le traitement antituberculeux a été associée à une réduction estimée à 80 % de la mortalité précoce comparé aux patients débutant un traitement ARV avant le diagnostic de la tuberculose. Ce résultat pourrait s'expliquer d'une part, par le fait que le traitement ARV dans un contexte d'immunodépression sévère (médiane CD4 égale à 52,5 cellules/ $\mu$ l), pourrait démasquer une tuberculose évolutive à bas bruit, et la mise sous antituberculeux a dû aggraver le tableau clinique et contribuer au décès de ces patients (7,9,25). D'autre part, un échec thérapeutique parmi les patients précédemment traités aux ARV peut aussi expliquer l'activation de la tuberculose puis le décès chez ces patients (5). Toutefois, Sovaila et al. (26) affirment que dans le contexte de l'infection par le VIH, la forte mortalité précoce des patients suivant l'introduction du traitement antirétroviral semble plus imputable à la sévérité de l'immunodépression qu'à sa reconstitution sous forme d'IRIS.

De ces constats, se dégage un intérêt de rechercher activement et traiter une tuberculose avant la mise sous ARV de tout patient infecté par le VIH. Le traitement antirétroviral doit se faire de façon précoce dans les deux semaines après les antituberculeux et lorsque l'état clinique le permet (5,9) sans oublier le risqué d'IRIS qui devient élevé dans ce cas (27).

## CONCLUSION

La tuberculose augmente le risque de décès chez les patients vivant avec le VIH. Cette mortalité était particulièrement élevée dans notre étude lorsque les patients présentaient des signes cliniques les classant au stade IV OMS, une polypnée ; mais surtout lorsque la tuberculose était découverte et prise en charge chez les patients déjà sous traitement antirétroviraux.

Nous recommandons d'accentuer la recherche active de la tuberculose chez les patients VIH et débiter les antituberculeux avant la mise sous antirétroviraux afin de réduire la mortalité précoce. En outre, une surveillance

plus accrue des patients sévèrement immunodéprimés par le VIH sous ARV, hospitalisés et pris en charge pour une tuberculose s'avère nécessaire. Enfin, il faut renforcer les capacités des acteurs de santé au niveau périphérique afin de réduire davantage le retard de diagnostic et de prise en charge de la tuberculose et du VIH.

## RÉFÉRENCES

- Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. Tuberculosis and HIV Coinfection: Current State of Knowledge and Research Priorities. *J Infect Dis.* juill 2007;196(s1):S13.
- OMS. Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : Principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires [Internet]. OMS; 2012 [cité 31 juill 2017]. Disponible sur: [www.who.int/tb/publications/2012/tb\\_hiv\\_policy\\_9789241503006/fr/](http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/fr/)
- WHO. Global tuberculosis report 2016 [Internet]. WHO; 2016 [cité 20 juill 2017]. Disponible sur: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- Diabaté S, Baya B, Sanogo M, Diarra B, Toloba Y, Berthé G, et al. Epidemiology and Research on Tuberculosis in Mali: Current Status. *Rev Malienne D'Infectiologie Microbiol.* 2015; 6:6-?.
- Bisson GP, Zetola N, Collman RG. Persistent High Mortality in Advanced HIV/TB Despite Appropriate Antiretroviral and Antitubercular Therapy: an Emerging Challenge. *Curr HIV/AIDS Rep.* 15 mars 2015;12:107-16.
- Westreich D, MacPhail P, Van Rie A, Malope-Kgokong B, Ive P, Rubel D, et al. Effect of pulmonary tuberculosis on mortality in patients receiving HAART: *AIDS.* mars 2009;23(6):707-15.
- Nagu TJ, Aboud S, Mwiru R, Matee MI, Rao M, Fawzi WW, et al. Tuberculosis associated mortality in a prospective cohort in Sub Saharan Africa: Association with HIV and antiretroviral therapy. *Int J Infect Dis.* 2017;56:39-44.
- Schmaltz CAS, Santoro-Lopes G, Lourenço MC, Morgado MG, Velasque L de S, Rolla VC. Factors Impacting Early Mortality in Tuberculosis/HIV Patients: Differences between Subjects Naïve to and Previously Started on HAART. *Pai M, éditeur. PLoS ONE.* 2012;7(9):e45704.
- Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekaewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med.* 20 oct 2011;365(16):1471-81.
- Worodria W, Massinga-Loembe M, Mazakpwe D, Luzinda K, Menten J, Van Leth F, et al. Incidence and Predictors of Mortality and the Effect of Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in a Cohort of TB/HIV Patients Commencing Antiretroviral Therapy: *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(1):32-7.
- Ministère de la santé et de l'hygiène publique. Direction nationale de la santé. Plan stratégique tuberculose 2013-2017 : Relance de la lutte antituberculeuse au Mali. *PNLT;* 2012.
- Diarra B, Goita D, Tounkara S, Sanogo M, Baya B, Togo ACG, et al. Tuberculosis drug resistance in Bamako, Mali, from 2006 to 2014. *BMC Infect Dis.* 2016; 16.
- OMS. L'action de l'organisation mondiale de la santé au mali : Rapport annuel 2016. *Bur Régional L'Organisation Mond Santé Pour L'Afrique.* 2017;54.
- Makougang Waffo CS. Coinfection VIH et Tuberculose Aspects épidémiologique, clinique et thérapeutique de la coinfection VIH/Tuberculose dans trois communes de Bamako [Internet]. Saarbrücken: Presses Académiques Francophones; 2013 [cité 1 août 2017]. Disponible sur: <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:101:1-201312243697>
- Ministère de la santé et de l'hygiène publique. Direction nationale de la santé. Guide technique de la tuberculose à l'usage des personnels de santé. Programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT); 2014.
- Ismail I, Bulgiba A. Predictors of death during tuberculosis treatment in TB/HIV co-infected patients in Malaysia. *PloS One.* 2013;8(8):e73250.
- Gesew H, Tsehayneh B, Massa D, Gebremedhin A, Kahsay H, Mwanri L. Predictors of mortality in a cohort of tuberculosis/HIV co-infected patients in Southwest Ethiopia. *Infect Dis Poverty.* 2016;5(1):109.
- Bigna JJR, Noubiap JJN, Agbor AA, Plottel CS, Billong SC, Ayong APR, et al. Early Mortality during Initial Treatment of Tuberculosis in Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Retrospective Cohort Study (2006-2013). *PloS One.* 2015;10(7):e0132394.
- Straetmans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Glaziou P, van der Werf MJ. The Effect of Tuberculosis on Mortality in HIV Positive People: A Meta-Analysis. *Pai M, éditeur. PLoS ONE.* 2010;5(12):e15241.
- Teklu AM, Nega A, Mamuye AT, Sitotaw Y, Kassa D, Mesfin G, et al. Factors associated with mortality of TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 3 mars 2017;27(1):29.
- Agbor AA, Bigna JJR, Billong SC, Tejiokem MC, Ekali GL, Plottel CS, et al. Factors Associated with Death during Tuberculosis Treatment of Patients Co-Infected with HIV at the Yaoundé Central Hospital, Cameroon: An 8-Year Hospital-Based Retrospective Cohort Study (2006–2013). *Pacheco AG, éditeur. PLoS ONE.* 2014;9(12):e115211.
- Damoua K, Daix T, Coulibaly G, Bakayoko A, Kassi A, Bath K, et al. Etiologies des pleurésies chez les patients infectés par le VIH à Abidjan, Côte-d'Ivoire. *Bull Soc Pathol Exot.* 2006;99(1):15-6.
- Wondimeneh Y, Muluye D, Belyhun Y. Prevalence of Pulmonary tuberculosis and immunological profile of HIV co-infected patients in Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2012;5(1):331.
- Deribe K, Yami A, Deribew A, Mesfin N, Colebunders R, Van geertruyden JP, et al. Predictors of Mortality among Tuberculosis/HIV-Coinfected Persons in Southwest Ethiopia: A Case-Control Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care JIAPAC.* 2015;14(3):269-73.
- Manosuthi W, Kiertburanakul S, Phoorisri T, Sungkanuparph S. Immune reconstitution inflammatory syndrome of tuberculosis among HIV-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral therapy. *J Infect.* 2006;53(6):357-63.
- Sovaila S, Rivoisy C, Bourgarit A. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire : plusieurs visages pour le même syndrome. *mt.* 2015;21(1):8-18.
- Abay SM, Deribe K, Reda AA, Biadgilign S, Datiko D, Assefa T, et al. The Effect of Early Initiation of Antiretroviral Therapy in TB/HIV-Coinfected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Int Assoc Provid AIDS Care JIAPAC.* 2015;14(6):560-70.