

COVID 19, tuberculose et VIH : des associations possibles, y penser plus souvent !*COVID 19, tuberculosis and HIV: possible associations, think about it more often !*Harouna Amadou ML¹, Ibrahim Mamadou AK², Hama Aghali N³, Nameywa B⁴, Abdoulaye O³, Amadou O¹, Doutchi M⁵, Maidakoalé C⁶, Kabirou Amoussa A⁷, Thomas GI⁸

1-Service d'Infectiologie, Hôpital Régional de Maradi, Faculté des sciences de la santé de l'Université Dan Dicko Dankoulodo de Maradi,

2-Service de Médecine et Spécialités Médicales, Centre Hospitalier Régional de Dosso, Niger

3-Service de Biologie, Hôpital Régional de Maradi, Faculté des sciences de la santé de l'Université Dan Dicko Dankoulodo de Maradi,

4-Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Régional de Dosso, Niger

5-Service d'Infectiologie, Hôpital National de Zinder, Université de Zinder, Zinder, Niger

6-Service d'Infectiologie, Hôpital régional de Maradi, Maradi, Niger

7-Centre Anti-Tuberculeux, Hôpital Régional de Maradi, Maradi, Niger

8-Centre de Santé Mère-Enfant de Maradi, Maradi, Niger

Auteur correspondant : Harouna Amadou Mahaman Laouali, infectiologue, maitre-assistant à la Faculté des Sciences de la Santé de l'Université Dan Dicko Dankoulodo de Maradi (République du Niger).Email : malaha55@yahoo.fr**Résumé****Introduction**

Devenue rapidement une pandémie, la COVID 19 peut s'associer à plusieurs pathologies. L'objectif de ce travail était de rapporter trois cas cliniques d'infection au nouveau coronavirus associés à la co-infection tuberculose/VIH.

Observation

Nous rapportons trois observations de coinfection COVID 19 – tuberculose/VIH, il s'agissait de trois patients de sexe masculin respectivement âgés de 18, 39 et 55 ans. Les diagnostics retenus étaient de pleurésie tuberculeuse, de coinfection tuberculose pulmonaire à bactériologie positive-VIH. Ces diagnostics étaient associés au COVID 19. Le GeneXpert MTB/RIF positif pour les deux pleurésies et la bascilloscopie positive pour la tuberculose parenchymateuse. Les sérologies VIH étaient négatives pour deux des patients de la série. Les trois patients avaient une sérologie COVID 19 positive. Le traitement de la COVID 19 reçu par ces trois patients était basé essentiellement sur le protocole national fait d'hydroxychloroquine et d'azithromycine. La tuberculose et le VIH étaient également pris en charge selon le protocole national de lutte contre la tuberculose et le VIH. L'évolution était favorable pour ces trois patients sous les différents traitements reçus.

Conclusion

Devant un tableau de symptomatologie respiratoire, dans ce contexte de COVID 19, il est important de penser au diagnostic de tuberculose, et au-delà au VIH qui s'associe le plus fréquemment à la tuberculose.

Mots-clés : COVID 19, tuberculose, pleurésie, VIH, GeneXpert MTB/RIF.**Abstract****Introduction**

COVID 19 has rapidly become a pandemic and can be associated with several pathologies. The aim of this work was to report three clinical cases of infection with the new coronavirus associated with tuberculosis/HIV co-infection.

Observation

We report three observations of co-infection COVID 19 – tuberculosis/HIV, involving three male patients aged 18, 39 and 55 years respectively. The diagnoses selected were pleural tuberculous, bacteriology positive pulmonary tuberculosis-VIH. These diagnoses were associated with COVID 19. GeneXpert MTB/RIF positive for both pleural effusions and bascilloscopy positive for parenchymal tuberculosis. HIV serologies were negative for 2 of the patients in the series. All three patients had positive COVID 19 serology. The treatment of COVID 19 received by these three patients was based primarily on the national protocol: hydroxychloroquine and azithromycin. Tuberculosis and HIV were also managed according to the national tuberculosis and HIV protocol. The evolution was favorable for these three patients under the different treatments received.

Conclusion

When faced with a picture of respiratory symptoms, in this context of COVID 19, it is important to think about the diagnosis of tuberculosis, and beyond that of HIV which is most frequently associated with tuberculosis.

Keywords: COVID 19, tuberculosis, pleural effusion, HIV, GeneXpert MTB/RIF.

Introduction

L'épidémie de syndrome respiratoire aigu sévère à coronavirus 2 (SARS-CoV-2) apparue à Wuhan en décembre 2019 est rapidement devenue une pandémie majeure avec une forte morbidité [1]. Elle a ensuite été désignée Coronavirus infection disease 2019 (COVID-19) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Depuis fin janvier 2020, la COVID-19 est déclarée par l'OMS une urgence de santé publique mondiale [2]. Le 19 mars 2020, le Niger a enregistré un cas suspect de COVID-19 qui s'est avéré positif après analyse des échantillons au Centre de Recherche Médicale et Sanitaire (CERMES) [3]. À ce jour, aucun traitement n'a encore été identifié avec succès contre le Coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la COVID-19. Dans ce contexte, les mesures de prévention restent de mise [4]. La tuberculose (TB) est déjà une pandémie sans précédent dans le monde, avec une mortalité estimée à 10 millions de personnes chez les séronégatifs et à 0,25 million chez les séropositifs, soit une mortalité de 1,2 million en 2018 [5]. Le VIH et la tuberculose, qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière. La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les VIH-positifs. Elle est responsable de 13% environ des décès par sida dans le monde [6]. Nous rapportons 3 cas de coinfection tuberculose-COVID 19, dont l'un d'entre eux est, en plus de ces deux pathologies, infecté par le VIH. Ils sont tous de sexe masculin. Pour tous ces patients, il aura fallu l'administration du protocole thérapeutique national de la COVID 19 et du traitement antituberculeux pour que leur état de santé s'améliore progressivement. L'intérêt évident de cette série c'est d'attirer l'attention du praticien sur la nécessité de penser à la possible association de la COVID 19 et de la tuberculose/VIH, et au-delà penser à d'autres associations possibles.

Cas clinique**Observation médicale du premier patient**

Patient de 55 ans, ouvrier, avec antécédent de cure herniaire, référé du district sanitaire de Doutchi au Centre Hospitalier Régional (CHR) de Dosso pour COVID 19 dans un contexte de détresse respiratoire. Il est à noter que le patient était déjà mis sous le protocole national de la COVID 19 constitué essentiellement d'hydroxychloroquine 200 mg, d'azithromycine 500 mg et de vitamine C 1000 mg. La référence était justifiée par la non amélioration de la symptomatologie. A l'admission au service des urgences médicales, l'examen clinique révèle un état général altéré, un syndrome infectieux (toux chronique, fièvre long cours), un syndrome d'épanchement pleural liquidien gauche (diminution des vibrations vocales, matité, diminution du murmure vésiculaire). La ponction pleurale d'abord évacuatrice, puis à visée diagnostique révèle un liquide trouble. Un bilan a

été demandé, une NFS qui a objectivé des globules blancs à $3600/\text{mm}^3$, l'hémoglobine à 10,5g/dl, les plaquettes à $178000/\text{mm}^3$; la glycémie à 0.83g/l; l'urémie à 0.27 g/l; la créatininémie à 5.5 mg/l; la TGO à 27 UI/L; la TGP à 5 UI/L; un rivalta du liquide pleural positif; un examen cyto bactériologique du liquide pleural a objectivé une hyperlymphocytose; la VS à 120 mm à la première heure; la sérologie VIH négative; un GeneXpert MTB/RIF réalisé à partir du liquide pleural était revenu positif et sensible à la rifampicine; La radiographie thoracique de face révèle une opacité dense homogène de la base pulmonaire gauche. Le diagnostic de pleurésie tuberculeuse était posé sur la base d'arguments cliniques : une symptomatologie respiratoire chronique dans un contexte fébrile, la positivité du GeneXpert MTB/RIF. Le patient était immédiatement mis sous antituberculeux selon le protocole national de lutte contre la tuberculose au Niger : la rifampicine (R), l'isoniazide (H), la pyrazinamide (Z) et l'éthambutol (E) étaient utilisés les deux premiers mois puis la rifampicine et l'isoniazide pour les quatre mois suivants (2 RHZE + 4 RH). Il commence avec la phase initiale intensive (2RHZE) en raison de 4 comprimés le matin 45 minutes à 1 heure de temps avant le petit déjeuner. L'évolution était marquée par l'amélioration progressive de l'état du patient : l'apyrexie, l'amendement de la toux et de dyspnée... avec la négativation du test COVID 19 au bout du troisième test. Le patient était sorti après de 43 jours d'hospitalisation.

Observation médicale du deuxième patient

Patient de 18 ans, orpailleur, sans antécédent pathologique particulier référé du district sanitaire de Tibiri-Doutchi au CHR de Dosso pour COVID 19 forme sévère. Le début de la symptomatologie remonterait à il y'a environ deux semaines par une toux productive et une fièvre vespéro-nocturne, le tout suivi de dyspnée, d'anorexie et de myalgie. Devant cette symptomatologie une pneumopathie à germe banal était traitée, mais le résultat était loin d'être satisfaisant. Comme le contexte de la COVID 19 s'y prête, une RT-PCR SARS-COV2 était demandé et le résultat était revenu positif. Le protocole national de prise en charge de la COVID 19 était institué, et malgré ce traitement bien conduit la symptomatologie respiratoire persistait justifiant ainsi la référence vers le Centre Hospitalier Régional de Dosso pour meilleure prise en charge. L'examen clinique révèle des signes d'imprégnation tuberculique (asthénie, amaigrissement, anorexie), un syndrome de condensation pulmonaire bilatérale (râles crépitants, diminution de murmure vésiculaire) et un syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse, vertige). Le bilan paraclinique demandé : leucocyte à $7800/\text{mm}^3$; une anémie à 8.4 g/dl microcytaire

hypochrome ; l'urémie à 0.28 g/l ; la créatininémie à 6 mg/l ; la VS à 96 mm à la première heure ; la TGO à 23 UI/L ; la TGP à 24 UI/L ; la persistance de la symptomatologie et la chronicité justifiait la demande de la bascilloscopie qui était positive et de la sérologie VIH qui était également positive au VIH1. Sur la base des arguments cliniques et paracliniques (bascilloscopie positive, sérologie VIH positive), et la persistance de la symptomatologie respiratoire dans un contexte fébrile ; le diagnostic de tuberculose pulmonaire à bactériologie positive associé à une infection au VIH était retenu, et le malade était mis sous antituberculeux suivant toujours le protocole national de lutte contre la tuberculose : 2 RHZE + 4 RH. Il a débuté avec 3 comprimés de la combinaison RHZE, traitement qui se poursuivra pendant 2 mois.

L'évolution était favorable marquée par l'apyrexie et l'amélioration de la symptomatologie respiratoire et le test COVID 19 était revenu négatif au premier test. Il est sorti au bout de 16 jours d'hospitalisation sous traitement antituberculeux et un rendez-vous pour sa mise prochaine sous anti rétroviraux (ARV).

Observation médicale du troisième patient

Patient de 39 ans, cultivateur, sans antécédent pathologique notable, référé du Centre de Santé Intégré (CSI) d'Aholé pour toux sèche, douleur thoracique, dyspnée. Le début de la maladie remonterait à il y a environ 3 semaines par une symptomatologie respiratoire fébrile, pour laquelle le patient a bénéficié au niveau du CSI d'un traitement à base d'amoxicilline et d'érythromycine. Devant la persistance de la symptomatologie, une référence médicale était décidée justifiée par une insuffisance du plateau technique. A l'admission, aux urgences du CHR, le patient présentait un état général altéré, les conjonctives et les muqueuses normalement colorées, la tension artérielle à 110/70 mm Hg, le pouls à 110 battements par minute, la fréquence respiratoire à 33 cycles par minute, la saturation en oxygène à 80 pour cent. L'examen physique note à droite un bombement de l'hémithorax, une diminution des vibrations vocales, une matité et enfin une diminution du murmure vésiculaire. La ponction pleurale exploratrice objectivait un liquide franchement purulent. Les mesures de réanimation étaient mises en route, une fois stabilisé le malade était hospitalisé en médecine pour la continuité de la prise en charge. Le bilan paraclinique réalisé était constitué d'une NFS avec des globules blancs à $10600/\text{mm}^3$, l'hémoglobine 10,9 g/dl, les plaquettes à $227000/\text{mm}^3$; d'une VS à 70 mm à la première heure ; d'une sérologie VIH négative, d'un GeneXpert MTB/RIF du liquide pleural positif et sensible à la rifampicine, d'une radiographie pulmonaire de face qui a objectivé une opacité

dense homogène du poumon droit. (Figure 1). Le patient a bénéficié d'un drainage thoracique (Figure 2) et la mise en route d'un traitement antituberculeux. Malgré tout cela la symptomatologie respiratoire persistait, un test COVID 19 était fait et était revenu positif. Le malade est alors mis sous protocole COVID 19 et est sorti avec un état de santé amélioré et stable après 34 jours d'hospitalisation



Figure 1 Pleurésie de moyenne abondance



Figure 2 les poumons après drainage

Discussion

Parmi les 29 patients hospitalisés pour COVID 19, au sein du Centre Hospitalier Régional (CHR) de Dosso, 3 étaient atteints de tuberculose. On note une fréquence intrahospitalière de 10,34 %. Ceci pourrait s'expliquer du fait que notre pays se classe dans la zone d'endémie tuberculeuse. La tuberculose, maladie transmissible, cause importante de mauvaise santé, occupait la première place en terme de mortalité infectieuse, devant le VIH/sida avant d'être supplantée par la COVID 19

[7,8]. La tuberculose et la COVID 19 affectent principalement les poumons. Ces deux pathologies peuvent présenter des signes cliniques communs [9]. C'est ce qui justifie d'ailleurs le diagnostic tardif de l'une ou l'autre de ces deux pathologies. Les co-infections de la tuberculose avec les épidémies antérieures de coronavirus comme le SRAS et le MERS-CoV ont constitué une menace majeure pour la propagation de la maladie. Le dépistage adéquat de la tuberculose, l'isolement des patients, le suivi à distance des symptômes des patients suspects pendant la pandémie actuelle doivent être de mise [10]. Quelques études ont rapporté la coexistence de la COVID 19 et de la tuberculose de par le monde en général et en Afrique en particulier. La plupart des cas concernait la COVID 19 et la tuberculose pulmonaire sensible à la rifampicine. Un cas de tuberculose multirésistante associée à la COVID 19 a été rapporté au Sénégal chez un patient aux antécédents de tuberculose sensible, mal traitée [5,8,9,11,12]. Au Niger, une seule étude a rapporté la coinfection tuberculose-COVID 19 à propos de deux cas à l'Hôpital National de Zinder (HNZ) [6]. Ainsi nous rapportons à Dosso la deuxième étude faisant cas de coinfection tuberculose-COVID 19. La plupart d'études rapportant cette coinfection concernait l'association tuberculose pulmonaire-COVID 19. En plus de cela, nous rapportons aussi deux cas d'association de tuberculose extrapulmonaire, notamment pleurale, et COVID 19. A Marrakech au Maroc, au CHU Mohamed VI, il a été rapporté 3 cas de coinfection tuberculose-COVID 19 dont un cas de pleurésie tuberculeuse [13]. Il est important de noter que, en dehors d'autres étiologies évidentes, la pleurésie peut être liée à la COVID 19, c'est des cas rares rapportés dans la littérature. Dans ces genres de situation, les examens bactériologiques étaient négatifs, avec des cultures négatives pour les bactéries, les champignons et les mycobactéries [14-16]. La sérologie VIH était positive pour un seul patient, il présente alors la triple coinfection COVID 19, tuberculose et VIH. L'étude marocaine a aussi rapporté un cas de triple coinfection parmi les trois cas rapportés [13]. Par ailleurs des études ont rapportés des cas de coinfection COVID 19-VIH et l'une d'elle a objectivé que les personnes vivant avec le VIH ont présenté de moins bons résultats liés à la COVID (principalement, des taux plus élevés de tableaux graves nécessitant une hospitalisation) comparativement aux personnes sans VIH [17]. Une autre étude a objectivé que Les personnes vivant avec le VIH de race noire semblent présenter un risque sensiblement accru de maladie grave [18]. Ceci est justifiable à travers notre étude car le malade compte tenu de son tableau clinique qui ne s'est pas amélioré malgré le traitement institué, une référence a été faite pour une meilleure prise en charge. Au plan biologique, tous les patients ont

présenté une anémie, une vitesse de sédimentation accélérée, une protéine C-réactive qualitative positive. Ceci se retrouve d'ailleurs presque chez la plupart des patients atteints de COVID 19 hospitalisés au niveau du CHR de Dosso. La positivité de la protéine C-réactive était aussi retrouvée dans une étude faite à Zinder au Niger [9]. La prise en charge de la COVID 19, selon le protocole national au Niger, fait essentiellement appel à l'hydroxychloroquine 200 mg fois 3 par jour pendant 10 jours, à l'azithromycine 500 mg, 1g le premier jour puis 500 mg/j de J2 à J3. Quant au traitement antituberculeux il est basé sur le traitement antituberculeux standard [3,9]. Aucun effet indésirable et aucune interaction médicamenteuse n'a été rapporté.

La durée d'hospitalisation pour les trois patients était de 16 ; 34 et 43 jours. Deux de nos patients avaient une durée d'hospitalisation dépassant largement celle des deux études, de Mahamadou Douchi et al. à Zinder (20 et 22 jours) et de Tadolini M. et al. dans certains pays d'Europe et d'Amérique, dans le cadre d'une étude multicentrique (8-27jours) [9,19]. Le triple fardeau que constitue la COVID-19, la tuberculose et le VIH est l'un des principaux défis sanitaires mondiaux du XXI^e siècle. Dans les pays à forte charge de morbidité due au VIH et à la tuberculose, la propagation du COVID-19 parmi les personnes vivant avec le VIH est une préoccupation bien fondée. Il est important de bien comprendre les pandémies de VIH/TB et de COVID-19 car ces trois maladies interagissent [20].

Conclusion

La Covid-19, causée par le SRAS-CoV-2, née en Chine en décembre 2019, avait pris un caractère pandémique très rapidement. La symptomatologie est polymorphe, mais les signes respiratoires ne sont pas spécifiques et peuvent faire évoquer plusieurs autres diagnostics. Dans notre contexte il était question d'association des deux pathologies dont la symptomatologie était essentiellement respiratoire. Ne pas songer à la possible association de la COVID 19 et de la tuberculose était à la base de l'absence d'amélioration rapide de la symptomatologie, prolongeant du coup la durée d'hospitalisation de ces patients. En outre, la tuberculose et le VIH constitue une association mortelle et est très fréquente. C'est la raison pour laquelle la présence de l'une des pathologies entraîne systématiquement la recherche de l'autre.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la réalisation de ce travail. Tous ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

[1] Kashongwe IM, Lepira FB, Situakibanza HN, Makulo JR, Sumaili EK, Kayembe JMN. Manifestations cliniques de l'infection à

- Coronavirus SARS-Cov-2 (COVID-19). *Ann. Afr. Med.*, 2020 ;13 (3) : 3685-3693.
- [2] Tondouangu DK, Nsitwavidila CM, Mangalaboyi J. Pneumonie à l'infection à Coronavirus (COVID-19) : défis, opportunités et quelles solutions à envisager en Afrique subsaharienne ? *Ann. Afr. Med.*, 2020 ;13 (3) : 3694-3701.
- [3] Ministère de la santé publique, République du Niger, directives nationales de prise en charge des cas de maladie à coronavirus (covid-19), 7p.
- [4] Mesia GK, Trésor Bodjick TMM, Tona GL. Vaccins et traitements de la pandémie à Coronavirus SARS-CoV-2 : évidences scientifiques, dangers et essais cliniques, *Ann. Afr. Med.*, 2020 ;13 (3) : 3713-3717.
- [5] Singh A, Gupta A, Das K. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 and tuberculosis coinfection : Double trouble. *Indian J Med Spec* 2020 ;11 :164-8.
- [6] Organisation mondiale de la santé, Co-infection tuberculose/VIH, accessed Mai 8 2021.
- [7] Organisation mondiale de la santé (2019) Rapport sur la tuberculose dans le monde 2019, Genève. Accessed Mai 7 2021.
- [8] Mbarga EE, Mbaye FBR, Diallo AD, Thiam K, Niang A, Cissé MF. Co-infection Tuberculose Multirésistante et Covid 19 : A propos d'un cas au Sénégal. *RAFMI* 2020 ; 7 (2) : 41-45
- [9] Doutchi M, Garba A, Maman Laminou I, Issa AK, Abdoul-Aziz AB, Hamidou I et al. Co-Infection COVID-19 et Tuberculose : à propos de deux Cas à l'Hôpital National de Zinder-Niger. *Health Sci. Dis*, 2021 ; 22 (2) : 92-96.
- [10] Bandyopadhyay A, Palepu S, Bandyopadhyay K, Handu S. COVID-19 and tuberculosis co-infection : a neglected paradigm. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020 ;90(3) :32885625.
- [11] Khurana AK, Aggarwal D. The (in)significance of TB and COVID-19 co-infection. *Eur Respir J* 2020 ; 56 : 2002105.
- [12] Luciani M, Bentivegna E, Spuntarelli V, Lamberti PA, Guerritore L, Chiappino D. et al. Coinfection of Tuberculosis Pneumonia and COVID-19 in a Patient Vaccinated with Bacille Calmette-Guérin (BCG) : Case Report. *SN Compr. Clin. Med.* (2020) 2 :2419–22
- [13] Aazri L., Ijim M., Ait Batahar S., Amro L. Co-infection tuberculose et COVID-19 : à propos de 3 cas rares. <https://doi.org/10.1016/j.rmra.2020.11.299>
- [14] M. Underner, G. Peiffer, J. Perriot et al., COVID-19 et épanchements pleuraux, *Rev Mal Respir*, <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2021.01.007>
- [15] Hussein M, Haq IU, Hameed M, Thomas M, Elarabi A, Allingawi M, Al-Bozom I. Pleural effusion as an isolated finding in COVID-19 infection. *Respir Med Case Rep*. 2020;31:101269.
- [16] Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, Li C. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol* 2020 ;55 :327—31.
- [17] Tesoriero JM, Swain CE, Pierce JL, Zamboni L, Wu M, Holtgrave DR, Gonzalez CJ, COVID-19 Outcomes Among Persons Living With or Without Diagnosed HIV Infection in New York State. *JAMA Network Open*. 2021 ;4(2) : e2037069.
- [18] Childs K, Post FA, Norcross C, Ottaway Z, Hamlyn E, Quinn K, Juniper T, Taylor C. Hospitalized Patients With COVID-19 and Human Immunodeficiency Virus : A Case Series. *Clin Infect Dis*. 2020 ;71(8) :2021-2022.
- [19] Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection : first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. 2020 ;56(1) :2001398.
- [20] Tamuzi JL, Ayele BT, Shumba CS, Adetokunboh OO, Uwimana-Nicol J, Haile ZT et al. Implications of COVID-19 in high burden countries for HIV/TB : A systematic review of evidence. *BMC Infect Dis*. 2020 ;20(1) :744.