

Dans une ville d'Afrique de l'Ouest, indices évoquant l'existence d'une tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative

B. Bah,* V. Massari,[†] O. Sow,* M. Siriwardana,[†] L.M. Camara,* B. Larouze,^{†‡} J.F. Murray[§]

*National Tuberculosis Programme, Conakry, Guinée ; [†]INSERM U444, Faculté de Médecine St Antoine, Paris ; [‡]Institut de Médecine et d'épidémiologie Africaines (IMEA), Faculté de Médecine Xavier-Bichat, Paris, France ; [§]University of California, San Francisco, California, USA

RESUME

OBJECTIF : Les patients suspects de tuberculose présentant des examens de crachats négatifs pour les bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) peuvent être atteints de tuberculose ou d'une autre maladie pulmonaire. Le but de cette étude était améliorer la distinction entre les sujets tuberculeux et non-tuberculeux.

METHODOLOGIE : Trois cent quatre vingt seize patients âgés de plus de 15 ans, résidant à Conakry, suspects de tuberculose avec une toux depuis plus de 21 jours et trois examens de crachats négatifs ont été suivis prospectivement. Les patients non tuberculeux étaient diagnostiqués par leur réponse clinique et radiographique au traitement par l'amoxicilline. Les sujets tuberculeux BAAR négatifs étaient diagnostiqués par une culture positive pour *Mycobacterium tuberculosis* ou par leur réponse au traitement anti-tuberculeux.

RESULTATS : L'analyse multivariée comparant les 79 patients non tuberculeux et les 110 patients tuberculeux avec examens de crachats BAAR négatifs montre que, en l'absence de données radiologiques initiales, un âge inférieur à 37 ans, un contact familial avec un sujet tuberculeux, être célibataire, avoir perdu du poids, ne pas expectorer, être séropositif pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et avoir un test tuberculinique positif sont des facteurs pronostiques indépendants significativement associés à la tuberculose pulmonaire. Lorsque les résultats de l'examen radiologique initial sont pris en compte dans l'analyse multivariée, un âge inférieur à 37 ans, ne pas expectorer, être séropositif pour le VIH et avoir un test tuberculinique positif restent pronostiques et la présence de cavité et d'opacités sont significativement associées à la tuberculose.

CONCLUSION : La réponse au traitement après 10 jours d'amoxicilline et certaines caractéristiques démographiques, cliniques et radiographiques sont utiles pour distinguer les patients non tuberculeux des patients suspects de tuberculose avec des examens des crachats BAAR négatifs.

MOTS CLE : épidémiologie de la tuberculose ; amoxicilline ; radiographie thoracique ; maladie pulmonaire non-tuberculeuse ; Conakry

LA SEULE MANIERE fiable de diagnostiquer la tuberculose pulmonaire dans la plupart des pays d'Afrique sub-saharienne est la mise en évidence de bacilles acido-résistants (BAAR) dans les examens microscopiques directs de l'expectoration ; les cultures de *Mycobacterium tuberculosis* et les clichés thoraciques ne sont pas disponibles en routine. En général, les frottis à bacilloscopie positive sont détectés chez environ 50% des personnes atteintes d'une forme pulmonaire avec culture positive.¹ Toutefois, on note couramment de fortes variations dans le pourcentage de patients avec bacilloscopie positive parmi tous les patients atteints de tuberculose, déclarés à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) par les Programmes Nationaux de la Tuberculose d'Afrique sub-

saharienne : en 1999, les chiffres s'évaluaient de 9% en Erythrée à 80% au Bénin.² Il s'en suit que de nombreux patients qui signalent des symptômes suggestifs, principalement de la toux depuis 21 jours ou davantage, mais dont les frottis sont négatifs pour les BAAR sont considérés comme atteints d'une tuberculose pulmonaire et sont traités pour cette affection. Pourtant, certains de ces patients ne sont pas atteints de la maladie, ce qui signifie qu'ils gaspillent les faibles ressources destinées au programme, qu'ils sont exposés inutilement à la toxicité des médicaments antituberculeux et, point important, qu'ils ne sont pas traités pour l'affection qui provoque leurs symptômes. Inversement dans d'autres programmes, les personnes qui sont atteints réellement d'une tuberculose

Auteur pour correspondance : Bernard Larouze, INSERM U444, Faculté de Médecine St Antoine, 27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12, France. e-mail : larouze@u444.jussieu.fr

[Traduction de l'article "Useful clues to the presence of smear-negative pulmonary tuberculosis in a West African city" Int J Tuberc Lung Dis 2002 ; 6(7) : 592-598]

pulmonaire mais dont la bacilloscopie des frottis est négative ne sont pas traitées pour leur affection qui peut donc s'aggraver et devenir même plus contagieuse. Ce qui est vraiment nécessaire dans les pays à faibles revenus, c'est l'amélioration des moyens pour différencier les patients atteints de tuberculose pulmonaire de ceux qui souffrent d'une autre maladie pulmonaire parmi le grand nombre de suspects de tuberculose dont la bacilloscopie des frottis est négative lors des examens microscopiques initiaux.

Dans une étude antérieure en provenance du Burundi et de Tanzanie, quatre symptômes facilement constatés (toux depuis au moins 21 jours, douleurs thoraciques depuis au moins 15 jours, absence d'expectoration et absence de dyspnée) se sont avérés associés de manière significative à la tuberculose pulmonaire par opposition aux maladies respiratoires non tuberculeuses.³ Toutefois, cette étude a été menée en Afrique de l'Est chez des patients hospitalisés, alors que la plupart des sujets atteints de la maladie sont traités en ambulatoire. En outre, on y rencontrait une prévalence élevée du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), une affection qui est connue pour augmenter le pourcentage des frottis négatifs pour les BAAR parmi les patients atteints de tuberculose.^{4,6} Par voie de conséquence, l'objectif de la présente étude a été d'améliorer la différenciation entre la tuberculose et les autres maladies pulmonaires chez les suspects de tuberculose à bacilloscopie négative qui ont été examinés comme patients-ambulants et qui vivaient à Conakry, Guinée, une ville où la séroprévalence de l'infection VIH est pour le moment relativement basse (2%) parmi les adultes.

POPULATION ET METHODES

Entre mars 1997 et juillet 1999, nous avons mené une investigation démographique, clinique et radiographique à Conakry, capitale de la Guinée, chez des sujets qui se sont présentés eux-mêmes dans un dispensaire public pour une toux persistant depuis au moins 21 jours, chez qui trois frottis étaient négatifs pour les bacilles acido-résistants après examen microscopique de routine au laboratoire et qui étaient dès lors suspects de tuberculose. Nous avons enrôlé 396 patients consécutifs qui répondaient aux critères suivants : Ils étaient âgés de 15 ans ou davantage, vivaient à Conakry et acceptaient de participer à l'étude qui comportait les tests sérologiques pour VIH-1 et VIH-2. Un accompagnement pré- et post-test était assuré.

Les personnes potentielles étaient exclues si elles avaient des antécédents de tuberculose, étaient enceintes ou souffraient de n'importe quelle affection pulmonaire chronique (par exemple asthme, bronchectasie ou maladie obstructive des

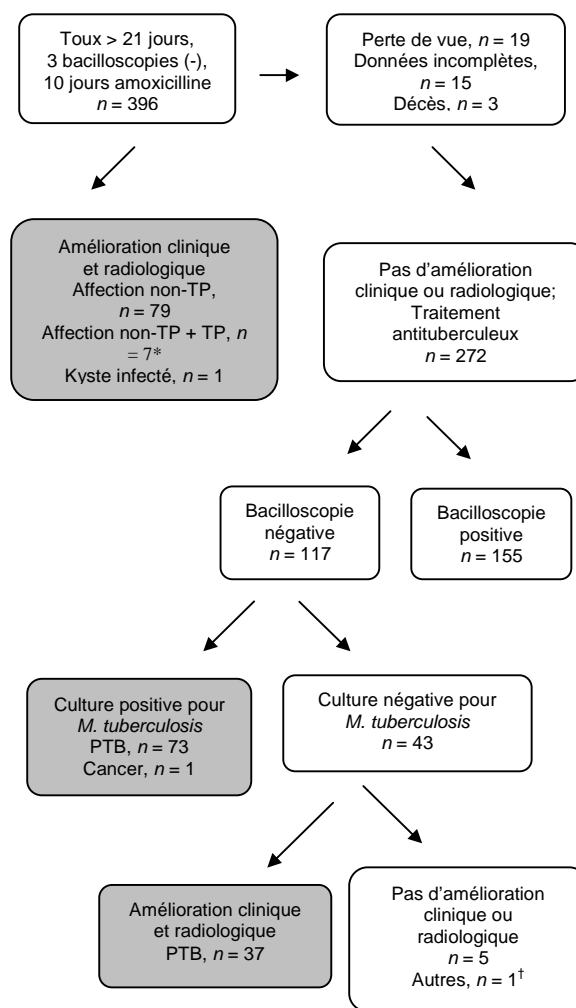


Figure Algorithme de diagnostic de patients atteints de tuberculose pulmonaire (TP) ou d'affections non tuberculeuses (non-TP) et les résultats des bacilloscopies. * Trois patients à bacilloscopie positive, 3 patients à culture positive et 1 patient répondant au traitement anti-tuberculeux. † Chez 1 patient, on a prescrit le traitement antituberculeux, et la bacilloscopie a été positive après 2 mois

voies aériennes).

Le protocole a été revu et approuvé par le Ministère de la Santé de Guinée et par le Comité de la Tuberculose du Ministère Français de la Coopération.

Sélection et suivi des patients

La Figure présente l'algorithme utilisé pour le diagnostic et le traitement ainsi que le nombre de patients inclus dans les différentes catégories de diagnostic. Les sujets ont été vus aux jours 1, 14 et 75 ; ils ont été examinés, testés et traités comme suit :

Jour 1 : A l'enrôlement, tous les patients ont été interrogés sur leurs antécédents et ont subi un examen clinique et un cliché thoracique initial ; du sang a été prélevé pour les tests sérologiques VIH1

et VIH2 (ELISA confirmé par Western Blot, trousses pour les deux tests chez Pasteur Diagnostics, Marnes la Coquette, France) ; un test tuberculinique cutané a été réalisé avec 0,1 ml de « protein purified derivative » (PPD) (Pasteur Mérieux Connaught, Lyon, France) ; 72 h plus tard, on a noté la moyenne des diamètres transversal et longitudinal de l'induration. Nous avons considéré comme réaction positive une induration de 5 mm ou davantage, ce qui dans l'ensemble a assuré une discrimination légèrement meilleure que 10 mm, mais nettement supérieure chez les patients infectés par le VIH. Dès le jour 1, tous les sujets ont été traités pendant 10 jours par de l'amoxicilline administrée par voie orale (1,5 g par jour).

Jour 14 : Après avoir terminé leur cure d'amoxicilline, tous les patients ont été réexaminés et ont subi un deuxième cliché thoracique. De plus, ils ont fourni trois échantillons supplémentaires d'expectoration qui ont été examinés dans deux laboratoires différents (le laboratoire de la polyclinique d'origine et le laboratoire national de référence) pour la recherche de BAAR et mis en culture pour *M. tuberculosis* dans ce dernier laboratoire.

Ensuite, on a commencé le traitement chez tous les patients considérés comme probablement tuberculeux par le coordinateur de l'étude et qui n'avaient pas répondu cliniquement ou radiologiquement à l'amoxicilline et chez deux autres patients qui avaient répondu partiellement mais qui gardaient des lésions résiduelles suggestives de tuberculose.

Jour 75 : Tous les patients qui avaient commencé le traitement antituberculeux ont été réexaminés et ont subi un troisième cliché thoracique ; trois autres frottis d'expectoration ont été examinés pour recherche de BAAR.

Gestion des données

Utilisant un formulaire standardisé de déclaration des cas, le coordinateur de l'étude a consigné pour chaque patient l'âge, le sexe, le statut matrimonial, le niveau d'éducation, les antécédents de contacts tuberculeux dans la famille, l'anamnèse en matière de tabagisme et le statut sérologique du VIH. Ensuite, chaque patient a été interrogé et ses réponses ont été notées en ce qui concerne la toux, l'expectoration, l'hémoptysie, la dyspnée, les douleurs thoraciques, la fièvre, les frissons, les sueurs nocturnes, l'anorexie, l'asthénie et la perte de poids (réponse «oui» à la question spécifique «avez-vous perdu du poids?»). Les observations particulièrement intéressantes lors de l'examen clinique ont comporté la présence d'une cicatrice BCG, des anomalies cutanées, une adénopathie et à l'auscultation des signes de densification (matité et souffle

trachéobronchique), d'épanchement pleural (matité et silence) et de craquements. Le cliché thoracique initial du patient a été réexaminé à la recherche d'épanchement pleural, de cavernes, de densification, de lésions réticulo-nodulaires, d'opacités en taches et d'adénopathies comme décrit précédemment.⁷ Ont été notées également l'étendue et la localisation des anomalies.

Les résultats des visites répétées concernant les antécédents et l'examen clinique ainsi que ceux des 2^{ème} et 3^{ème} clichés thoraciques ont été consignés pour chaque patient revu aux jours 14 et 75. L'attention s'est portée particulièrement sur l'absence ou la présence d'une amélioration de l'état clinique du patient, un jugement porté par le médecin de l'étude sur les symptômes et les signes individuels comportant défervescence, atténuation de la toux et/ou des douleurs thoraciques, augmentation de la sensation de bien-être et prise de poids, caractéristiques de l'amélioration, qui ont été vérifiés au cours de la revue rétrospective du dossier de chaque patient.

Diagnostic

Puisque dans cette étude l'accent était mis sur la différenciation entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative et ceux atteints d'autres types de maladie pulmonaire pour lesquels la bacilloscopie était également négative, les trois échantillons d'expectation obtenus au jour 14 ont été examinés au microscope à la recherche de BAAR dans deux laboratoires participants, ce qui a fourni (habituellement) un total de six frottis. Au laboratoire du dispensaire, les frottis ont été examinés après coloration au Ziehl-Neelsen ; au laboratoire de référence, les expectations ont été colorées par l'auramine phéniquée et mises en culture sur les milieux de Löwenstein-Jensen. Les 155 patients dont un ou plusieurs frottis du jour 14 étaient positifs à la bacilloscopie ont été considérés comme tuberculeux pulmonaire et traités pour leur affection. Ils n'ont pas été inclus dans les comparaisons statistiques entre les patients atteints de tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative et ceux atteints d'autres types de maladies pulmonaires.

La tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée chez 110 des 117 patients dont la bacilloscopie était négative au jour 14 et qui n'avaient pas répondu cliniquement et radiologiquement à l'amoxicilline. Les diagnostics finaux ont été établis comme suit :

La tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée chez 74 patients dont une ou plusieurs cultures d'expectation étaient positives pour *M. tuberculosis* ; un patient n'a pas été inclus dans l'analyse finale parce qu'il était atteint aussi d'un cancer du

Tableau 1 Comparaison des patients TP et avec affection non tuberculeuse (non-TP) par l'analyse univariée

Caractéristiques	TP	Non-TP	P
	(n=110) %	(n=79) %	
Age > 37 ans	77,3	48,1	0,001
Jamais été marié	55,5	30,8	0,001
Illettré	36,4	59,5	0,002
Fumeurs ou ex-fumeurs	31,8	42,3	0,140
Contact familial TB	33,6	15,2	0,004
Perte de poids	97,3	86,1	0,004
Expectoration	80,9	93,6	0,013
Hémoptysies	20,2	30,8	0,097
Douleur thoracique	44,3	59,1	0,058
Signes de densification	17,6	27,3	0,115
Epanchement pleural	4,6	0,0	0,055
Cavités	25,7	11,5	0,017
Opacités en taches	75,2	21,8	0,001
Adénopathies radiologiques	6,4	1,3	0,086
Lésions bilatérales	45,9	32,5	0,066
Séropositivité VIH	19,4	7,9	0,031
Test tuberculique positif (≥ 5mm)	87,9	60,0	0,001

TP = tuberculose pulmonaire ; non-TP = autres maladies pulmonaires ; VIH = virus-1 et/ou -2 de l'immunodéficience humaine

poumon confirmé par biopsie.

La tuberculose pulmonaire a été diagnostiquée chez 37 patients qui avaient répondu cliniquement et radiologiquement après les deux premiers mois d'un traitement comportant trois médicaments antituberculeux (isoniazide 5 mg/kg, rifampicine 10 mg/kg et pyrazinamide 35 mg/kg), administrés quotidiennement.

Six patients ont été exclus des comparaisons

Tableau 2 Analyse multivariée des patients TP versus affection non-TP sans les résultats du cliché thoracique

Caractéristiques	Odds ratio ajusté	(IC 95%)
Groupe d'âge		
< 37 years	2,48	(1,02 – 6,07)
≥ 37 years	1,0 *	(P = 0,047)
Statut matrimonial		
Jamais été marié	2,90	(1,18 – 7,11)
Marié	1,0	(P = 0,020)
Contact familial TB		
Oui	2,78	(1,07 – 7,19)
Non	1,0	(P = 0,035)
Perte de poids		
Oui	7,44	(1,33– 41,70)
Non	1,0	(P = 0,022)
Expectoration		
Oui	0,18	(0,04 – 0,77)
Non	1,0	(P = 0,020)
Statut VIH		
Séropositif	5,39	(1,54 – 18,94)
Séronégatif	1,0	(P = 0,008)
Test tuberculique		
≥ 5 mm	6,24	(2,48 – 15,71)
< 5 mm	1,0	(P = 0,001)

* Référence

TP = tuberculose pulmonaire ; non-TP = autres maladies pulmonaires ; IC = intervalle de confiance ; VIH = virus-1et/ou -2 de l'immunodéficience humaine

Tableau 3 Analyse multivariée des patients TP versus non-TP avec les résultats du cliché

Caractéristiques	Odds ratio ajusté	(IC 95%)
Groupe d'âge		
< 37 ans	5,90	(2,32 – 14,95)
≥ 37 ans	1,0 *	(P = 0,001)
Expectoration		
Oui	0,11	(0,02 – 0,51)
Non	1,0	(P = 0,005)
Cavités		
Oui	4,71	(1,39 – 15,92)
Non	1,0	(P = 0,013)
Opacités en taches		
Oui	16,09	(6,25 – 41,46)
Non	1,0	(P = 0,001)
Statut VIH		
Séropositif	4,32	(1,16 – 16,14)
Séronégatif	1,0	(P = 0,029)
Test tuberculique		
≥ 5 mm	4,86	(1,78 – 13,25)
< 5 mm	1,0	(P = 0,002)

TP = tuberculose pulmonaire ; non-TP = autres maladies pulmonaires ; IC = intervalle de confiance ; VIH = virus-1 et/ou -2 de l'immunodéficience humaine

statistiques. Aucun diagnostic n'a été possible chez cinq d'entre eux qui n'avaient répondu ni cliniquement, ni radiologiquement au traitement antituberculeux ; le dernier patient n'avait pas répondu lui non plus au traitement antituberculeux mais avait eu deux frottis positifs pour les BAAR au jour 75.

Chez 79 des 87 patients qui avaient répondu cliniquement et radiologiquement à un traitement de 10 jours avec de l'amoxicilline, on a porté le diagnostic d'affection non tuberculeuse sans tuberculose associée. Les diagnostics faux ont été établis comme suit :

Une pneumonie acquise dans la collectivité a été diagnostiquée chez 61 patients qui ont répondu cliniquement et radiologiquement à l'amoxicilline.

Une bronchite aiguë a été diagnostiquée chez 10 patients qui n'avaient pas de signe radiologique de densification mais dont la toux et la fièvre avaient répondu à l'amoxicilline.

Un abcès du poumon a été diagnostiqué chez huit patients dont le premier cliché du thorax avait montré une lésion cavitaire et qui avaient répondu à l'amoxicilline. Chez certains d'entre eux, le traitement a été prolongé au-delà de 10 jours.

Huit patients ont été exclus des comparaisons statistiques. Tous avaient été améliorés d'un point de vue clinique et radiologique mais sept d'entre eux étaient aussi atteints de tuberculose pulmonaire (trois avec des frottis positifs pour les BAAR et un qui avait répondu au traitement antituberculeux). Le dernier patient avait une image de kyste infecté à l'examen radiologique.

Analyse statistique

Des comparaisons univariées entre les patients

atteints de tuberculose pulmonaire (TP) à bacilloscopie négative et ceux atteints d'autres types d'affections pulmonaires (non-TP) ont été réalisées en utilisant soit le test χ^2 , soit le test exact de Fisher pour les variables catégorielles et le test-*t* de Student pour les variables continues. Tous les tests de signification ont été à double sens. Nous avons accepté comme statistiquement significative une valeur de *P* égale ou inférieure à 0,05. Les variables potentiellement associées à un diagnostic de TP et de non-TP ont été incluses dans une régression logistique par étapes pour estimer la contribution indépendante de chaque facteur au diagnostic final. Dans la première étape, les résultats du cliché thoracique initial n'ont pas été inclus dans le modèle. Dans la seconde, les résultats du cliché thoracique ont été ajoutés aux variables évaluées dans le premier modèle multivarié. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le système SAS version 8.01 pour Windows (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATS

Au cours des 30 mois de la période de recrutement, on a enrôlé 396 patients qui répondaient aux critères de l'étude. Comme expliqué dans la section précédente, notre comparaison statistique a inclus seulement les 189 patients pour lesquels les (généralement) 6 frottis pour BAAR du jour 14 étaient encore tous négatifs et pour lesquels le diagnostic final était soit TP ($n=110$), soit non-TP ($n=79$) selon les définitions données plus haut. Parmi les 189 sujets, il y avait 120 hommes (63,5%) et 26 patients (13,8%) séropositifs pour VIH1 et/ou VIH2. La moyenne d'âge était de 34,1 ans (déviations standard $\pm 13,7$ ans).

Les résultats des analyses univariées ont indiqué que plusieurs caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques étaient significativement différentes ($P < 0,05$) chez les patients TP par comparaison avec les patients non-TP (Tableau 1). D'autres variables (qui figurent également dans le Tableau) et dont le *P* était inférieur à 0,20 ont été utilisées dans les analyses multivariées, qui ont été conduites en deux temps, d'abord avec et ensuite sans les résultats du cliché thoracique initial.

Les résultats de la première analyse multivariée (Tableau 2) ont révélé qu'un âge inférieur à 37 ans, le fait de n'avoir jamais été marié, d'avoir eu un contact familial avec un sujet tuberculeux, d'avoir perdu du poids, de ne pas expectorer, d'être séropositif pour le VIH et de présenter un test tuberculinique positif étaient significativement associés à la TP. En ajoutant les résultats de l'examen radiologique initial au même modèle (Tableau 3), les cavités et les opacités en taches

sont apparues comme significatives, alors que l'état matrimonial, le contact familial et la perte de poids disparaissaient, et le fait d'avoir moins de 37 ans, de ne pas expectorer, d'être séropositif pour le VIH et de réagir à la tuberculine restaient significativement associés à la TP.

DISCUSSION

Cette investigation concernant 396 suspects de tuberculose dont la bacilloscopie était initialement négative avait pour but d'améliorer la discrimination entre les patients réellement atteints de tuberculose et ceux souffrant d'un autre type de maladie pulmonaire. Les résultats montrent qu'aussi bien la réponse à une cure de 10 jours d'amoxicilline que la présence de certaines caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques sont utiles pour faire cette distinction.

Lorsque nous avons utilisé l'analyse multivariée sans tenir compte des résultats du cliché thoracique initial pour différencier la tuberculose à bacilloscopie négative et les autres maladies pulmonaires, sept caractéristiques sont apparues comme associées de manière significative à la tuberculose (Tableau 2). En incorporant les résultats de l'examen radiologique dans le même modèle, un âge inférieur à 37 ans, l'absence d'expectoration, la séropositivité pour le VIH et un test tuberculinique cutané positif restent associés à la TP, alors que le statut matrimonial, le contact avec un tuberculeux dans la famille et la perte de poids disparaissent, et la présence de cavernes et de densifications inégales apparaissent comme significatives (Tableau 3) ; ceci suggère que les signes radiologiques peuvent être particulièrement utiles dans la discrimination entre tuberculose pulmonaire et maladies pulmonaires non-tuberculeuses.

Il est intéressant que dans une analyse multivariée de suspects de tuberculose hospitalisés à San Francisco,⁸ on ait trouvé une association entre le fait de présenter un test tuberculinique positif, de ne pas expectorer et d'avoir un cliché thoracique compatible (par exemple des cavités ou des opacités en taches) et la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative et à culture positive. Le fait de tousser depuis 21 jours ou davantage qui était une condition pour l'enrôlement dans notre étude, et celui de ne pas expectorer ont été eux aussi établis comme significatifs dans une étude antérieure chez des patients à bacilloscopie négative hospitalisés à Dar es Salaam en Tanzanie et à Bujumbura au Burundi.³ Donc, dans chacune de ces trois études qui ont essayé de débrouiller les caractéristiques de la tuberculose à bacilloscopie négative le fait de ne pas expectorer a été souligné par opposition avec le fait d'expectorer dans la maladie à bacilloscopie positive. L'explication la

plus simple de ces observations est que lorsqu'une expectoration existe, elle contient des sécrétions provenant du tractus respiratoire inférieur et par conséquent, il y a beaucoup plus de chances de trouver des BAAR qu'en l'absence de ce matériel. Ceci évoque la possibilité que l'induction des expectorations qui a un rendement diagnostique élevé chez les suspects de tuberculose à bacilloscopie négative pourrait être utile chez les patients sans expectoration spontanée ;⁹ il reste à établir dans quelle mesure cette technique avec le risque d'infection nosocomiale qui y est lié est applicable dans les pays à faibles revenus. Différentes combinaisons de traits démographiques, cliniques et radiologiques peuvent aider à prendre les décisions initiales de traitement chez les suspects de tuberculose à bacilloscopie négative, mais il est alors impossible d'éviter des inclusions inévitables de sujets faussement positifs et faussement négatifs. Une manière plus directe et, dans notre étude plus précise, de distinguer les patients a consisté à donner une cure de 10 jours d'amoxicilline, un agent antimicrobien à relativement large spectre et peu coûteux qui a servi non seulement à identifier mais aussi à traiter les individus atteints d'infection pulmonaire aiguë présumée bactérienne. Parmi les 359 patients qui ont achevé l'essai d'amoxicilline et ont été évalués au jour 14, 79 pouvaient être clairement distingués par leurs symptômes et l'amélioration radiologique ; 7 autres ont bien répondu, mais on a trouvé chez eux une tuberculose coexistant à la maladie principale. Virtuellement, tous les 272 patients restants étaient atteints de tuberculose pulmonaire diagnostiquée soit par un frottis positif ($n = 155$), soit par une culture positive pour *M. tuberculosis* ($n = 73$) ou par la réponse au traitement antituberculeux ($n = 43$) ; six patients seulement (2%) ne se sont pas améliorés après un traitement de 2 mois par médicament antituberculeux, et un de ceux-ci, qui probablement n'avait pas pris ses médicaments, avait des frottis positifs pour BAAR au jour 75.

Un essai d'antibiotiques sans action sur la tuberculose a été recommandé pour renforcer la sélection des patients qui devraient être traités pour tuberculose à bacilloscopie négative et pour minimiser les abus de traitement de ceux dépourvus de cette maladie (pour la revue et les références, voyez la référence 10). De plus, les bénéfices d'une cure d'antibiotique ont été bien documentés récemment par Wilkinson et coll. en Afrique du Sud,¹¹ et par Oyewo et coll. au Botswana,¹² pays où des taux élevés d'infection VIH sont prévalents. Cette approche s'est avérée efficace également en Guinée, mais il faut toutefois garder à l'esprit certaines mises en garde concernant notre investigation.

En premier lieu, l'étude a été menée à Conakry, Guinée, une ville où l'incidence de la tuberculose est très élevée (68/100.000 habitants en 1999), où le programme national antituberculeux est bon et où la prévalence de l'infection par le VIH est relativement faible parmi les adultes de la collectivité (2%). L'accessibilité aisée d'un dispensaire dans une partie très animée de la ville permet un accès aisé aux soins de santé aux personnes se plaignant d'une toux depuis 21 jours ou davantage, dont un pourcentage substantiel s'avère atteint de tuberculose pulmonaire. La faible séroprévalence de l'infection VIH est importante car elle diminue le risque de rencontrer des patients infectés par le VIH et porteurs d'infections pulmonaires ne répondant pas à l'amoxicilline comme la Pneumonie à *Pneumocystis carinii*, la nocardiose ou la cryptococcose, un point souligné récemment par Colebunders et Bastian.¹⁰

Deuxièmement, en vue de cette étude, nous avons recouru pour les expectorations colligées au jour 14 à l'examen à la recherche de BAAR dans les échantillons par deux laboratoires au lieu d'un seul. Ceci signifie qu'il y avait six examens au lieu des trois examens habituels. Nous désirions être certains que les patients que nous comparions dans les analyses uni- et multivariées avaient effectivement une bacilloscopie négative. Nous avons toutefois été surpris du grand nombre, 158 (y compris trois sujets qui avaient également une pneumonie acquise dans la collectivité) chez lesquels la bacilloscopie s'était avérée positive dans un ou plus des six examens microscopiques habituels prélevés au jour 14. Certains patients diagnostiqués comme atteints d'une tuberculose pulmonaire ont vu une aggravation de leur image radiologique pendant les 14 jours séparant le premier et le deuxième cliché thoracique, mais une maladie rapidement progressive ne rend compte que d'un petit pourcentage seulement de ceux qui s'avèrent avoir une bacilloscopie positive. Cette observation plaide en faveur de l'utilisation d'une deuxième série d'examen de frottis d'expectoration, ce qui a été recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé et suggéré par l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires.¹⁴

En troisième lieu, afin de prendre les décisions opérationnelles au jour 14, nous avons utilisé les observations provenant des clichés thoraciques, une technique qui n'est pas disponible en routine dans beaucoup de pays à faibles revenus et qui est empoisonnée par les erreurs de l'observateur.¹⁵ Nous avons également utilisé les anomalies radiologiques pour raffiner les diagnostics après la fin de l'étude. En fonction de la décision du coordinateur de l'étude qui voyait chaque patient et

réexaminait les clichés thoraciques initiaux et suivant la cure d'amoxicilline au jour 14, les patients ont été classés comme ayant répondu cliniquement et radiologiquement ; tous ces patients, sauf deux, ont été considérés à ce stade comme atteints de maladie pulmonaire non-tuberculeuse. Chez tous les autres patients, plus les deux qui avaient répondu cliniquement et radiologiquement mais qui avaient des lésions résiduelles suggestives de tuberculose, un traitement pour une tuberculose présumée a été commencé selon les recommandations du Programme National de Tuberculose. Au jour 75, à la fin de leur période de 2 mois de traitement de phase intensive, un nouveau cliché thoracique a été exécuté.

Environ à mi-chemin de l'étude et à nouveau après qu'elle fut conclue, les dossiers et les clichés thoraciques des patients qui avaient achevé le traitement ont été revus rétrospectivement lors d'une réunion des investigateurs participants afin d'arriver à un diagnostic final en se basant sur les critères stricts énumérés dans les Méthodes. Les caractéristiques radiologiques ont été utilisées pour subdiviser les patients atteints de maladie pulmonaire non tuberculeuse en ceux atteints de pneumonie acquise dans la collectivité ($n = 61$), d'abcès du poumon ($n = 8$), de bronchite aiguë ($n = 10$). Parmi les 43 patients qui avaient été traités pour tuberculose mais dont les cultures étaient négatives au jour 75, le diagnostic a été maintenu chez les 37 patients qui avaient répondu cliniquement *et* radiologiquement. Nous ne plaidons pas pour l'emploi de clichés thoraciques pour le dépistage de la tuberculose mais la méthode a été utile dans notre étude pour la différenciation des cas après traitement par l'amoxicilline et pour le diagnostic de tuberculose à culture négative.

Comme le cliché thoracique n'est pas disponible dans beaucoup de dispensaires pour patients ambulants, une méthode substitutive est nécessaire pour déterminer si un suspect de tuberculose à bacilloscopie négative a répondu de manière nette à une cure d'antibiotiques et n'est donc pas candidat à un traitement antituberculeux. Des moyens évidents pour le suivi de la réponse comportent de simples caractéristiques cliniques comme la défervescence, la disparition des frissons, la présence initiale d'une toux accompagnée d'expectoration particulièrement si les deux régressent sous traitement, la douleur thoracique, particulièrement à caractère pleural, qui décroît avec les antibiotiques et une amélioration de l'état général. Pour les raisons bien définies déjà, des études seront nécessaires dans les régions où le taux d'infection par le VIH est soit élevé soit bas.

Remerciements

Cette étude a bénéficié de subsides provenant du Ministère Français de la Coopération et de l'Institut de Médecine et d'Epidémiologie Africaines (IMEA).

Références

1. Lobue P A, Perry S, Catanzaro A. Diagnosis of tuberculosis. In : Reichman L B, Hershfield E S, eds. Tuberculosis. A comprehensive international approach. 2nd ed. New York, NY : Marcel Dekker Inc, 2000: p 347.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 2001. WHO/CDS/TB/2001.287. Geneva, Switzerland : WHO, 2001.
3. Samb A, Henzel D, Daley C L, et al. Methods for diagnosing tuberculosis among in-patients in Eastern Africa whose sputum smears are negative. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 ; 1 : 25-30.
4. Elliot A M, Namaambo K, Allen B W, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tubercle Lung Dis* 1993 ; 74 : 191-194.
5. Samb B, Sow P S, Kony S, et al. Risk factors for negative sputum acid-fast bacilli smears in pulmonary tuberculosis: results from Dakar, Senegal, a city with low HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 330-336.
6. Karstaedt A S, Jones N, Khoosal M, Crewe-Brown H H. The bacteriology of pulmonary tuberculosis in a population with high human immunodeficiency virus prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 ; 2 : 312-316.
7. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Kamanfu G, et al. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting HIV infection : I. Methods and preliminary results from Bujumbura, Burundi. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 794-799.
8. Kanaya A M, Glidden D V, Chambers H F. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest* 2001 ; 120 : 349-355.
9. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 ; 152 : 1570-1574.
10. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 ; 4 : 97-107.
11. Wilkinson D, Newman W, Reid A, Squire S B, Sturm, A W, Gilks C F. Trial-of-antibiotic algorithm for the diagnosis of tuberculosis in a district hospital in a developing country with high HIV prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000 ; 4 : 513-518.
12. Oyewo T A, Talbot E A, Moeti T L, Binkin N, Tappero J, Kenyon T A. Nonresponse to antibiotics predicts tuberculosis in AFB smear-negative TB suspects, Botswana, 1997-1998. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001 ; 5 (Suppl 1) : S126.
13. Global Tuberculosis Programme. Treatment of tuberculosis : guidelines for national programmes. 2nd ed. WHO/TB/97.220. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 1997 : p 57.
14. Enarson D A, Rieder H L, Arnadottir T, Trébuçq A. Management of tuberculosis : a guide for low income countries. 5th ed. Paris, France : IUATLD, 2000, p 8.
15. Toman K. Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Questions and Answers. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 1979 : pp 28-37.