



**USAID**  
FROM THE AMERICAN PEOPLE

Africa's Health  
in 2010 

# Nutrition et tuberculose

Revue de littérature et considérations pour  
les programmes de lutte contre la tuberculose



**Juillet 2010**

Cette publication a été produite pour examen par l'Agence des États-Unis pour le développement international. Il a été préparé par Santé pour l'Afrique en 2010 du projet, géré par l'AED.

Crédits photographiques: Couverture, droit—© 2006 Otushabire Tibyangye, l'autorisation de Photoshare.  
Couverture, de gauche—Carolyn Watson.

## **Nutrition et tuberculose: Revue de littérature et considérations pour les programmes de lutte contre la tuberculose**

Cette publication a été produite pour examen par l'Agence des États-Unis pour le développement international. Elle a été préparée par le Dr Peggy Papathakis, California Polytechnic State University, San Luis Obispo et le Dr Ellen Piwoz, Academy for Educational Development.

Cette publication est rendue possible grâce au soutien généreux du peuple américain à travers l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID) aux termes du Contrat n ° C-RLA-00-05-00065-00, géré par l'Academy for Educational Development (AED). Le contenu est la responsabilité du projet Santé de l'Afrique en 2010 de l'AED et ne reflète pas nécessairement les opinions de l'USAID ou du Gouvernement des États-Unis.



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	
<b>Acronymes</b>	
<b>Résumé</b>	<b>1</b>
<b>Introduction</b>	<b>5</b>
La tuberculose	5
L'épidémiologie	5
La physiopathologie	6
La présentation clinique	6
Le traitement	7
La tuberculose chez les enfants	9
<b>II. La co-infection VIH-TB</b>	<b>10</b>
L'épidémiologie	10
Le contexte clinique	10
La co-infection au VIH-TB chez les enfants	11
L'insécurité alimentaire, la pauvreté et la vulnérabilité au VIH et à la tuberculose	11
<b>III. La malnutrition généralisée, l'immunité et la tuberculose</b>	<b>15</b>
La malnutrition et l'immunité	15
La malnutrition et la tuberculose	15
Effet de la tuberculose sur l'état nutritionnel	16
Effet de l'état nutritionnel sur la tuberculose	17
Modifications de l'état nutritionnel au cours du traitement	17
L'état nutritionnel et la rechute de la tuberculose	19
Le taux d'albumine sérique et la tuberculose	19
La malnutrition et la co-infection au VIH-TB chez les adultes	19
La malnutrition et la co-infection au VIH-TB chez les enfants	21
Résumé sur la malnutrition généralisée et la TB	22
<b>IV. Les oligo-éléments et la tuberculose</b>	<b>23</b>
Les antioxydants	23
Les études sur le statut en micronutriments et la tuberculose	24
La vitamine A	25
La vitamine C	26
La pyridoxine	27
La vitamine D	28
Les oligo-éléments	28
Fer et anémie	29
Effet de la supplémentation en micronutriments	29
Résumé sur les oligo-éléments et la TB	31
<b>V. Expériences et recommandations - intégrer la nutrition dans les programmes de lutte antituberculeuse</b>	<b>32</b>
Expérience dans la provision d'aide alimentaire aux patients tuberculeux	32
Le programme alimentaire mondial	33
Le coût du soutien alimentaire	33
Halte à la TB/Banque mondiale	33
C-SAFE	35
Les considérations techniques pour la provision d'aide alimentaire dans programmes de lutte antituberculeuse	36

Évaluation de l'impact de l'aide alimentaire	38
Priorités de recherche	39
<b>Conclusion</b>	<b>41</b>
<b>Annexes</b>	<b>42</b>
<b>Références</b>	<b>48</b>

# REMERCIEMENTS

Nous voudrions remercier chaleureusement les personnes suivantes pour leur examen technique et leurs commentaires sur les versions antérieures de ce document. Sans leurs contributions, ce travail n'aurait pas pu être achevé.

## **Le Projet Santé de l'Afrique en 2010**

Doyin Oluwole  
Duale Sambe  
Justin Opoku  
Winston Allen  
Stephen Musau  
Silvio Waisbord

## **L'USAID**

Connie Davis  
Tim Quick  
Hope Sukin  
Christy Hanson

## **L'UNICEF**

Anirban Chatterjee

## **L'Organisation mondiale de la santé**

Le Département Halte à la tuberculose de l'OMS, Genève  
Peter Eriki (Nigeria)  
Dermot Maher

## **Le Programme alimentaire mondial**

Anne Strauss  
Yago Fanny-Wienne (Burkina Faso)

## **L'Organisation africaine de la Santé de l'Ouest**

Ismail Thiam

## **D'autres critiques**

Jérémie Chakaya (programme sur la tuberculose, Kenya)  
Henrik Friis (Département de Nutrition, Université de Copenhague)  
Saskia den Boon (Fondation tuberculose KNCV)  
Renata Seidel (Academy for Educational Development)

# ACRONYMES

<b>AED</b>	-----	Académie pour le développement de l'éducation
<b>ARV</b>	-----	Antirétroviraux
<b>BCG</b>	-----	Bacille Calmette-Guérin
<b>IMC</b>	-----	Indice de masse corporelle
<b>CDC</b>	-----	Centre de contrôle des maladies et prévention
<b>C-SAFE</b>	-----	Consortium pour la sécurité alimentaire d'urgence en Afrique australe
<b>TDOC</b>	-----	Traitement directement observé de courte durée
<b>INH</b>	-----	Isoniazide
<b>MDR</b>	-----	Multirésistants aux médicaments
<b>CMSB</b>	-----	Circonférence mi-supérieure du bras
<b>PLP</b>	-----	Phosphate de pyridoxal
<b>ERO</b>	-----	Espèces réactives à l'oxygène
<b>TB</b>	-----	La tuberculose
<b>USAID</b>	-----	Agence américaine pour le développement international
<b>PPA</b>	-----	Poids pour âge
<b>WFP</b>	-----	Programme alimentaire mondial
<b>OMS</b>	-----	Organisation mondiale de la santé
<b>URM</b>	-----	Ultrarésistants aux médicaments

## RÉSUMÉ

En Afrique, la tuberculose (TB) est la cause la plus fréquente de mort d'une maladie infectieuse curable. Les conséquences nutritionnelles de la tuberculose active sont bien reconnues par les cliniciens, mais très peu est connu sur la prise en charge nutritionnelle efficace, encore moins sur les interactions entre le traitement de la tuberculose et le statut nutritionnel. Le but de cet article est d'examiner la littérature scientifique sur le rôle de la nutrition dans la maladie, de résumer les principales conclusions et les manquements dans les connaissances, et d'enquêter sur l'expérience des programmes connexes. L'audience cible de cet examen est les gestionnaires de programmes nutritionnels en Afrique et les conseillers techniques dans les programmes de lutte antituberculeuse.

Sur la base des informations résumées dans le présent rapport, il est clair que la tuberculose affecte l'état nutritionnel. De nombreux patients atteints de tuberculose active présentent des pertes de poids importantes et certains exhibent des signes de carences en vitamines et en minéraux. L'état nutritionnel des personnes vivant avec une co-infection VIH/TB est encore pire. Toutefois, les exemples de meilleures pratiques de prise en charge nutritionnelle sont très limités. Le document se termine par les solutions proposées pour répondre aux besoins nutritionnels des patients atteints de tuberculose active, sur la base des principes nutritionnels et de l'expérience. Les priorités de recherche pour fournir le type de preuves nécessaires pour traduire ces propositions en recommandations fondées plus fermes sont également répertoriées.

### **La malnutrition généralisée et la tuberculose**

La relation entre la tuberculose et la malnutrition est connue depuis longtemps. La

tuberculose cause la malnutrition et la malnutrition affaiblit l'immunité, ce qui en conséquent augmente la probabilité que la tuberculose latente se développe en une maladie active. Malheureusement, peu d'études ont été faites pour examiner la relation entre la nutrition et l'incidence de la tuberculose ou sa gravité. Il est très difficile de déterminer avec précision ce que l'état nutritionnel des personnes atteintes de tuberculose active était avant l'apparition de la maladie, ce qui rend impossible de déterminer si la malnutrition a contribué à la progression de la maladie ou si la tuberculose active a causé la malnutrition. Plusieurs études indiquent que les patients atteints de tuberculose active sont plus susceptibles de maigrir ou d'avoir un indice de masse corporelle bas ( $IMC = kg/m^2$ ) que les témoins en bonne santé et que la cachexie est associée à une mortalité élevée chez les patients tuberculeux.

La tuberculose touche le métabolisme des protéines et l'état nutritionnel par le biais de mécanismes multiples. Avec les traitements médicamenteux anti-tuberculeux, l'état nutritionnel s'améliore généralement. Cela peut être dû à diverses raisons, notamment l'amélioration de l'appétit et la consommation de nourriture, la réduction des exigences en énergie et éléments nutritifs, et l'amélioration de l'efficacité métabolique. Cependant, la plupart des améliorations sont limitées à l'augmentation de la masse grasse avec peu d'effets sur les tissus musculaires. Les données indiquent que l'apport nutritionnel adéquat pendant les soins contre la tuberculose et la récupération sont nécessaires afin de rétablir pleinement l'état nutritionnel pendant et après le traitement et la guérison microbienne. Il y a peu d'études publiées sur la durée optimale et l'efficacité du soutien nutritionnel pendant et après le traitement de la tuberculose.

Le VIH est l'un des facteurs importants qui contribuent le plus à l'augmentation des cas de tuberculose active en Afrique sub-saharienne. L'infection par le VIH augmente le risque de progression rapide de la tuberculose. La co-infection avec le VIH et la tuberculose pose des pressions métaboliques, physiques, et nutritionnelles, engendrant des dépenses énergétiques supplémentaires, une malabsorption et une carence en micronutriments. Il est prouvé que les adultes et les enfants co-infectés par le VIH et la tuberculose sont les plus à risque de malnutrition, de résultats de traitements insignifiants, et de mort. Les efforts visant à prévenir, gérer et traiter le VIH et la tuberculose ont été largement séparés, en dépit du chevauchement épidémiologique. Une amélioration continue de la collaboration entre les programmes de TB et de VIH/SIDA est nécessaire afin de contrôler plus efficacement la tuberculose chez les personnes atteintes de VIH et afin de réaliser des gains significatifs en santé publique.

### **Les oligo-éléments et la tuberculose**

La consommation réduite de micronutriments, et particulièrement celle de vitamines et de minéraux tels que les vitamines A, E et C, le zinc et le sélénium, ont été associées à une réponse immunitaire altérée. Il y a des preuves qu'au moment du diagnostic, les patients atteints de tuberculose active présentent des concentrations sanguines faibles en plusieurs oligo-éléments, y compris le rétinol, les vitamines C et E, l'hémoglobine, le zinc, le fer et le sélénium par rapport aux témoins sains, en partie due à la réponse du système immunitaire face à l'infection. L'anémie est souvent constatée chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire et semble être plus fréquente chez les co-infectés par la tuberculose et le VIH. Les données sur l'impact de la supplémentation en micronutriments sur la tuberculose sont limitées. Des études suggèrent toutefois que la supplémentation quotidienne peut avoir un avantage supplémentaire parmi ceux qui

présentent des déficiences, en particulier au cours des premiers mois de traitement anti-TB. Des recherches supplémentaires sont justifiées par l'impact des suppléments de micronutriments multiples sur les conséquences de la tuberculose dans les milieux où les régimes alimentaires principalement à base de céréales locaux sont peu susceptibles de fournir la teneur en micronutriments adéquate en raison de la faible biodisponibilité et de la haute teneur en fibres.

### **Expérience du programme**

Certains programmes de lutte antituberculeuse ont fourni de la nourriture aux patients tuberculeux et aux agents de santé comme moyen d'améliorer les performances de chacun. Une aide alimentaire est un moyen potentiellement influent pour augmenter l'adhésion au traitement de la tuberculose, en réduisant les coûts de traitement pour les patients, et pour améliorer l'état nutritionnel. L'aide alimentaire peut influencer sur la détection précoce des cas (encourager les patients à venir pour le diagnostic et le traitement plus tôt dans l'évolution de la maladie), et de promouvoir la réalisation du cours complet du traitement. Les deux sont importants pour réduire la transmission de la tuberculose. Bien que la plupart des preuves sur l'impact de l'aide alimentaire sur l'état nutritionnel des patients tuberculeux, sur la qualité de vie, sur l'adhésion au traitement, et sur le résultat sont anecdotiques, il y a lieu de croire que ce soutien aura des retombées directes sur les adultes et les enfants infectés par la tuberculose à la fois pendant et suivant un traitement médicamenteux. Cependant, le coût des programmes de soutien alimentaire peut être considérable. D'autres interventions à faible coût tels que l'évaluation nutritionnelle périodique et les conseils sur l'alimentation, et la prise en charge nutritionnelle des symptômes et des effets secondaires des médicaments, peuvent aider les patients atteints de tuberculose à maintenir ou à augmenter leur consommation de nourriture et à se conformer aux

médicaments antituberculeux. Mais encore une fois, les données de programme et/ou de recherches sont limitées.

#### **Les priorités de recherche**

De nombreux domaines exigent une enquête plus approfondie afin d'améliorer notre compréhension et notre gestion de la malnutrition chez les patients atteints de tuberculose et ceux co-infectés par le VIH et la TB. Les études sur les approches les plus efficaces pour le traitement de la malnutrition et l'amélioration de l'état nutritionnel

global et la masse musculaire des patients adultes et enfants atteints de tuberculose et ceux co-infectés par la tuberculose et le VIH sont une priorité, pendant et après le traitement de la tuberculose- en tenant compte des régimes alimentaires locaux et des disponibilités alimentaires. Des modèles de succès divers pour l'intégration des programmes de supports nutritionnels dans les programmes de lutte antituberculeuse et tuberculose/VIH, et des données sur le rapport coût-efficacité de l'aide nutritionnelle intégrée sont également nécessaires.



# Introduction

Le but de cet article est d'examiner la littérature scientifique portant sur le rôle de la nutrition sur la tuberculose (TB), de résumer les principales constatations et les manquements de connaissances, et d'étudier l'expérience des programmes connexes. Cet examen est destiné à guider les nutritionnistes et autres personnes travaillant dans les programmes de lutte contre la tuberculose, dans le but d'améliorer la prise en charge nutritionnelle des personnes atteintes de tuberculose active. Il est important de mettre l'accent sur la nutrition là où les programmes de lutte anti-tuberculose augmentent pour maximiser le diagnostic et le traitement de la TB.

Des études incluses dans cette revue ont été identifiées grâce à une stratégie de recherche Medline, en utilisant les mots de recherche tuberculose et nutrition, tuberculose et VIH, la tuberculose et l'amaigrissement ou la perte de poids, et la tuberculose et les vitamines, les minéraux, ou les oligo-éléments. Des recherches supplémentaires incluent la tuberculose et le poids ou la composition corporelle et la tuberculose et les protéines. Les résumés de plus de 2000 citations ont été examinés, en mettant l'accent sur les études publiées réalisées en Afrique et à d'autres endroits où la malnutrition est endémique. En outre, des recherches sur les sites internet de gouvernements et d'organismes internationaux, tels que l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le Programme alimentaire mondial, et les Centres de contrôle des maladies et la prévention (CDC) ont été effectuées pour trouver des informations sur les recommandations et les programmes nutritionnels.

## 1. La tuberculose

La tuberculose est l'une des dix premières causes de maladie, de décès et d'invalidité

dans le monde et elle est la principale cause de décès d'une maladie infectieuse curable.<sup>4,5</sup> Il est estimé qu'environ un tiers de la population mondiale est infectée par le *Mycobacterium tuberculosis* (ci-après dénommée la tuberculose latente), avec 8,8 millions nouveaux cas au cours de la seule année 2005.<sup>6,9</sup> Considérant les tendances actuelles, le nombre annuel de nouveaux cas de tuberculose active devrait augmenter de 9-10 millions en l'an 2010.<sup>4</sup> La tuberculose à frottis positif, la forme la plus infectieuse de la maladie, représente environ 46% des nouveaux cas.<sup>6,8</sup> Il est prévu qu'à travers le monde, environ 10% des personnes atteintes de tuberculose latente vont développer une tuberculose active.<sup>6,9</sup>

## L'épidémiologie

Plus de 80% des patients atteints de tuberculose vivent en Asie et en Afrique subsaharienne, considérés par l'OMS comme « pays les plus touchés ». L'Afrique subsaharienne a la plus forte incidence de la maladie.<sup>6,9,10</sup> L'Inde, la Chine, l'Indonésie, le Bangladesh, et le Pakistan, ensemble, représentent plus de la moitié de l'estimation globale de cas de tuberculose active, comme le montrent les **figures 1-3**.<sup>6,11</sup> Les augmentations de populations en Asie du Sud et en Afrique centrale représenteront à elles seules environ 75% des nouveaux cas de tuberculose active dans les dix prochaines années.<sup>4</sup> Pour la plupart, les cas de tuberculose active ont diminué de façon constante en Europe occidentale et centrale, en Amérique du Nord et en Amérique du Sud, et au Moyen-Orient, mais sont en augmentation en Afrique subsaharienne et dans l'ancienne Union soviétique.<sup>9,10</sup> Le VIH/SIDA est responsable de la plupart de l'augmentation récente en Afrique subsaharienne.<sup>6,8</sup> La co-infection avec le VIH augmente considérablement le risque que la tuberculose latente se développe en maladie active.

Environ 1,6 million de personnes sont mortes de tuberculose en 2005.<sup>6</sup> Les décès de la tuberculose active devraient augmenter à cinq millions de dollars par an d'ici 2050. Les principales raisons de cette augmentation du nombre de décès ont été suggérées:<sup>4,10</sup>

- L'accroissement des populations dans les pays où la tuberculose est très répandue
- L'augmentation de la pauvreté
- La propagation du VIH/SIDA
- Des systèmes de santé liés aux programmes de lutte antituberculeuse faibles
- Le financement incertain, et
- La résistance aux médicaments antituberculeux

La relation entre la pauvreté et la tuberculose active est bien établie aussi bien dans les pays développés que ceux en développement. La plupart des cas de tuberculose active (5-6 millions par an) se produisent au cours des années économiquement productives de la vie des gens (19-49 ans),<sup>11</sup> compromettant ainsi la capacité de gain. La pauvreté est également un facteur de risque sous-jacent à la tuberculose. D'autres facteurs incluent l'infection au VIH, le partage d'une maison avec quelqu'un qui a la tuberculose active, l'exposition à la fumée des cuisinières et aux cigarettes à usage domestique, un diabète mal contrôlé, une carence en vitamine D, une malnutrition, une chimiothérapie, et une altération de la fonction immunitaire.<sup>4,11,14-16</sup> Le VIH est actuellement l'unique plus grand facteur de risque pour le développement de la tuberculose active.

L'effondrement des infrastructures sanitaires dans les pays en crise économique ou les troubles civils renforcent le problème mondial de la tuberculose active.<sup>10,12</sup> Des programmes de lutte contre la tuberculose mal financés ou mal organisés ne peuvent pas permettre l'offre de traitement complet ce qui peut aboutir au développement d'une résistance aux médicaments. L'émergence de multi-résistantes (MDR) et ultrarésistantes (XDR) aux

médicaments de TB constitue une menace de santé publique majeure, en particulier dans les pays à forte prévalence du VIH.

### La physiopathologie

Le *Mycobacterium tuberculosis* chez une personne atteinte de tuberculose active se propage par des gouttelettes dispersées par la toux, les éternuements, le chant, ou le fait de parler. Ces particules sont très petites et peuvent rester en suspension pendant quelques minutes ou des heures.<sup>11</sup> L'infection se produit lorsque les gouttelettes sont inhalées et sont déposées dans les voies respiratoires. La bactérie est ensuite reprise par les macrophages, un type de globules blancs qui ingère la substance étrangère, à partir d'une chaîne de réactions ce qui se traduit par le confinement de l'infection ou le développement de la maladie active.<sup>11</sup> Un système immunitaire sain est très efficace pour contenir la tuberculose, mais il n'est pas capable de l'éradiquer.<sup>13</sup> Ceci parce que le bacille tuberculeux continue d'exister dans les macrophages.

Après être exposé à la tuberculose, les personnes en bonne santé développent une réponse immunitaire à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes T, les macrophages et les cytokines.<sup>13</sup> L'infection est généralement contrôlée et une maladie active ne se développe pas à moins que la fonction immunitaire ne soit affaiblie.<sup>11,14-16</sup> Des tests positifs de tuberculine cutanés indiquent qu'il y a eu exposition à la tuberculose et le corps a développé une immunité cellulaire contre la maladie.<sup>11</sup> La tuberculose active peut être causée par une infection récente, l'activation de la tuberculose latente, ou une rechute suite à un traitement antérieur.<sup>5,10</sup>

En plus des facteurs de risque mentionnés ci-dessus, il y a des preuves qui indiquent que les facteurs génétiques peuvent jouer un rôle dans la susceptibilité à l'infection et au développement de la tuberculose active contre la résistance à la maladie active.<sup>17</sup> Des

recherches en **Gambie** et en **Afrique du Sud** effectuées sur les familles comportant deux ou plusieurs frères et sœurs qui ont développé une tuberculose active ont permis de trouver deux régions chromosomiques Y associées à la susceptibilité à la tuberculose active, et l'autre sur le chromosome X. Cela peut expliquer en partie l'incidence plus élevée de la TB active chez les hommes.<sup>18</sup> La variété dans les génétiques et autres facteurs de risque associés au développement de la tuberculose active soulignent la relation complexe entre le système immunitaire hôte et le bacille de la tuberculose dans la détermination du résultat de l'infection tuberculeuse.<sup>19</sup>

### **La présentation clinique**

#### *Diagnostic*

La bactériologie demeure la méthode recommandée pour le diagnostic de la tuberculose active, d'abord par la microscopie à frottis et puis les tests de culture.<sup>6,10</sup> Les cultures de la bactérie de la tuberculose sont chères et les résultats ne sont pas disponibles immédiatement.<sup>6,11</sup> Dans les pays où la culture n'est pas couramment disponible, les frottis d'expectorations sont les principaux outils de diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Il y a beaucoup de limites à s'appuyer sur des frottis de crachats pour diagnostiquer la tuberculose. Par exemple, les frottis de tuberculose détectent 65-80% des infections confirmées par les cultures dans les zones à faible prévalence du VIH. Les personnes séropositives avec des cultures de tuberculose confirmées sont généralement moins susceptibles d'avoir des tests de frottis positifs que ceux qui sont séronégatifs, en particulier pendant les derniers stades de la maladie du VIH.<sup>20</sup>

#### *La Tuberculose active*

La bactérie de la tuberculose peut se développer dans presque n'importe quel organe mais l'infection survient le plus souvent du milieu à la partie inférieure du poumon. Les symptômes de la tuberculose active comprennent une toux persistante, une fièvre, des sueurs nocturnes, une perte de poids,

l'essoufflement, les crachats tachés de sang, et les douleurs thoraciques.<sup>11</sup>

La tuberculose extra-pulmonaire est observée chez environ 20% des personnes séronégatives. Elle est plus fréquente chez les individus séropositifs, les femmes et les jeunes enfants. Les formes sévères de tuberculose extra-pulmonaire comprennent la tuberculose du système nerveux et la tuberculose abdominale.<sup>11</sup>

À l'époque où il n'y avait pas de traitement efficace contre la tuberculose (et aussi l'avènement de l'épidémie de VIH), le taux de mortalité venant de la tuberculose était entre 17-29% pendant la première année du diagnostic, et jusqu'à 42-55% après cinq ans. Avec la thérapie anti-tuberculose, les décès dans les pays industrialisés ont diminué de façon spectaculaire faisant que les décès des suites d'une tuberculose active sont devenus un événement inhabituel.<sup>21</sup>

### **Le traitement**

Les objectifs du traitement de la tuberculose comprennent:

- Guérir la maladie active sans récurrence
- Prévenir la transmission
- Prévenir la résistance aux médicaments
- Améliorer le taux de survie

Une chimiothérapie standardisée de courte durée de 6-8 mois est utilisée dans les cas confirmés de tests de frottis positifs.<sup>6</sup> Le traitement par une combinaison de médicaments et une grande adhérence sont nécessaires pour la guérison. Le traitement se déroule généralement en deux phases. La phase initiale du traitement, au cours de laquelle les bacilles actifs et dormants sont tués en utilisant un traitement médicamenteux journalier, cela dure 2-3 mois et réduit ainsi la durée de l'infectiosité dans 80-90% des cas. Au moins trois voire quatre médicaments antibactériens, y compris l'isoniazide et la rifampicine, sont utilisés dans la phase

initiale. Deux médicaments sont généralement utilisés quotidiennement ou trois fois par semaine pendant la phase d'entretien qui dure 4-6 mois.<sup>11</sup>

Le traitement directement observé (DOTS ou traitement sous surveillance directe, de courte durée) est une approche importante pour s'assurer que tous les médicaments sont pris comme prescrits.<sup>10</sup>

Un observateur qualifié est présent lorsque le patient prend chaque dose de médicaments. Cette approche a fait ses preuves dans l'amélioration des taux d'achèvement du traitement médicamenteux, la réduction des multi-résistances aux médicaments, et la prévention des rechutes. Le DOTS est l'une des séries de mesures visant à promouvoir l'adhésion au traitement. La stratégie est de faire un examen microscopique du frottis des expectorations pour le diagnostic des patients infectés, l'utilisation d'un traitement médicamenteux à courte durée avec surveillance et soutien aux patients, un approvisionnement en médicaments sûrs accompagné d'un système de gestion, un système d'enregistrement et de déclaration, et un engagement politique.<sup>22,6</sup>

Le Plan mondial d'halte à la tuberculose a six composantes principales, y compris l'élargissement et l'amélioration de la stratégie DOTS de haute qualité, la lutte contre la co-infection VIH/TB et la multi-résistance aux médicaments, le renforcement des systèmes de santé engageant tout le corps médical, l'autonomisation des personnes atteintes de tuberculose et leurs communautés, et la promotion de la recherche.<sup>23</sup>

Au niveau mondial, la stratégie DOTS est l'approche standard, avec 187 pays appliquant la stratégie en 2005. Au total 26,5 millions de nouveaux cas et de rechutes ont été traités dans les programmes DOTS entre 1995 et 2005.<sup>6</sup> En moyenne, le taux de succès du traitement DOTS en 2004 était

de 77%, avec 74% de réussite dans la région de l'Afrique.<sup>6</sup>

### La tuberculose chez les enfants

Les enfants sont généralement infectés par la tuberculose à travers un membre de la famille au frottis positif ou par d'autres contacts étroits. Par conséquent, le moyen le plus efficace de prévenir la tuberculose infantile est l'identification précoce et le traitement approprié des cas infectieux.<sup>12</sup> Les enfants peuvent également être infectés par le lait de vache non traité contenant le *Mycobacterium bovis*.<sup>12</sup> Bien que les enfants puissent développer une tuberculose active à tout âge, l'infection est plus fréquente chez ceux âgés de un à quatre ans, le plus dû à une réponse immunitaire sous-développée.

En Afrique, on estime que 10% des nouveaux cas de tuberculose active sont constatés chez les enfants.<sup>5</sup> Cette estimation est susceptible d'être faible parce que de nombreux enfants malades ne sont pas emmenés aux centres de santé, et il y a une capacité limitée de diagnostic dans de nombreux centres de traitement.<sup>24</sup> Chez les enfants, la TB active touche souvent plus d'un organe. Les signes et les symptômes sont vagues, rendant le diagnostic difficile. (Voir l'**encadré 1**)

On estime que plus de 95% des enfants atteints de tuberculose active auraient un frottis négatif. Les études en milieu hospitalier ont permis de constater que la tuberculose extra-pulmonaire est aussi ou plus fréquente que la tuberculose pulmonaire et le diagnostic manqué est aussi commun que le sur-diagnostic.<sup>7,12</sup> Les enfants de moins de cinq ans courent un risque accru de méningite tuberculeuse, qui peut se manifester par des maux de tête, une fièvre et une altération de l'état mental.<sup>7</sup> La pauvreté est le facteur de risque le plus important de l'infection tuberculeuse chez les enfants. La pauvreté est associée à la fois à la nutrition pauvre et au surpeuplement

des ménages, résultant au contact étroit avec les cas infectieux.

La majorité des enfants atteints de tuberculose latente ne développent pas la tuberculose active. Les facteurs immuno-suppresseurs tels que l'infection au VIH, la rougeole et la malnutrition sont des facteurs de risque pour le développement de la maladie active.<sup>12</sup> Le risque de tuberculose active est cinq fois plus élevé chez les enfants vivant avec le VIH.<sup>7</sup> La progression vers la maladie active est également influencée par l'âge. Si l'enfant est infecté au cours des deux premières années de

la vie, la maladie est plus susceptible de progresser que s'ils sont infectés entre l'âge de cinq à dix ans.

BCG, ou bacille de Calmette-Guérin, est un vaccin utilisé pour prévenir la méningite tuberculose de l'enfant et la maladie miliaire (Petits nodules ou lésions ressemblant à des grains de mils). L'OMS recommande l'usage du BCG néonatal en tant que moyen de prévention de la méningite tuberculeuse.<sup>25</sup> Cette vaccination n'empêche pas l'infection de la tuberculose, mais elle empêche la propagation de la bactérie aux emplacements extra-pulmonaires.<sup>7</sup>

<b>Encadré 1. Les symptômes de la tuberculose pulmonaire chez les enfants comparés aux adultes<sup>7</sup></b>		
<b>Caractéristique</b>	<b>Adultes</b>	<b>Enfants</b>
Symptômes	Toux, fièvre, douleur thoracique, une hémoptysie (crachats de sang), perte de poids	
Lésions	Apicale, lobes supérieurs des poumons le plus souvent touchés	Périphériques, souvent lobes moyen et inférieur du poumon
Cavitation *	Commun	Peu fréquent, vu pendant la petite enfance et l'adolescence
Diffusion (maladie extra-pulmonaire)	Rare	Commun
Infectiosité	Les patients ayant un frottis positif de tuberculose pulmonaire sont infectieux	Généralement non infectieux
* Des cavités se forment sur les tissus pulmonaires où la nécrose implique le mur d'une des voies respiratoires		

## II. La Co-infection VIH-TB

### L'Épidémiologie

Le VIH est responsable de l'augmentation des cas de tuberculose active en Afrique sub-saharienne et augmente le risque de progression rapide de la maladie.<sup>8,24</sup> Dans le monde, plus de 13 millions de personnes sont co-infectés par le VIH et la tuberculose, soit environ un tiers des 40 millions de personnes vivant actuellement avec le VIH. Environ 70% des personnes co-infectées vivent en Afrique sub-saharienne.<sup>9</sup>

L'incidence de la tuberculose active est plus de huit fois plus élevée chez les séropositifs que chez les séronégatifs en Afrique.<sup>9,26</sup> En Afrique, les pays avec le plus grand nombre d'adultes co-infectés sont l'Afrique du Sud (2 millions) et le Nigéria (0,9 million).<sup>8</sup> Entre 30-50% des personnes infectées par le VIH développent la tuberculose active, alors que jusqu'à 75% des personnes atteintes de tuberculose sont séropositives.<sup>21,27</sup>

Chez de nombreuses personnes infectées par le VIH, le développement de la tuberculose active est le premier signe du SIDA, la tuberculose active se produit souvent avec un décompte plus élevé de lymphocytes CD4 + qu'avec les autres maladies liées au VIH. La tuberculose est un puissant facteur dans la progression de la maladie.<sup>28,29</sup> Chacune des maladies accélère la progression de l'autre. La tuberculose active diminue souvent le nombre de lymphocytes CD4 +, le VIH augmente la répllication virale, et raccourcit la vie des personnes séropositives.<sup>30,21</sup> Elle est une cause majeure de décès chez les individus séropositifs.<sup>29</sup> Le taux de létalité de la tuberculose lié au VIH a été estimé à plus de 50% dans les pays en développement.<sup>8</sup>

L'infection par le VIH altère l'immunité créée par les cellules, ce qui augmente les risques d'infection par la tuberculose et la réactivation de la tuberculose latente chez les adultes et les enfants.<sup>31</sup> Lorsque

l'infection à la tuberculose se produit tôt au cours de la progression du VIH, avant que le système immunitaire ait été compromis, ces caractéristiques sont similaires à ceux des patients séronégatifs. Toutefois, lorsque la tuberculose se produit chez les personnes présentant un déficit immunitaire avancé, la majorité des patients (~ 70%) présentent une maladie pulmonaire atypique et environ 30% présentent une TB extra-pulmonaire (ou diffusée).<sup>31,32</sup>

### Le contexte clinique

#### Diagnostic

Bien que la plupart des patients séropositifs atteints de tuberculose pulmonaire ont un frottis positif, les frottis négatifs sont plus fréquents chez les co-infectés, ce qui rend difficile le diagnostic de la TB dans les zones aux laboratoires limités. Parmi ceux avec la maladie extra-pulmonaire, la maladie peut ne pas être diagnostiquée.<sup>31</sup> Chez les enfants, presque tous les cas de tuberculose pulmonaire ont une bacilloscopie négative et le diagnostic est fait en fonction de critères cliniques et radiologiques.

La TB à frottis négatif a un résultat pire que les frottis positifs chez les séropositifs, avec un taux de létalité d'environ 50% en Afrique.<sup>26</sup> La mortalité élevée associée à la co-infection et au frottis négatif est probablement due au diagnostic manqué et au retard dans l'initiation du traitement. La gestion d'autres possibles infections chez les patients co-infectés au TB/VIH est difficile dans de nombreuses régions à cause du manque de moyens pour faire un diagnostic précoce et le manque de médicaments appropriés.<sup>10</sup>

Le nombre de décès par tuberculose dans une population est un signe important de la gravité de l'impact du VIH.<sup>21</sup> Actuellement, moins de 10% des patients tuberculeux en Afrique sont testés pour le VIH. Les tests

de dépistage du VIH ne sont généralement pas disponibles dans les cliniques de tuberculose.<sup>26</sup> Toutefois, la plupart des pays ont récemment commencé à mettre en œuvre des programmes d'activités VIH/TB. Alors que 58% des pays africains ont adopté des politiques nationales visant à offrir le dépistage du VIH chez les patients atteints de tuberculose, seuls 17% suivent la progression du VIH chez les patients tuberculeux.<sup>10</sup> Il y a un besoin urgent d'améliorer l'échelle des activités collaboratives TB/VIH, y compris la coordination entre les programmes VIH et tuberculose en Afrique.

#### *Le Traitement*

La provision de médicaments antirétroviraux (ARV) peut réduire l'incidence de la tuberculose chez les personnes séropositives d'environ 70-80%. (Même si, l'incidence de la tuberculose dans ce groupe reste plus élevée chez les personnes séronégatives.)<sup>26,33</sup> La tuberculose est une infection opportuniste qui se produit à un niveau supérieur de la fonction immunitaire par rapport à la plupart des autres infections opportunistes. Ainsi, le potentiel d'un traitement ARV pour prévenir la tuberculose est plus élevé lorsque la thérapie ARV est commencée dans les premiers stades de la déficience immunitaire.<sup>26,33</sup>

Bien que la plupart des patients séropositifs atteints de tuberculose active répondent aux anti-tuberculeux, on peut penser que l'absorption du médicament peut être sous-optimale chez des patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, conduisant à une efficacité réduite du traitement.<sup>21</sup> Cependant, les preuves sont contradictoires et la taille de l'échantillon d'étude est petite (**encadré 2**). Il existe également des interactions entre certains médicaments antirétroviraux et la tuberculose, ceux-ci sont abordés dans les directives de traitement de l'OMS.<sup>26,34</sup>

#### **La co-infection au VIH-TB chez les enfants**

Le VIH est un facteur de risque majeur dans

la tuberculose chez les enfants. Les enfants peuvent contracter les deux infections à partir de leur mère. Les critères cliniques utilisés pour diagnostiquer la tuberculose active sont aussi les signes les plus fréquents et les symptômes associés à l'infection par le VIH (retard de croissance, toux chronique, la fièvre récurrente, l'adénopathie), rendant le diagnostic correct encore plus difficile.<sup>2</sup> L'OMS fournit des lignes directrices sur le diagnostic et le traitement des enfants atteints de tuberculose et de co-infection au VIH.<sup>39</sup> Il y a eu plusieurs études sur l'impact de la co-infection VIH/tuberculose sur la présentation clinique et les résultats du traitement des enfants en Afrique.<sup>2,40,41</sup> Ces études indiquent que la mortalité est plus élevée chez les personnes co-infectées au VIH/tuberculose, que cette mortalité a tendance à être plus élevée chez les plus jeunes enfants, que la plupart des décès sont survenus pendant le traitement de la tuberculose, et que la malnutrition était un facteur prédictif notoire de la mort.

#### **L'insécurité alimentaire, la pauvreté et la vulnérabilité au VIH et la tuberculose**

L'insécurité alimentaire et la faim sont fréquentes chez les populations à travers l'Afrique et sont causées par une combinaison de facteurs climatiques, la politique économique, et les facteurs politiques, et sont aggravées par la pandémie du VIH/SIDA. Comme la plupart des pays à forte prévalence du VIH dépendent de l'agriculture pour la sécurité alimentaire, les stratégies à long terme pour la sécurité alimentaire et la réduction de la pauvreté sont remises en cause, avec jusqu'à 25% de la population active infectée dans certains pays.<sup>42</sup> Comme l'épidémie progresse, le capital humain est épuisé, les ressources agricoles peuvent être détournées, et les revenus agricoles et non agricoles peuvent être perdus, affectant l'ensemble de la production agricole, ce qui entraîne un manque de consommation de nourriture et un manque d'accès à la nourriture.<sup>43</sup>

Traditionnellement, les victimes de la famine sont en grande partie les jeunes et les personnes âgées. Le VIH/SIDA modifie cette image pour inclure les adultes productifs parmi ceux qui sont touchés par les pénuries alimentaires. La résurgence de la tuberculose en conjonction avec l'épidémie de VIH/SIDA en Afrique a eu un impact multiple sur les tissus économiques et sociaux de la société. Afin d'élaborer des stratégies pour mieux gérer la tuberculose et le VIH+ il est important de tenir compte des facteurs qui influent sur la vulnérabilité à l'infection et la progression de la maladie. La vulnérabilité est définie comme étant les facteurs individuels et communautaires qui mènent à la variabilité de l'incidence de la maladie

y compris les capacités d'anticiper, de résister, de faire face, et de se rétablir de l'événement ou de maladie.<sup>24</sup> Les vulnérabilités individuelles, des ménages et de la communauté, et de l'environnement sont résumées dans l'**encadré 3**.

Pour plus d'informations sur la nutrition et le VIH, les lecteurs sont référés aux documents produits par la Consultation sur la nutrition et le VIH/SIDA en Afrique: Témoignage, leçons et recommandations pour l'action de l'OMS.<sup>45,46</sup>

Comme dans certaines zones de l'Afrique la stigmatisation de tuberculose et d'autres croyances peuvent retarder l'accès au traitement médical ou interférer avec

**Encadré 2. Etudes conflictuelles sur l'absorption des médicaments anti-tuberculose chez les personnes co-infectées par le VIH**

<b>Auteur</b>	<b>Sujets</b>	<b>Résultats</b>
Gurumurthy et al. <sup>35</sup> <b>Inde</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>23 sujets séronégatifs atteints de tuberculose</li> <li>40 sujets souffrant de SIDA et de diarrhée *</li> <li>26 sujets atteints de SIDA et de tuberculose *</li> <li>10 sujets sains</li> </ol> <p>* ne suivant pas un traitement antirétroviral</p>	L'absorption des médicaments contre la tuberculose ne diffère pas dans les groupes 1 et 4 mais il y a une réduction de 24-37% de l'absorption des médicaments contre la tuberculose dans les deux groupes Sidéens (2 et 3)
Gurumurthy et al. <sup>36</sup> <b>Inde</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13 sujets séronégatifs atteints de tuberculose</li> <li>13 sujets souffrant de diarrhée et SIDA avancé</li> <li>15 sujets séropositifs, avec la tuberculose et la diarrhée</li> </ol>	Par rapport au groupe 1, une réduction de 35-48% de l'absorption de médicaments contre la tuberculose dans le groupe 2; une réduction de 19-43% de l'absorption de médicaments contre la tuberculose dans le groupe 3
Choudhri et al. <sup>37</sup> <b>Kenya</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>14 sujets séropositifs atteints de tuberculose</li> <li>15 sujets séronégatifs atteints de tuberculose</li> </ol>	Aucune relation entre la diarrhée et le VIH et l'absorption de médicaments contre la tuberculose
Taylor et al. <sup>38</sup> <b>Afrique du Sud</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>13 sujets séropositifs atteints de tuberculose</li> <li>14 sujets séronégatifs atteints de tuberculose</li> </ol>	Aucune différence dans l'absorption entre les groupes et aucune preuve que le VIH a réduit les concentrations plasmatiques des médicaments contre la tuberculose

l'achèvement du traitement,<sup>47</sup> il est important de tenir compte de ceux-ci—surtout si l'individu est co-infecté au TB/VIH.<sup>48</sup> Malheureusement, il existe peu de preuves pour documenter les interventions appropriées pour lutter contre la tuberculose et la stigmatisation du VIH, et une étude

complémentaire est nécessaire pour que la stigmatisation soit mieux comprise et tenue en compte dans les programmes.<sup>49</sup>

**L'encadré 4** compare certaines des conditions individuelles qui influent sur la vulnérabilité à la tuberculose et au VIH.

### Co-infection VIH/TB chez les enfants

Palme et al a fait une étude sur 517 enfants éthiopiens séropositifs et séronégatifs présents à une clinique de la tuberculose. Aucun des enfants co-infectés VIH/TB n'avaient été diagnostiqué avec le VIH avant l'étude. En moyenne, les enfants séropositifs ont été portés à des cliniques 5,6 fois avant le diagnostic de la tuberculose. Parmi les enfants co-infectés au VIH/TB 41% sont morts, comparé à 7% des patients tuberculeux séronégatifs. Dans les deux groupes, 90% des décès sont survenus dans les deux premiers mois du traitement antituberculeux. L'âge et le faible poids pour âge ont été les seules variables prédisant la mort dans le groupe co-infecté par le VIH. Le plus bas score de poids-pour-âge était chez les plus jeunes enfants, qui avaient aussi la plus forte mortalité. Les auteurs concluent que bien que les enfants co-infectés au VIH/TB aient un risque six fois plus élevé de décès que les enfants séronégatifs atteints de tuberculose, la majorité des enfants séropositifs—58%—ont terminé leur traitement et ont été considérés comme guéris.

### Profil de la maladie dans la pauvreté—l'Ouganda

Les registres de décharge hospitalière de 1992 à 2002 ont été utilisés pour décrire les caractéristiques des maladies dans le nord de l'Ouganda, où la population a été affaiblie par la guerre, les conflits internes, et les épidémies. Environ 70% de la population dans la région ont été déplacées et vivent dans des camps protégés. Durant cette période, les admissions annuelles ont doublé, avec le service de pédiatrie de comptant pour la plupart des augmentations. Les jeunes enfants <4 ans et les femmes représentaient 79,5% de toutes les admissions. Les admissions en raison de la malnutrition ont atteint un sommet au milieu de la guerre civile. Le plus grand nombre d'occupation de lits par jour a été pour les patients atteints de tuberculose active (ce qui représente 20,8% de tous les lits occupés journalièrement), mais il y a eu une forte baisse après le début de la stratégie DOTS en 2001. Le VIH/SIDA et la tuberculose ont été les principales causes de décès chez les personnes âgées de 15-54 ans. Les auteurs concluent que la guerre à long terme et les déplacements de population, avec l'effondrement des structures sociales et des systèmes de santé, entraînent des pénuries alimentaires, les inégalités sociales, et les crises humanitaires. Celles-ci augmentent le risque de VIH, de tuberculose, d'infections émergentes, et de malnutrition, tout en contribuant à un profil «maladie dans la pauvreté.»

**Encadré 3. Les facteurs de vulnérabilité liés à la progression de la maladie** (Adapté de<sup>24</sup>)

Individuel	Ménage/Communauté	Environnement/Institution
Âge Sexe Etat nutritionnel Immunité Génétique Interactions avec d'autres maladies (telles que le VIH, le diabète) Comportement Pauvreté Éducation Connaissance Régime Moyens d'existence	Le statut socioéconomique La migration L'accès au traitement	Géographie/Terrain physique Disponibilité de services de santé Qualité des soins de santé Disponibilité d'un traitement approprié Emergence de la résistance aux médicaments Développement des infrastructures et autres services La politique publique

**Encadré 4. Facteurs de vulnérabilités biologiques et autres facteurs liés à la maladie** (Adapté de<sup>44</sup>)

Facteur de vulnérabilité	Tuberculose	VIH/SIDA
Âge	Affecte les moins de 5 ans et les jeunes adultes	Touche principalement les jeunes adultes
Sexe	Enfants: garçons= filles Adultes: Hommes> Femmes	Adolescents/jeunes adultes: les femmes> hommes Adultes: males=females Adultes: Hommes=Femmes
Influence de la génétique	Caractéristiques ethniques Les gènes de la vitamine D	Les récepteurs des chimiokines VIH sous-type, clades
Interactions de la vulnérabilité aux maladies	La co-infection avec le VIH augmente progression de la maladie	Les maladies sexuellement transmissibles augmentent de l'infectiosité
L'état nutritionnel	Peut affecter l'incidence, la progression et les résultats du traitement	Peut affecter l'incidence, la progression et les résultats du traitement
La tuberculose		Augmente le taux de progression de la maladie VIH

### III. La malnutrition, l'immunité, et la tuberculose

#### La malnutrition et l'immunité

L'état nutritionnel est l'un des plus importants déterminants de la résistance aux infections. Il est bien établi que les carences nutritionnelles sont associées à une altération des fonctions immunitaires.<sup>30</sup> Bien que la sensibilité limite l'immunité induite par les cellules et augmente la susceptibilité à l'infection, l'infection peut conduire à un stress nutritionnel et une perte de poids, affaiblissant ainsi la fonction immunitaire et l'état nutritionnel.<sup>50</sup>

La malnutrition généralisée se manifeste par un faible poids par rapport à la taille (maigre), et chez les enfants, elle est parfois mesurée par le faible poids-pour-âge (insuffisance pondérale) ou faible taille-pour-âge (retard de croissance). Ces conditions, qui co-existent souvent avec les carences en micronutriments, sont souvent désignées comme la malnutrition protéino-énergétique (MPE) ou tout simplement la malnutrition clinique. La malnutrition généralisée peut entraîner une altération significative de plusieurs mécanismes importants de la protection immunitaire, y compris l'immunité à médiation cellulaire, la fonction phagocytaire, la concentration d'anticorps, et la production de cytokines.

#### La malnutrition et la tuberculose

On sait depuis longtemps qu'il existe une relation entre la tuberculose et la malnutrition. La malnutrition favorise le développement de la tuberculose active, et la tuberculose active rend la malnutrition pire.<sup>51,52</sup> Il a été suggéré que la malnutrition généralisée, en réduisant l'expression de l'interféron gamma, le facteur alpha de nécrose tumorale, et d'autres substances mycobactéricides, peut compromettre de façon sélective des parties de la réponse à médiation cellulaire qui sont importantes pour contenir et limiter la tuberculose.<sup>30</sup>

Malheureusement, très peu d'études ont été conçues pour examiner la relation entre la nutrition et l'incidence de la tuberculose ou sa gravité. Il est très difficile de déterminer avec précision ce que l'état nutritionnel des personnes atteintes de tuberculose active était avant l'apparition de la maladie, ce qui rend impossible de déterminer si la malnutrition a conduit au développement de la tuberculose active ou si la tuberculose active a conduit à la malnutrition.<sup>(1)</sup> En outre, les essais randomisés, l'étalon d'or en médecine fondée sur les résultats, peut être difficile à réaliser dans les régions présentant une insécurité alimentaire en raison de considérations éthiques.

Plusieurs études indiquent que les patients atteints de tuberculose active sont plus susceptibles d'être très mince (maigres) ou d'avoir un faible indice de masse corporelle <IMC = poids (kg)/taille (m<sup>2</sup>)> de celui des témoins sains.<sup>51,53,54</sup> Les classifications de l'état nutritionnel de l'Organisation Mondiale de la Santé sur la base des IMC sont dans **l'encadré 5**. Pendant le processus de dépérissement, il y a habituellement une perte de gras et de chair (muscle) avec une perte de tissus persistant pendant plusieurs mois après l'initiation du traitement anti-TB.<sup>55</sup>

Par exemple, dans une étude transversale, Paton et Ng ont comparé la composition corporelle de tuberculeux diagnostiqués récemment à d'autres non atteints de tuberculose. Il a été constaté que, en moyenne, la différence de composition corporelle entre les groupes était à peu près également répartie entre compartiments de masse grasse et de masse maigre (6,4 kg, 6,0 kg, respectivement). Fait intéressant, ils ont aussi constaté que l'appauvrissement de la masse maigre a eu lieu principalement au niveau des membres, tandis que la réduction de la masse grasse a été principalement trouvée au niveau du tronc.<sup>56</sup>

L'amaigrissement souvent constaté chez les patients atteints de tuberculose active est probablement le résultat d'une combinaison de facteurs, y compris la perte d'appétit et de prise alimentaire et une augmentation des pertes et une modification du métabolisme associés à la réponse inflammatoire et immunitaire.<sup>54</sup>

### Effet de la tuberculose sur l'état nutritionnel

Au cours de la tuberculose active, le processus catabolique qui cause l'amaigrissement commence généralement avant que le patient ne soit diagnostiqué, donc on peut dire qu'on en sait plus sur l'état nutritionnel au moment du diagnostic qu'au moment de l'amaigrissement.<sup>52</sup> Comme avec l'infection au VIH, au moment du diagnostic, le taux métabolique ou de dépenses d'énergies au repos est augmenté, ce qui entraîne des besoins accrus en énergie pour répondre aux exigences de base des fonctions du corps. Au même moment, les apports énergétiques sont susceptibles de diminuer en raison de l'anorexie associée à la maladie.<sup>57</sup> Cette combinaison de conditions entraîne la perte de poids avec amaigrissement éventuel si les apports énergétiques ne sont pas augmentés ou les dépenses énergétiques diminuées. L'utilisation d'acides aminés et la synthèse des protéines peuvent être inhibées par la présence de cytokines pro-inflammatoires.

Plusieurs paramètres nutritionnels sont pires chez les patients atteints de tuberculose nouvellement diagnostiqués comparé aux témoins en bonne santé:

- Dans une étude des patients atteints de tuberculose active au **Royaume-Uni**, l'IMC, la masse musculaire, et les réserves de graisse sous-cutanées étaient de 13%, 13% et 20%, plus faible respectivement, chez les tuberculeux par rapport à la santé liée à l'âge et au sexe des contrôles ethniques appariés.<sup>58</sup>
- De même, dans une étude menée au

**Malawi**, ces mêmes paramètres étaient de 20% (IMC), 35% (masse musculaire), et 19% (graisse sous-cutanée), de moins chez les sujets atteints de tuberculose active, avec une plus grande diminution de la masse musculaire parmi les patients du Royaume-Uni.<sup>53</sup>

- En **Indonésie**, la moyenne d'IMC des patients atteints de tuberculose active récemment admis pour traitement était de 20% plus faible chez les témoins (IMC de 18,5 ± 3,2 contre 21,9 ± 2,8 chez les hommes, 17,8 ± 3,1 contre 21,9 ± 3,5 chez les femmes contre les contrôles, respectivement, p<0,01). Soixante-six pour cent des patients avaient un IMC<18,5 (6 fois plus fréquent que chez les témoins). En outre, le poids, l'épaisseur du pli cutané, la circonférence de la partie moyenne supérieure du bras (PMSB), la masse grasse, et la masse non grasse ont tous été significativement plus faible chez ceux atteints de TB active.<sup>15</sup>
- Dans une étude **éthiopienne** de 155 patients atteints de TB active (81 séro-négatifs et 74 co-infectés par le VIH) et 31 contrôles, un IMC<18,5 était

Encadré 5. Classification internationale de l'insuffisance pondérale des adultes, le surpoids et l'obésité selon l'IMC	
Classification	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Principaux points de coupure	
L'insuffisance pondérale	<18,50
La maigreur sévère	<16,00
La maigreur modérée	16,00 à 16,99
La maigreur légère	17,00 à 18,49
Les valeurs normales	18,50 à 24,99
Embonpoint	
Pré-obèses	25,00 à 29,99
Obèse	≥30,00
Obésité, classe I	30,00–34,99
Obésité, classe II	35,00 à 39,99
Obésité, classe III	≥40,00

Source: Adapté de l'OMS, 1995, de l'OMS, 2000 et de l'OMS 2004.

commun (65,4% des patients atteints de tuberculose, 71,6% des co-infectés par le VIH), et une malnutrition sévère (IMC<16) était plus fréquente chez ceux co-infectés.<sup>59</sup>

- L'émaciation est associée à une mortalité accrue chez ceux atteints de tuberculose active. Dans une étude de 1181 patients atteints de tuberculose nouvellement diagnostiqués dans les régions rurales du **Malawi**, 57% avaient un poids insuffisant (IMC<18,5), dont 21% avec un IMC<16. Un IMC<17,0, indiquant une malnutrition modérée à sévère, a été associée à un risque deux fois plus élevé de décès précoces.<sup>60</sup> Une maladie pulmonaire avancée a été associée à un IMC bas et une masse grasse basse dans une autre étude au Malawi.<sup>51</sup>

#### **L'effet de l'état nutritionnel sur la tuberculose**

L'immunité à médiation cellulaire est la défense la plus importante contre la tuberculose. Une personne déjà malnutrie est plus susceptible d'être infectée par la tuberculose et l'infection latente est plus susceptible de devenir une tuberculose active lorsque la réponse de l'immunité à médiation cellulaire est compromise. En fait, parmi les personnes atteintes de tuberculose latente, l'apparition de la malnutrition peut être un déclencheur important du développement de tuberculose active.<sup>1</sup>

La plupart des données sur la relation entre l'état nutritionnel et le développement de la tuberculose active proviennent d'études menées dans les années 1950 à 1970 dans les pays développés. Une étude longitudinale de participants à un essai de vaccin BCG réalisée aux **États-Unis** a révélé que l'incidence de la tuberculose active a été de 2,2 fois plus élevée chez les enfants avec de faibles réserves de graisse sous-cutanée (épaisseur du pli cutané entre 0 et 4 mm) par rapport à ceux avec des matières grasses sous-cutanées de 10 mm.<sup>61</sup> Dans une vaste

étude menée en **Norvège**, l'incidence de la tuberculose à frottis positif et à frottis négatif a considérablement diminué avec l'augmentation de l'IMC dans tous les groupes d'âge. Les nouveaux cas de tuberculose étaient cinq fois plus élevés chez les groupes avec les IMC les plus faibles par rapport aux groupes aux IMC plus élevés.<sup>62</sup>

#### **Modifications de l'état nutritionnel au cours du traitement de la tuberculose**

Le poids corporel est constitué de masse non grasseuse (muscle) et de masse grasse. La masse musculaire adéquate est généralement liée à la fonction physique. La répartition des nutriments est définie comme la distribution relative de la perte ou du gain de poids entre les réserves de masses sans et avec grasse (muscle/protéine). Pendant le traitement de la tuberculose active, sans alimentation complémentaire, l'état nutritionnel s'améliore généralement. C'est la situation plus probable pour plusieurs raisons, notamment l'amélioration de l'appétit et de l'alimentation, la réduction de l'énergie/des exigences en éléments nutritifs et l'amélioration de l'efficacité métabolique. La plupart des améliorations sont toutefois limitées à une augmentation de la masse grasse.<sup>52</sup>

Par exemple, Schwenk et al. ont examiné les changements de la masse grasse et la masse de protéines chez 40 patients atteints de tuberculose en **Angleterre** suivant un traitement antituberculeux standard. Les patients ont montré une perte de  $10,1 \pm 6,8\%$  de poids corporel dans les cinq mois précédant le diagnostic. Après six mois de traitement, les patients avaient gagné  $9,5 \pm 8,9\%$  de poids corporel, principalement en raison du gain de masse grasse sans modification significative de la masse des protéines. Les auteurs suggèrent que la guérison clinique de la tuberculose ne garantit pas la restauration de la masse de protéines, même si le gain de poids est important.<sup>63</sup> Cette constatation peut

soutenir l'idée que le métabolisme des protéines continue à être modifié, même pendant le traitement, et que la guérison clinique et fonctionnelle de la tuberculose est en retard sur la guérison microbienne. Sinon, le régime alimentaire pendant le traitement peut avoir été insuffisant par rapport à l'augmentation des besoins en cours de traitement et de rétablissement, ce qui limite le développement de la masse maigre.

Bien que le soutien nutritionnel au cours du traitement contre la tuberculose est souvent recommandé, il y a peu d'études publiées sur l'efficacité d'un tel soutien. Trois études sont résumées ci-dessous. Toutefois, seul le premier était un essai randomisé:

- Paton et al. ont mené une étude sur le soutien nutritionnel à **Singapour** que 36 patients randomisés ont commencé récemment un traitement anti-TB à supplément de protéines de haute énergie (600-900 kcal/j, 25-37,5 protéine GM/j) pendant six semaines par rapport à un groupe de contrôle ne recevant pas de supplément. Tous les participants ont reçu des conseils en nutrition pour remédier aux déséquilibres notés dans le signalé d'apport alimentaire. La prise d'aliments a été évaluée par le biais de rappel et on a conclu qu'elle n'était pas différente au niveau des groupes de référence. À six semaines, les sujets du groupe de complément nutritionnel avait une augmentation significative de poids corporel par rapport aux témoins ( $2,6 \pm 1,8$  contre  $0,8 \pm 0,9$  kg,  $p=0,001$ ), et la masse maigre ( $1,2 \pm 0,9$  contre  $0,04 \pm 1,3$  kg,  $p=0,006$ ). La masse maigre a augmenté dans les deux groupes. En outre, il y a eu une augmentation significative de la force de préhension dans le groupe de supplément. À 12 semaines, le groupe de supplément avait une plus grande augmentation du poids corporel que le groupe témoin, mais la différence

n'était pas statistiquement significative à 24 semaines ( $4,4 \pm 2,7$  contre  $2,7 \pm 2,5$ ,  $p=0,07$ ). Toutefois, il est important de noter que la taille de l'échantillon peut avoir été trop faible pour détecter une différence statistiquement significative après que la supplémentation ait cessé et que la différence de 1,7 kg ne soit d'importance clinique. Près de la moitié du gain de poids précoce dans le groupe de supplément était en tissus maigres, ce qui suggère que les patients tuberculeux sont en mesure de produire de la masse musculaire pendant le rétablissement. Les auteurs suggèrent que l'accélération de la récupération de tissus maigres grâce au soutien nutritionnel peut aider à rétablir le fonctionnement physique plus tôt, le raccourcissement de la période de convalescence et de permettre le retour au travail plus productif. Ils suggèrent également que, puisque la mauvaise nutrition des malades tuberculeux est associée à la mortalité, un renversement plus rapide de la malnutrition peut contribuer à améliorer la survie des patients atteints de tuberculose.<sup>54</sup>

- Dans une étude nutritionnelle précoce de 30 patients tuberculeux en **Angleterre** suivis pendant un an après le traitement anti-TB, le traitement médicamenteux a été associé à la récupération nutritionnelle progressive de l'IMC, les réserves de graisse, et le statut en fer. Cependant à 12 mois, l'albumine sérique de la partie circonferentielle supérieure du muscle du bras est resté faible, ce qui suggère que la réplétion de la masse musculaire peut prendre plus de 12 mois.<sup>58</sup> Sinon, le régime alimentaire pendant la convalescence peut avoir été insuffisant pour soutenir la réplétion.
- Dans une étude de 174 patients à frottis positif de tuberculose pulmonaire en **Tanzanie** suivis pendant un an, la plupart des patients ont perdu du poids après être sortie de l'hôpital. A 12 mois 32% des hommes et 19% des femmes considérés

comme guéris de leur tuberculose ont continué à avoir un IMC < 18,5, indiquant que la malnutrition a continué après le traitement de la tuberculose.<sup>64</sup>

### L'état nutritionnel et la rechute de tuberculose

L'état nutritionnel peut avoir un effet sur la rechute de la tuberculose active. Pour étudier la relation entre les changements de poids pendant le traitement médicamenteux anti-TB et la rechute de la maladie active, Khan et al. ont suivi 857 patients séronégatifs atteints de tuberculose active pendant et deux ans après leur traitement. Le risque de rechute a augmenté chez ceux qui avaient  $\leq 90\%$  de poids corporel idéal (19,1% contre 4,8%,  $p < 0,001$ ; 3,99 RR, IC 95% 2.3-6.76,  $p < 0,001$ ) ou avaient un IMC  $\leq 18,5$  (19,5% contre 5,8%,  $p < 0,001$ ; 3,92 RR, IC 95% 2.22-6.91,  $p < 0,001$ ) au moment du diagnostic. L'utilisation de la régression logistique multivariée, chez ceux qui avaient un poids insuffisant au moment du diagnostic, un gain de poids de moins de 5% entre le diagnostic et l'achèvement de la phase initiale du traitement était significativement associée à la rechute (OR 2,4,  $p = 0,03$ ).<sup>65</sup> Une étude supplémentaire est nécessaire pour déterminer si un soutien nutritionnel aux patients ayant un poids insuffisant et une TB active empêchera une rechute après le traitement anti-TB.

### Le taux d'albumine sérique et la tuberculose

De nombreuses études ont rapporté de faibles concentrations d'albumine sérique (< 35g/L), un indicateur de l'état de la protéine, au moment du diagnostic de la tuberculose active.<sup>66</sup> Toutefois, les cytokines présents lors de la phase aiguë d'une infection active régulent la baisse des taux d'albumine sérique. L'albumine faible chez les patients présentant une infection active est donc difficile à interpréter sans une autre mesure de laboratoire du processus de la phase aiguë. Les niveaux d'albumine faibles

peuvent refléter la présence d'une inflammation plutôt qu'une déficience en protéines.<sup>67</sup> Prenant en compte cette limitation importante, les études des rapports de corrélation entre taux d'albumine sérique et tuberculose active sont résumés ci-dessous.

- Les chercheurs en **Ethiopie** ont rapporté que l'albumine sérique était significativement plus faible chez les patients TB par rapport aux témoins sains ( $29,7 \pm 7,7$  contre  $42,2 \pm 2,9$ ,  $p < 0,001$ ).<sup>68</sup>
- De même au **Malawi**, les chercheurs ont constaté que l'albumine sérique était faible chez les patients nouvellement diagnostiqués de tuberculose par rapport aux témoins sains ( $31,4 \pm 8,1$  contre  $39,9 \pm 6,3$ ,  $p < 0,001$ ). Après deux mois de traitement anti-tuberculeux, l'albumine sérique moyenne a augmenté de façon significative à celui du niveau des contrôles sains à  $39,6 \pm 5,8$  ( $p < 0,0001$ ).<sup>69</sup>
- **En Afrique du Sud**, la médiane d'albumine sérique chez les patients TB nouvellement diagnostiqués avant que le traitement à l'isoniazide (INH) ne soit initié était faible (médiane de 30,5 g/L, IQR 27.5-33.5). Après sept jours de traitement INH, les concentrations en albumine ont augmenté de façon significative (32g médian/L,  $p < 0,001$ ).<sup>70</sup>

### La malnutrition et la co-infection VIH/TB: les adultes

Les infections tuberculose et VIH sont chacune indépendamment associées à la malnutrition. La co-infection par la tuberculose et le VIH constitue un fardeau supplémentaire métabolique, physique et nutritionnel, résultant à une augmentation potentielle des dépenses énergétiques, à la malabsorption, aux carences en micronutriments, et à la production accrue de cytokines pro-inflammatoires résultant à la dégradation des lipides et des protéines du corps.<sup>71,66</sup> La co-infection peut conduire à un manque d'appétit, avec une diminution de l'apport en nutriments, ce qui peut interagir sur

le métabolisme modifié associé aux deux infections dans le cadre des réponses immunitaires et inflammatoires.<sup>72</sup> La combinaison co-infection VIH et tuberculose et la malnutrition a été appelé «trouble triple.»<sup>66</sup> Les études sur les différences de l'état nutritionnel (IMC) chez les patients tuberculeux séropositifs et séronégatifs sont résumées en Annexe 1.

Pour étudier l'impact du VIH sur l'état nutritionnel des patients atteints de tuberculose active, Niyongabo et al. ont comparé dans une étude transversale l'état nutritionnel des patients séropositifs et séronégatifs tuberculeux hospitalisés au **Burundi**. Les moyennes de mesures anthropométriques étaient moins élevées chez ceux co-infectés par le VIH par rapport aux patients tuberculeux séronégatifs (IMC  $15,6 \pm 3,4$  contre  $18,5 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>, le coté gras du bras  $17,9 \pm 2,3$  contre  $19,7 \pm 3,2$  cm<sup>2</sup>, la zone musculaire du bras  $29,3 \pm 8,5$  contre  $37,5 \pm 10,3$  cm<sup>2</sup>, respectivement,  $p=0,01$ ), indiquant un faible poids corporel, une masse grasse, une masse non grasse chez les cas co-infectés par le VIH. Les indices anthropométriques avaient tendance à sous-estimer la gravité de la malnutrition par rapport aux mesures d'impédance bioélectrique de la composition corporelle. Les patients co-infectés avaient également des moyennes d'albumine sériques significativement plus faibles par rapport aux patients tuberculeux séronégatifs ( $18,9 \pm 6,1$  contre  $28,9 \pm 6,9$  g/L, respectivement,  $p=0,01$ ) et des taux de pré-albumine plus faibles ( $0,08 \pm 0,05$  contre  $0,13 \pm 0,06$  g/L, respectivement,  $p=0,01$ ). Les auteurs suggèrent que les malades co-infectés au VIH/TB peuvent avoir une malnutrition plus sévère ou une inflammation accrue, et que ces protéines pourraient avoir une valeur pronostique chez les patients tuberculeux séropositifs.<sup>71</sup>

- En **Tanzanie**, Villamor et al. ont mené une vaste étude transversale pour évaluer

le rôle du VIH dans l'émaciation parmi les 2231 patients atteints de tuberculose active, et pour identifier les corrélats de l'amaigrissement, y compris les facteurs socio-économiques. La circonférence mi-supérieure du bras (CMSB) et la surface musculaire du bras étaient significativement plus faibles chez les patients co-infectés par le VIH par rapport aux patients tuberculeux séronégatifs, mais il n'y avait pas de différence entre les groupes de l'IMC.<sup>67</sup> Les concentrations moyennes d'albumine sérique étaient significativement plus faibles chez les patients co-infectés au VIH/TB ( $28,0 \pm 10$  chez les co-infectés contre  $32,0 \pm 11$  chez les patients avec seulement une tuberculose active,  $p=0,004$ ). Fait intéressant, les patients co-infectés au VIH/TB en Tanzanie avaient un IMC plus élevé que les patients burundais décrits ci-dessus. L'IMC moyen des hommes co-infectés par le VIH dans l'étude de la Tanzanie ( $19,0 \pm 2,4$  chez les séropositifs contre  $18,9 \pm 2,2$  chez les séronégatifs) était d'environ de 21% plus élevé que dans l'étude du Burundi. En outre, l'amaigrissement était positivement associé à la gravité de la tuberculose, tandis que l'IMC, le CMSB, et l'épaisseur du pli cutané ont été positivement associés au statut socioéconomique et au score de Karnofsky (un score plus élevé indique une augmentation du fonctionnement physique) et négativement associé à la densité bacillaire.<sup>67</sup>

- Dans une autre étude effectuée en **Tanzanie**, Venkatesh et al. ont examiné les prédicteurs de l'incident de la tuberculose active chez 1078 femmes séropositives qui suivent des consultations prénatales et ils ont constaté que 8,7% ont développé une tuberculose active au cours de la période de suivi. La base des taux de CD4 + étaient plus faible et la charge virale plasmatique plus élevée chez celles qui ont développé la tuberculose. Les femmes avec des décomptes

de CD4  $+<200$  cellules/mm<sup>3</sup> ont été les plus à risque de développer la tuberculose, ainsi que celles avec des bases de CMSB $<22$  cm. Les taux de mortalité étaient plus élevés chez les femmes co-infectées (63% chez les co-infectées au VIH/TB contre 23% chez les séropositives seulement).<sup>73</sup>

- Pour mieux comprendre le métabolisme des protéines chez les patients co-infectés au VIH/TB, Paton et coll. ont mené une petite étude du métabolisme à **Singapour** sur dix patients atteints de VIH seulement, dix patients atteints de tuberculose active seulement, huit patients co-infectés au VIH/TB, et les ont comparé à 11 témoins sains. Ils ont constaté que les patients atteints de tuberculose seulement avaient un IMC plus faible que les patients avec le VIH et les contrôles sains. Dans les deux groupes de tuberculeux, la maigreur était caractérisée par une perte globale de la masse grasse et de la masse maigre au niveau des bras et des jambes, et il y avait des signes d'inflammation permanente fondés sur la vitesse de sédimentation élevée des érythrocytes et des concentrations de protéine C-réactif. Le changement et la dégradation des protéines étaient plus faibles chez les groupes atteints de VIH seulement. Le taux de variation des protéines, la synthèse et la dégradation n'étaient pas différentes entre les groupes atteints de tuberculose seulement et les groupes de contrôle sains, mais chez le groupe co-infecté au VIH/TB le bilan protéique net était proche de zéro et moins que les autres groupes, peut-être dû aux troubles métaboliques associés à une infection secondaire et un stade plus avancé de la maladie. Les auteurs concluent que leurs résultats vont dans le sens de fournir un supplément de

nourriture aux patients co-infectés au VIH/TB au cours du traitement.<sup>72</sup>

### La malnutrition et la co-infection VIH/TB: les enfants

Plusieurs études ont documenté une augmentation du risque de malnutrition chez les enfants co-infectés au VIH/TB. Aucune étude sur l'impact du soutien nutritionnel chez les enfants co-infectés au VIH/TB n'a été identifiée.

- Dans une étude des enfants **éthiopiens**, 60% des enfants co-infectés âgés d'un mois à 14 ans avaient un score-z de poids-pour-âge (PPA) $<-2,00$  (c'est-à-dire leurs scores-z étaient plus de deux écarts types en dessous de la médiane de référence), comparativement à 46% des séronégatifs et 19% des enfants en bonne santé.<sup>2</sup>
- Dans une étude sur les enfants **sud-africains** co-infectés par le VIH au moment du diagnostic de la tuberculose, 25% avaient des scores-z PPA $<-3,00$  et 47% avaient des scores-z de PPA $<-2,00$ .<sup>41</sup>
- Une autre étude en **Afrique du Sud** sur 250 enfants de moins de 15 ans atteints de tuberculose active a indiqué que l'insuffisance pondérale (Z-score PPA $<-2,00$ ) était plus fréquente chez les personnes co-infectées par le VIH (77%) par rapport à ceux atteints de tuberculose seulement (56%) (OR 2,62; IC à 95% 1,08-6,43). Les enfants co-infectés au VIH/tuberculose étaient également plus susceptibles de développer une malnutrition sévère (OR 2,57; IC 95% 1,02-6,50). L'état nutritionnel de tous les enfants s'est améliorée au cours de l'hospitalisation, mais le PPA est resté plus faible chez les enfants co-infectés au VIH/TB. À leur sortie de l'hôpital, 47% des co-infectés sont restés maigres (Z-score PPA $<-2,00$ ).<sup>40</sup>

## Malnutrition généralisée, immunité, et résumé de la tuberculose

- Les études ci-dessus illustrent les relations complexes entre la malnutrition généralisée et la tuberculose active, mais peu d'études ont été menées afin d'évaluer les avantages directs de la fourniture de soutien nutritionnel aux patients sous-alimentés atteints de tuberculose.
- Des essais randomisés sont difficiles à réaliser en raison de considérations éthiques.
- Cependant, bien que les preuves soient limitées, les données disponibles suggèrent que la malnutrition affecte l'immunité à médiation cellulaire, qui est essentielle pour contrôler l'infection par la tuberculose, et peut multiplier le risque de développer une tuberculose active par six à dix.<sup>(1)</sup>
- Cibler un soutien nutritionnel pour les populations souffrant de malnutrition à risque élevé de tuberculose pourrait réduire l'incidence de la tuberculose active chez ces groupes, bien que cela n'ait pas été directement prouvé.
- Il est important de noter que la malnutrition légère à modérée affecte généralement des segments plus larges de la population que la malnutrition sévère, donc les efforts de prévention seront probablement sans succès si ils ne ciblent que les personnes sévèrement sous-alimentées.
- Le traitement de la tuberculose améliore l'état nutritionnel, mais le traitement seul n'est probablement pas suffisant pour parvenir à une nutrition adéquate chez les patients vivant dans les zones d'insécurité alimentaire.
- La tuberculose active affecte le métabolisme des protéines et l'état nutritionnel à travers des mécanismes multiples, et quand on les examine ensemble, l'expérience suggère que l'apport nutritionnel adéquat pendant les soins contre la tuberculose et la rétablissement seront nécessaires pour rétablir pleinement l'état nutritionnel pendant et après le traitement de la tuberculose et le traitement microbien.
- Les adultes et les enfants co-infectés par le VIH et la tuberculose sont les plus à risque de malnutrition, de mauvais résultats de traitement, et de mort.
- Les efforts visant à prévenir, gérer et traiter la tuberculose et le VIH ont été pour la plupart des efforts distincts, en dépit de l'épidémiologie chevauchante. Bien que des progrès aient été réalisés, une meilleure collaboration entre les programmes de TB et de VIH/SIDA est nécessaire afin de contrôler plus efficacement la tuberculose parmi les séropositifs et de réaliser d'importants gains en santé publique.

## IV. Les oligo-éléments et tuberculose

Bien que la malnutrition généralisée, comme examinée ci-dessus, ait été souvent décrite chez ceux atteints de tuberculose active, on en sait moins sur le statut en micronutriments et le processus de la maladie.<sup>66</sup> Les vitamines A, C, E, B<sub>6</sub> et l'acide folique et les minéraux de zinc, le cuivre, le sélénium et le fer ont tous des rôles clés dans les voies métaboliques, la fonction cellulaire, et la compétence immunitaire.<sup>74</sup> La concentration de ceux-ci peut jouer un rôle dans la défense de l'hôte contre la tuberculose.<sup>15</sup> La carence en un ou plusieurs éléments nutritifs peut réduire la résistance d'un individu à une infection.<sup>50,74-76</sup> À l'époque précédant la gestion médicamenteuse de la tuberculose active, l'administration de l'huile de foie de morue (riche en vitamines A et D) était un traitement commun pour améliorer la défense de l'hôte.<sup>66</sup>

### La vitamine A et les antioxydants

La réduction de l'apport en micronutriments, et en particulier l'apport en vitamine A et en vitamines et minéraux antioxydants tels que la pro-vitamine A des caroténoïdes, les vitamines E et C, le zinc et le sélénium, a été associé à une altération de la réponse immunitaire.<sup>50</sup> Les antioxydants neutralisent les radicaux libres en sacrifiant un de leurs propres électrons. (Les radicaux libres sont des électrons non consolidés qui réagissent rapidement pour tenter de capturer un autre électron non consolidé, et donc gagner en stabilité.) La TB peut induire des substances oxydantes telles que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) issues de radicaux libres, qui à leurs tours peuvent favoriser des lésions tissulaires et une inflammation. Les ERO sont très toxiques à tous les types de cellules, mais surtout aux lipides (cellules grassieuses), entraînant la peroxydation, causant des dommages aux membranes cellulaires, et sont également associés à la pathogenèse de la fibrose pulmonaire, un dysfonctionnement de la tuberculose pulmonaire.<sup>68,77</sup> Les antioxydants libèrent

les radicaux libres et répriment les actions des ERO, protégeant l'hôte de l'inflammation des tissus.

La vitamine A, qui est généralement évaluée à l'aide de rétinol sérique, joue également un rôle important dans la prolifération des lymphocytes, la génération de réponses en anticorps, et l'entretien des surfaces muqueuses et de la fonction épithéliale.<sup>50</sup> La vitamine E protège les membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique et le stress oxydatif en piégeant les radicaux libres et en stabilisant les membranes cellulaires. Chez les animaux, la vitamine E est mobilisée à partir de tissus et détournée vers les poumons au cours du stress oxydatif.<sup>77</sup> Le zinc est essentiel à la synthèse de l'ADN et la différenciation cellulaire. La carence en zinc est associée à des infections récurrentes, la diminution de la phagocytose, la diminution de la production de lymphocytes B et T,<sup>78</sup> et la dépression de l'activité des macrophages.<sup>79</sup> Le sélénium est un élément essentiel des enzymes antioxydantes, telles que la peroxydase de glutathion, qui protège les cellules contre les dommages oxydatifs.<sup>59</sup>

Il faut noter que le statut en micronutriments dans le sang est difficile à évaluer, en présence d'une infection, car les indicateurs biochimiques de plusieurs oligo-éléments sont affectés par la réaction du système immunitaire de la phase aiguë. La ferritine sérique (une mesure du statut en fer) et le cuivre sont des réactifs positifs de la phase aiguë qui augmentent lorsque le système immunitaire réagit à une infection, tandis que l'albumine, le rétinol, et le zinc sont des réactifs négatifs. Ainsi, les résultats de certaines études sur la relation entre le statut en micronutriments et la tuberculose peuvent être confondus au taux d'augmentation de réponses de la phase aiguë.

Chez les personnes atteintes d'infections, les mesures des réactifs positifs de la phase

aiguë, telles que la ferritine sérique et le cuivre, peuvent sous-estimer une carence en éléments nutritifs, alors que les mesures des réactifs négatifs, comme l'albumine sérique, le rétinol, et le zinc, peuvent conduire à une surestimation des déficiences sous-jacentes. Pour donner un exemple précis, au cours de la phase aiguë de l'infection, le rétinol est excrété dans l'urine et la production du foie de protéines de rétinol nécessaires pour mobiliser la vitamine A dans les magasins de tissus est également réduite, ce qui entraîne de faibles niveaux de rétinol sérique. Ces niveaux peuvent amener certains à conclure qu'il y a une carence en vitamine A alors que la valeur sérique basse est avant tout un indicateur de la présence ou de la sévérité de la maladie. Ainsi, les chercheurs devraient également recueillir des marqueurs de réponse de la phase aiguë, bien que souvent ils n'en ont pas.

#### Les études sur le statut en micronutriments et la tuberculose

Comme prévu, il est évident que, au moment du diagnostic de tuberculose active, les patients ont des concentrations sanguines basses de plusieurs oligo-éléments, y compris le rétinol, les vitamines C et E, l'hémoglobine, le zinc, le fer et le sélénium, comparativement aux témoins sains. Les études sur la relation entre le statut en micronutriments et la tuberculose sont résumées en **annexe 2**.

- Le statut en micronutriments de 41 patients adultes **indonésiens** présentant une tuberculose active avant le traitement antituberculeux a été comparé à un nombre égal de témoins appariés en bonne santé. La moyenne de rétinol plasmatique, l'hémoglobine, et les concentrations de zinc étaient significativement plus faibles chez les patients TB. Plus de patients tuberculeux étaient classés comme marginaux ou déficients en micronutriments (33 % des patients atteints de tuberculose avec du rétinol < 0,70 µmol/L contre 13% des contrôles, p < 0,05, 58% des

patients atteints de tuberculose avec l'hémoglobine < 12 g/L par rapport aux témoins 22%, p < 0,05, 21,1% des patients tuberculeux avec le zinc < 10,7 mmol/L contre 5,1% des témoins, p < 0,01). Plus de la moitié de tous les sujets avaient des concentrations de α-tocophérol (vitamine E) inférieures à la normale (11,5 mmol/L), mais il n'y avait pas de différence par groupe.<sup>15</sup> Aucun marqueur de réacteur de phase aiguë n'a été utilisé dans l'analyse.

- Dans une étude d'antioxydants circulants et un marqueur du stress oxydatif, 125 patients **éthiopiens** atteints de tuberculose active avant leur commencement du traitement médicamenteux ont été comparés avec des témoins sains **norvégiens** et éthiopiens. Le score de Karnofsky, une simple échelle utilisée pour classer l'aptitude physique, a également été mesuré. Les patients atteints de tuberculose avaient des concentrations sériques significativement plus faibles en vitamines C et E par rapport aux témoins, alors que la concentration de malondialdéhyde, une mesure de la peroxydation lipidique et du stress oxydatif, était significativement plus élevée chez les patients TB.<sup>68</sup> Une plus forte concentration de malondialdéhyde a également été associée avec un mauvais score de performance physique Karnofsky, ce qui indique une augmentation de la sévérité clinique.<sup>68</sup> Ces résultats indiquent que les patients atteints de tuberculose ont plus de stress oxydatif et de peroxydation des lipides, mais peu de capacités d'antioxydant.
- Dans une autre étude de la peroxydation lipidique et des antioxydants, 30 patients nouvellement diagnostiqués et non traités atteints de tuberculose pulmonaire **d'Inde** ont été comparés aux témoins sains appariés. Les substances réactives à l'acide thiobarbiturique (SRATB), un marqueur de la peroxydation lipidique, ont significativement

augmenté chez les patients TB par rapport aux témoins, tandis que les taux plasmatiques de vitamines C et E ont considérablement diminué.<sup>77</sup>

#### *La vitamine A*

Comme prévu, en raison de la réaction de la phase aiguë, les niveaux sériques de rétinol sont généralement plus faibles chez les patients atteints de tuberculose active, en particulier ceux qui sont co-infectés au VIH/TB, et ont tendance à s'améliorer avec un traitement anti-TB.

- Dans une étude sur la carence en vitamine A en **Tanzanie**, les mesures de sérum ont été obtenues chez des patients atteints de tuberculose pulmonaire à leur admission à l'hôpital et après deux mois de traitement et par rapport à des témoins pris des donneurs de sang. Au départ, la moyenne sérique de vitamine A était significativement plus faible chez les patients tuberculeux que chez les témoins, avec les patients co-infectés ayant les concentrations les plus faibles ( $13,1 \pm 5,6$  mg/dl chez les co-infectés vs  $26,6 \pm 5,4$  mg/dl chez les témoins). Près de 90% des patients atteints de tuberculose ont été classés comme déficients en vitamine A ( $<20$  mg/dl), avec une proportion plus élevée chez les co-infectés par le VIH considérés comme déficients en vitamine A par rapport aux témoins (43% contre 26% respectivement,  $p < 0,001$ ). Après deux mois de traitement de la tuberculose, la moyenne en vitamine A s'est améliorée chez les séronégatifs tuberculeux avec moins considérés comme déficients en vitamine A, mais elle était légèrement moins bonne chez les patients co-infectés avec une plus grande proportion déficiente en Vitamine A. L'infection par le VIH était le meilleur prédicteur du faible niveau en vitamine A au départ et à deux mois.<sup>69</sup>
- Le statut en vitamine A des patients nouvellement diagnostiqués de

tuberculose pulmonaire en **Inde** a été comparé à un nombre similaire de proches, non malades et des témoins sains. Au début du traitement de la tuberculose, 81% des patients ont été considérés comme déficients en vitamine A (dans cette étude définie comme une concentration de rétinol  $<30$  µg/dl), comparé à 24% des proches et 7% des témoins. La moyenne en vitamine A chez les patients atteints de tuberculose (21,2 mg/dl) était significativement plus faible que chez les proches ou les témoins sains (42,2 et 48,1 mg/dl,  $p < 0,001$ ). Après six mois de traitement anti-TB, 93% des patients atteints de tuberculose avaient des taux de concentrations sériques de vitamine A améliorés, mais 32% sont restés anormalement bas. Les auteurs notent que, après six mois de traitement, le taux sérique de concentration en vitamine A des malades de la tuberculose était similaire à celui des contacts familiaux et du groupe de contrôle, probablement en raison du contrôle de la réponse aiguë à l'infection plutôt qu'à l'amélioration du statut en vitamine A.<sup>80</sup>

#### *La vitamine C*

Dans la première moitié du XXe siècle, avant que le traitement médicamenteux de la tuberculose active soit disponible, un faible apport en vitamine C et de plus faibles concentrations plasmatiques en vitamine C ont été associés à une augmentation de l'incidence de tuberculose.<sup>81</sup> L'acide ascorbique (vitamine C), avec la vitamine E et le glutathion, sont importants pour la défense anti-oxydante pulmonaire.<sup>82</sup> Comme le poumon est exposé à de nombreux produits chimiques oxydants pendant la respiration normale, une concentration insuffisante d'acide ascorbique dans les poumons et le sang peut conduire à un déséquilibre entre les antioxydants et oxydants. En dépit de cette relation établie de longue date, il existe peu d'études sur l'état de la vitamine C et le risque et les conséquences de tuberculose

active. Aucune étude des patients co-infectés au VIH/TB n'a été identifiée.

- Les chercheurs en **Russie** ont fait une étude sur 159 patients atteints de tuberculose pulmonaire qui fumaient des cigarettes et 20 fumeurs sans tuberculose afin de mesurer les changements métaboliques de la vitamine C et de ses métabolites. Les niveaux de sérum d'acide ascorbique chez les patients atteints de tuberculose étaient significativement plus faibles que chez les témoins. Les auteurs suggèrent que la présence d'une inflammation pulmonaire de tuberculose conduit à une baisse des taux sériques d'acide ascorbique et que les métabolites réduits indiquent un ralentissement du métabolisme de l'acide ascorbique chez cette population. Les auteurs soulèvent la possibilité que l'utilisation de suppléments en vitamine C chez les patients tuberculeux fumant des cigarettes ne peut être utile, car elle est mal utilisée, et qu'on peut considérer le recours à l'acide déhydroascorbique, une autre forme de vitamine C, comme supplément.<sup>82</sup>
- Les chercheurs en **Finlande** ont étudié si l'apport en vitamine C et en aliments riches en vitamine C ont été liés à l'incidence de la tuberculose active chez les fumeurs dans l'étude de la prévention du cancer Alpha-tocophérol, Bêta-carotène. La médiane d'apports alimentaires étaient de 90 mg/j de vitamine C, et 183 g/j de fruits, et de légumes. Il y avait 167 cas d'incidence de tuberculose active entre 1985 et 1993. Des apports plus élevés en vitamine C n'ont pas été associés à un risque réduit de tuberculose active lorsque la consommation de fruits et de légumes étaient fixes, ce qui suggère que les composés de ces aliments autres que la vitamine C joue sur la sensibilité à la tuberculose active. En fait, l'augmentation des apports en fruits et légumes à faible teneur en vitamines en C a été associée à un risque réduit de la tuberculose.<sup>81</sup>

#### *La pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>)*

Peu de temps après que le traitement à l'isoniazide (INH) de la tuberculose active avait été introduit en 1952, il a été noté que les patients traités avec le médicament avaient développé une neuropathie périphérique (les symptômes comprennent un engourdissement, des douleurs et une sensation de brûlure aux pieds), un état de grande ampleur se manifestant par des troubles des nerfs périphériques qui partent de la moelle épinière à toutes les parties du corps. Le phosphate de pyridoxal (PLP) est une co-enzyme nécessaire à la synthèse des neurotransmetteurs. L'INH inhibe la phosphorylation de la pyridoxine, ce qui entraîne une excrétion accrue de la vitamine B<sub>6</sub>.<sup>70</sup> Dès lors, les directives de traitement actuelles recommandent que les patients traités à l'INH avec des symptômes de brûlures aux pieds prennent de la pyridoxine supplémentaire.<sup>12</sup> Il convient de noter que l'INH est l'un des médicaments qui peuvent être utilisés dans le traitement de la tuberculose. La prophylaxie INH est donnée si un individu a été récemment infecté par la tuberculose et le risque de progression vers la maladie active est élevé (par exemple, chez les jeunes enfants et chez les individus séropositifs).

- Visser et al. ont mesuré le PLP chez les patients nouvellement diagnostiqués de tuberculose active avant et une semaine après le début de l'INH à Cape Town, en **Afrique du Sud**. Au début de l'étude, seuls deux des 29 patients avaient un plasma normal PLP (> 24,3 nmol/L) et tous sauf un patient a présenté une nouvelle réduction significative de la concentration de PLP une semaine après l'initiation du traitement INH. Les auteurs concluent que la plupart des patients atteints de tuberculose pulmonaire nouvellement diagnostiqués ont des niveaux sous-optimaux de plasma PLP quand ils sont diagnostiqués, qui s'aggravent avec le traitement INH, et

que la supplémentation de routine de pyridoxine est justifiée.<sup>70</sup>

Le statut en vitamine B<sub>6</sub> des patients tuberculeux et co-infectés par le VIH n'a pas encore été décrit.

#### *La vitamine D*

La sensibilité à la tuberculose et la gravité de la tuberculose active peuvent être augmentées par la carence en vitamine D.<sup>83,84</sup> Les humains ont deux principaux moyens d'obtenir la vitamine D. La vitamine D peut être consommée en cholécalciférol (ou D<sub>3</sub>) dans le poisson, la viande et la vitamine D trouvée dans les aliments enrichis, et elle peut être formée par l'exposition au soleil, qui convertit une forme du cholestérol en pré-vitamine D, qui est ensuite activée par le foie et les reins.<sup>84</sup>

Le rôle de la vitamine D dans la résistance à la tuberculose active est connu depuis plus de 100 ans, comme l'huile de foie de morue riche en vitamine D et l'exposition aux rayons du soleil faisaient autrefois partie de la thérapie régulière de la tuberculose.<sup>19</sup> La vitamine D est nécessaire à l'activation des macrophages, ce qui est essentiel pour maintenir la tuberculose dans la phase de latence. En outre, la vitamine D régule la diminution de la transcription d'une substance qui est nécessaire pour la survie intracellulaire du bacille de la tuberculose dans les macrophages, contenant en outre les bacilles.<sup>84,85</sup> La carence en vitamine D permet à la maladie de progresser vers la forme active.

- Plus récemment, le rôle de la vitamine D dans l'évolution de la tuberculose est réapparu avec l'augmentation de l'incidence de la tuberculose active pendant les mois d'hiver chez les individus du sous-continent **indien** après avoir déménagé au **Royaume-Uni**. On a émis l'hypothèse que les immigrants provenant de pays tropicaux, où

la tuberculose latente est commune, enregistraient une baisse marquée de leur taux sérique de vitamine D quand ils vivaient dans le froid nuageux de l'Angleterre, avec beaucoup moins de possibilité d'exposition au soleil.<sup>19</sup> La pauvreté n'est pas considérée comme facteur comme ces communautés d'immigrants sont généralement plus prospères.<sup>14</sup> Pour tester cette hypothèse chez les immigrants à Londres, les niveaux de la vitamine D<sub>3</sub> dans le plasma de 210 patients atteints de tuberculose active ont été mesurés régulièrement. Parmi tous les sujets, 76% étaient déficients en vitamine D (<22 nmol/L) et 56% avaient des concentrations indétectables.<sup>85</sup>

- Une autre étude réalisée chez les **Indiens** goudjâti vivant à Londres, en **Angleterre**, a permis de trouver une forte prévalence de la carence en vitamine D<sub>3</sub>, avec des concentrations plus faibles chez ceux atteints de tuberculose active. Le taux de tuberculose active augmente avec la diminution des concentrations en vitamine D<sub>3</sub> (OR 2,9, IC 95% 1.3-6.5 chez ceux avec la vitamine D<sub>3</sub><10 nmol/L; ou 9,9, IC 95% 1.3-76.2 chez ceux avec de la vitamine D<sub>3</sub> indétectable, p<0,01).<sup>14</sup> Les auteurs concluent que le faible apport alimentaire en vitamine D associé à l'absence d'exposition au soleil est le facteur principal de carence en vitamine D qui contribue à la susceptibilité à la tuberculose active acquise par cette population.<sup>14</sup>

On suggère que la combinaison d'un génotype spécifique avec un déficit en vitamine D prédispose une personne atteinte de tuberculose latente à la maladie active.<sup>19</sup> La résistance à l'infection peut être déterminée génétiquement par la capacité de la vitamine D à activer les macrophages à consommer et à détruire le bacille tuberculeux. Les effets de la vitamine D sont

principalement déterminés par un récepteur de la vitamine D, qui a des polymorphismes communs (variations infimes d'un caractère qui se produisent dans l'ADN de l'homme) qui influencent les récepteurs d'activités de vitamine D. Ces polymorphismes sont les moyens potentiels de la susceptibilité génétique à la tuberculose active.<sup>86</sup>

- Dans une étude **péruvienne** de patients atteints de tuberculose pulmonaire vivant dans une communauté où l'incidence de la tuberculose est élevée, certains polymorphismes récepteurs de la vitamine D étaient associés à la résolution nettement plus rapide de la tuberculose pulmonaire avec un traitement TDOC, tandis qu'un autre polymorphisme a été associé à un processus de maladie plus agressif et une lente réponse au traitement. Les auteurs notent aussi que les traitements à la rifampicine et à l'isoniazide peuvent modifier le métabolisme de la vitamine D et aussi influencer les polymorphismes au cours du traitement. Ils suggèrent que la supplémentation en vitamine D peut être bénéfique et qu'une étude plus poussée sur cette question est justifiée.<sup>83</sup>

Le statut en vitamine D chez les malades co-infectés au VIH/TB n'a pas encore été décrit.

#### *Les oligo-éléments*

Les traces de concentrations d'élément dans le sang de personnes atteintes de tuberculose active ne sont pas bien documentées.

- Une étude a été menée sur l'examen des concentrations sériques de zinc, de fer, de cuivre et de sélénium chez 155 patients atteints de tuberculose active en **Ethiopie** avant et après le traitement anti-TB, comparé à 31 sujets témoins sains. Au départ, avant le traitement médicamenteux, la moyenne de sérum de zinc, de fer et de sélénium chez les patients TB était plus faible que chez les témoins, et une proportion plus élevée a

été jugée insuffisante (carence en zinc de 47,1% chez les patients TB contre 25,8% chez les témoins, 14,8 carence en fer % chez les patients TB contre 3,2% chez les témoins, déficience en sélénium 35,5% chez les patients TB contre 22,6% chez les témoins). Après deux mois de traitement anti-TB, la concentration de zinc moyenne a augmenté de manière significative chez les patients tuberculeux ( $87,3 \pm 26,8$  vs  $118,3 \pm$  avant  $59,6$  mg/dl après traitement,  $p < 0,05$ ), mais pas chez les sujets co-infectés au VIH, ni pour les autres oligo-éléments mesurés. Au départ, le faible taux de zinc dans le sérum, était probablement dû à la redistribution du zinc à partir du sérum à d'autres tissus ou une altération des protéines de transport, tous deux associés à une réponse de phase aiguë.<sup>59</sup> Dès lors que les concentrations sériques de fer, de zinc et de cuivre sont modifiées avec une infection et une réponse en phase aiguë, une limitation de cette étude est que la présence d'un processus de la phase aiguë n'a pas été mesurée.

#### *Fer et anémie*

L'anémie est fréquente chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire, et semble être plus fréquente chez les patients co-infectés au VIH/TB. Les raisons proposées pour cela incluent une augmentation de la perte de sang venant de l'hémoptysie (sang dans les crachats des malades de la tuberculose), une atteinte de la moelle osseuse (diminution de la production de globules rouges), un apport insuffisant (manque d'appétit et la prise alimentaire) résultant d'un statut en micronutriments pauvre, et une anémie d'inflammation chronique (le fer circulant a diminué alors que le fer stocké s'est accru, rendant moins de fer disponible pour les microbes).<sup>87,88</sup>

- Dans une étude sur le statut en micronutriments et l'anémie menée au **Malawi** auprès de 500 patients nouvellement

diagnostiqués de tuberculose pulmonaire (dont 370 co-infectés par le VIH), la prévalence de l'anémie est élevée et plus fréquente chez ceux co-infectés par le VIH (76,9% chez les patients tuberculeux et 88,4% chez les patients co-infectés,  $p=0,002$ ). Les carences en micronutriments sont courantes chez tous les patients, avec 59% de carence en vitamine A, 12% déficients en vitamine E, 80% déficients en zinc, et 88% de carence en sélénium. La diminution des concentrations de rétinol, les caroténoïdes et le sélénium a été associée au degré de l'anémie. Les auteurs suggèrent que la carence en sélénium peut contribuer à l'anémie par l'augmentation du stress oxydatif.<sup>87</sup>

En revanche, la surcharge en fer survient chez environ 10% de certaines populations rurales africaines et est attribuée à l'apport en fer alimentaire élevé dans la consommation de boissons fermentées traditionnelles. La surcharge en fer peut favoriser la croissance du *Mycobacterium tuberculosis* par l'altération de la suppression des macrophages de micro-organismes envahisseurs.

- Dans une étude de 98 patients atteints de tuberculose pulmonaire et 98 sujets témoins au **Zimbabwe**, les estimations ont été faites sur la consommation de bière traditionnelle à vie. L'augmentation de fer alimentaire est définie comme une consommation à vie estimée à  $> 1000L$  de bière traditionnelle. Les indices de fer ont été mesurés jusqu'à neuf mois après le début du traitement antituberculeux. Au début du traitement, le taux d'hémoglobine moyen ( $9,4 \pm 2,1$  en TB,  $14,3 \pm 1,7$  chez les témoins,  $p<0,001$ ) était plus faible et la ferritine et la saturation moyenne de transferrine étaient plus élevés chez les patients TB. Dans l'ensemble avec le temps, la ferritine sérique a diminué de manière significative et les taux d'hémoglobine ont augmenté de

manière significative. Parmi les sujets séronégatifs, 20,2% des personnes qui n'ont pas augmenté leur consommation de fer dans leur alimentation avaient la tuberculose, tandis que 44,8% de ceux qui ont augmenté leur consommation de fer dans leur alimentation avaient la tuberculose. Parmi les sujets séropositifs, 84,1% des personnes qui n'avaient pas augmenté leur consommation de fer dans leur alimentation avaient la tuberculose tandis que 71,4% de ceux qui ont augmenté leur consommation de fer dans leur alimentation avaient la tuberculose. Après ajustement de l'âge, de statut VIH, et de la fonction hépatique, l'augmentation de la consommation de fer dans l'alimentation est associée à un risque accru de 3,5 fois de développer la tuberculose et une augmentation de 1,3 fois plus de risques de mortalité. Les auteurs concluent que la concentration élevée en fer alimentaire peut augmenter le risque de déclencher la maladie.<sup>89</sup> D'autres variables confondantes, telles que la consommation régulière d'alcool, doivent également être prises en considération.

#### **Effet de la supplémentation en micronutriments sur les conséquences de la TB**

Les données sur l'impact de la supplémentation en micronutriments sur les conséquences de la tuberculose sont actuellement limitées. Trois essais randomisés ont été trouvés dans la littérature et méritent une attention particulière en raison de la force de leur conception:

- **La vitamine A et le zinc:** Pour étudier l'effet de la vitamine A et la supplémentation en zinc sur le traitement anti-TB, Karyadi et al. ont effectué un essai en double-aveugle contrôlé par placebo chez les patients nouvellement diagnostiqués de tuberculose pulmonaire en **Indonésie**. Les sujets ont reçu l'équivalent de 1500 rétinol (5000 UI) en vitamine A avec

15 mg de zinc par jour ou un placebo pendant six mois. Après deux et six mois, les deux groupes ont connu des augmentations significatives d'hémoglobine et de rétinol plasmatique, mais l'augmentation de rétinol était plus élevée au niveau du groupe supplémenté. Les proportions de patients souffrant d'anémie ou de zinc ou de rétinol plasmatique bas n'étaient pas différentes entre les groupes. Dans les deux groupes il y a eu une augmentation significative de l'albumine sérique et du poids corporel, mais les différences entre les groupes n'étaient pas significatives. A deux semaines et jusqu'à sept semaines, le nombre de patients aux frottis négatifs dans le groupe recevant des micronutriments était plus élevé que le groupe placebo, comme l'était la moyenne de réduction dans la zone de lésion sur la radiographie pulmonaire. À six mois, l'indice de Karnofsky de bien-être s'est accru dans le groupe supplémenté en oligo-éléments. Les auteurs ont conclu que la supplémentation a amélioré l'efficacité du traitement anti-tuberculeux dans les deux premiers mois de traitement, avec moins d'amélioration constatée entre deux et six mois de traitement. Le principal avantage est au niveau de la communauté parce que le patient devient moins infectieux plus tôt, avec moins de chances d'infecter les autres.<sup>16</sup>

- **Le fer:** Afin de déterminer si la supplémentation en fer a un effet délétère lors de l'infection de la tuberculose active,<sup>90,91</sup> Devi et al. ont mené une étude prospective en double-aveugle sur l'effet de la thérapie en fer sur l'anémie modérée (taux d'hémoglobine 80-110g/L) chez les patients males adultes atteints de tuberculose pulmonaire en Inde. Les patients ont été assignés à l'un des trois groupes pour la supplémentation quotidienne et le suivis pendant six mois de traitement contre la tuberculose: (1) un placebo, (2) 75 mg de fer élémentaire sous forme de fumarate ferreux, ou (3) la même dose

de fer ajouté de 25 mg de zinc, 2,5 mg de thiamine, riboflavine 1,5 mg, 0,75 mg de pyridoxine, 1,25 cyanocobalamine mg, 20 mg d'acide ascorbique et 0,25 mg d'acide folique. Des augmentations significatives de l'IMC, du statut en fer, et d'autres indices hématologiques ont eu lieu dans les trois groupes. La plus forte augmentation de l'hémoglobine et le statut en fer sont survenus à un et deux mois dans les deux groupes supplémentés par rapport au groupe placebo. Cependant, cette différence a disparu après six mois de traitement. Les améliorations radiologiques et cliniques ont été similaires entre les groupes. Les auteurs ont conclu que chez les patients tuberculeux présentant une anémie légère à modérée, la supplémentation en fer a accéléré l'hématopoïèse normale dans les phases initiales du traitement, peut-être parce que l'inflammation a contribué à l'anémie, et une nouvelle amélioration dépend de la correction du processus inflammatoire. Il convient de noter qu'au cours des deux premiers mois de traitement anti-tuberculeux et de la supplémentation, les patients ont consommé une alimentation équilibrée pendant leur hospitalisation, sans aucune information sur la qualité de l'alimentation à leur retour à la maison. Par conséquent, la contribution de l'apport alimentaire aux résultats à court et à long terme n'a pu être évaluée.<sup>88</sup>

- **Les micronutriments multiples:** Un essai randomisé en double-aveugle contrôlé par le placebo a été menée auprès de 530 patients nouvellement diagnostiqués de tuberculose pulmonaire en Tanzanie afin de déterminer si la supplémentation en micronutriments réduit le temps de conversion de frottis positif à la bacilloscopie négative des résultats des tests de tuberculose.<sup>92</sup> Les patients ont été choisis au hasard pour recevoir des suppléments quotidiens de soit: (1) un placebo, (2) 45 mg de zinc élémentaire

seulement, (3) la même quantité de zinc avec des doses élevées d'autres micronutriments (5000 UI de vitamine A, 20 mg chaque de vitamine B<sub>1</sub> et B<sub>2</sub>, 25 mg de vitamine B<sub>6</sub>, 50 ug de vitamine B<sub>12</sub>, 0,8 mg d'acide folique, la niacine 40 mg, 200 mg de vitamine C, 60 mg de vitamine E, 200 UI de vitamine D<sub>3</sub>, 0,2 mg de sélénium, 5 mg de cuivre), ou (4) les mêmes micronutriments sans zinc. Les cultures d'expectorations ont été obtenues à deux, quatre et huit semaines de traitement standard stratégique utilisant les TDOC contre la tuberculose. Les chercheurs n'ont pas trouvé d'effets significatifs de la supplémentation en micronutriments ou en zinc sur les résultats primaires, de la conversion de la culture, à tout point de temps, mais ils signalent que les patients recevant le zinc et les suppléments en micronutriments multiples ont eu une prise de poids de 2,4 kg de plus que ceux recevant le placebo, les multi-micronutriments,

ou le zinc seulement (95% CI 0,9, 3,8, p=0,002). Le gain de poids moyen global était de 6.88 kg.<sup>92</sup> Le groupe recevant le zinc et les multi-micronutriments a également vu une réduction de la mortalité (RR 0,29; IC 95% 0,10, 0,80). Fait intéressant, dans le groupe de co-infectés au VIH, le zinc ou les micronutriments seuls ou en collaboration ont été associés à un risque réduit de 50-70% des décès, bien que ce n'était pas statistiquement significatif. La principale limitation de cette étude était que le respect des suppléments n'a pas été déterminé. Les auteurs concluent que la supplémentation en dose élevée de micronutriments multiples peut augmenter la survie des patients co-infectés au VIH/TB au cours du traitement de la tuberculose, mais que des recherches supplémentaires sont nécessaires parmi ceux atteints de tuberculose seulement, et avec des doses différentes d'éléments nutritifs en fonction de l'emplacement.

### Les oligo-éléments et la tuberculose—Résumé

- La relation entre les micronutriments et la tuberculose est complexe.
- La tuberculose active augmente le stress oxydatif, la création d'exigences plus grandes en nutriments anti-oxydants.
- La réduction des taux d'agents nutritifs de réponse de phase aiguë circulant peut conduire à une surestimation du rôle des micronutriments dans la tuberculose.
- Des études limitées suggèrent que pour ceux qui ont des carences en micronutriments, une supplémentation en micronutriments journalière peut avoir un avantage supplémentaire au cours des premiers mois du traitement anti-TB pour améliorer l'état nutritionnel, améliorer le traitement clinique, et réduire la mortalité.
- Avec la tuberculose comme avec d'autres infections, l'apport en fer au-delà de la carence peut avoir des effets délétères et devrait être évité.
- La supplémentation en pyridoxine (vitamine B<sub>6</sub>) devrait être fournie avec l'INH dans les zones où le régime alimentaire a une faible teneur en cette vitamine.
- La supplémentation en vitamine D peut également être nécessaire lorsque la lumière du soleil et les régimes alimentaires sont insuffisants, bien que de nouvelles recherches sur l'impact de la supplémentation en vitamine D au cours du traitement antituberculeux soient nécessaires.
- Des recherches supplémentaires sont justifiées par l'impact des suppléments de micronutriments multiples sur les résultats de tuberculose associés dans des contextes où les collectivités locales, à une alimentation essentiellement à base de céréales sont peu susceptibles de fournir l'teneur en micronutriments (en raison de la faible biodisponibilité et de teneur élevée en fibres).

## V. L'expérience et les considérations dans l'intégration de la nutrition dans les programmes de lutte antituberculeuse

L'accès et le traitement avec succès de la tuberculose sont complexes. Elles comprennent le diagnostic et le traitement de la maladie pour une longue période de temps (généralement six à huit mois) de personnes qui sont souvent pauvres et vivent une insécurité alimentaire et ont des obstacles face à l'accès aux soins de santé. Une cause fréquente d'échec du traitement contre la tuberculose est une mauvaise observation du traitement de longue durée, ce qui entraîne la résistance aux antituberculeux. La tuberculose multi-résistante aux médicaments est un défi grave et elle est une préoccupation croissante en Afrique. Le soutien social est important pour le succès.<sup>93</sup> Dans l'idéal, un programme de lutte contre la tuberculose comprend un ensemble de politiques pour éduquer, motiver et suivre les patients.<sup>94</sup>

Notre examen a trouvé que la preuve de programme de soutien nutritionnel pour les patients atteints de tuberculose est trop limitée pour faire des recommandations fermes pour des programmes spécifiques. Cependant, il y a lieu de croire que le soutien nutritionnel pourrait être bénéfique pour la gestion des maladies. Prenant en compte cette réalité et en se basant sur l'examen des preuves, le soutien nutritionnel dans les programmes de lutte antituberculeuse peut inclure les éléments suivants:

- Évaluation nutritionnelle afin de déterminer l'état nutritionnel et les références ou intervention nécessaires.
- L'éducation nutritionnelle et les conseils sur la gestion des symptômes et l'amélioration de l'apport alimentaire pendant et après le traitement de la tuberculose et la guérison microbienne.
- La cible de suppléments en micronutriments (par exemple, la vitamine B<sub>6</sub>).

- L'alimentation de soutien pour le traitement de la malnutrition chez les patients co-infectés au TB/VIH.
- L'alimentation de soutien comme un filet de sécurité pour augmenter l'adhésion au traitement.

Il y a peu de documentation à jour sur le rôle du soutien nutritionnel dans les programmes de lutte antituberculeuse et il n'est donc pas certain que ces éléments soient mis en œuvre sur le terrain. La plupart des pratiques ont été la fourniture d'un appui alimentaire aux patients atteints de tuberculose, et ces leçons sont résumées ci-dessous.

### **Expérience dans la fourniture d'aide alimentaire aux tuberculeux**

Plusieurs programmes de lutte antituberculeuse ont fourni de la nourriture aux patients tuberculeux et aux agents de santé comme un moyen d'améliorer les performances de chacun.<sup>95</sup> L'aide alimentaire est un moyen ciblé potentiellement influent, pour accroître l'adhésion au traitement de la tuberculose, en réduisant les coûts de traitement pour les patients, et en améliorant leur état nutritionnel. L'aide alimentaire peut influencer sur la détection précoce des cas (encourager les patients à venir pour le diagnostic et le traitement plus tôt dans le processus de la maladie), et de promouvoir la durée totale du traitement. Ces deux éléments sont importants pour réduire la transmission de la tuberculose.<sup>95</sup> Les coûts économiques de ces programmes de traitement contre la tuberculose comprennent la perte d'emploi, des revenus et de la productivité, l'augmentation du coût du voyage pour arriver aux centres de traitement, et d'autres coûts liés à la santé.<sup>93</sup> Les interventions qui augmentent l'adhésion au traitement complet sont importantes non seulement pour le patient, mais aussi pour la santé publique.

### *Le programme alimentaire mondial*

Le Programme alimentaire mondial (PAM), le bras de l'aide alimentaire des Nations Unies, a rédigé un rapport résumant l'aide alimentaire dans le contexte des soins de la tuberculose. Un des objectifs du PAM est d'améliorer la nutrition, la qualité de vie, et l'auto-assistance aux individus et aux communautés. Leurs programmes d'aide alimentaire visent à améliorer le suivi du traitement des patients en vertu de la stratégie TDOC (résultant en une meilleure détection et un meilleur taux de guérison), tout en aidant les patients dans les ménages souffrant d'insécurité alimentaire à répondre à leurs besoins nutritionnels pendant le traitement. L'aide alimentaire augmente la fréquentation des centres de soins de santé augmentant ainsi la détection des cas.<sup>93</sup> Les commentaires des bureaux de pays du PAM indiquent que l'aide alimentaire incite les patients à suivre le traitement complet de la tuberculose, d'améliorer leur état nutritionnel, et d'encourager les patients atteints de tuberculose à participer aux programmes de santé tels que les tests de VIH/SIDA. D'autres leçons sont résumées dans l'**encadré 6**.

### **Le coût de la provision du soutien alimentaire**

La provision d'aliments peut être considérée comme une intervention ciblée pour surmonter les obstacles associés à la continuation du traitement contre la tuberculose et aussi une qui s'assure que les services de santé sont adaptés aux besoins du patient. Si un nombre important de personnes n'a pas suivi un traitement complet, le système de soins de santé peut être considéré comme ayant échoué.<sup>94</sup>

Les données sur le nombre estimé de patients atteints de tuberculose active qui pourraient bénéficier d'un soutien nutritionnel et le rapport coût-efficacité de l'aide alimentaire pour les patients atteints de tuberculose ne sont pas encore disponibles. Le PAM estime

que 3,8 millions de personnes touchées par le VIH ont besoin d'un soutien nutritionnel en 2006, et que près du double de ce nombre en aura besoin d'ici l'an 2008. On estime que neuf millions d'Africains sont co-infectés par le VIH et la tuberculose. Ces personnes sont les plus vulnérables au plan nutritionnel et de nombreuses sont susceptibles d'avoir besoin d'un soutien nutritionnel. Le PAM et l'ONUSIDA estiment que près de \$0,66 par jour est nécessaire pour soutenir un malade du SIDA et sa famille, et très probablement le coût serait le même pour un patient atteint de tuberculose. En fonction de la durée du soutien nutritionnel au cours du traitement médical, le coût théorique de l'aide alimentaire par patient varie d'environ \$40 pour deux mois à \$119 pour six mois. Les coûts estimés pour traiter une personne atteinte de tuberculose active avec succès varient considérablement d'un pays à l'autre, passant de \$140 en Ouganda à plus de \$350 par patient au Mozambique et au Nigeria. Par conséquent, le coût de l'aide alimentaire au cours du traitement exige des ressources supplémentaires considérables.<sup>10</sup>

### *Halte à la tuberculose/Banque mondiale*

Un groupe de Halte à la tuberculose/Banque mondiale et de Management Sciences for Health/Rational Pharmaceutical Management Plus/USAID a terminé une étude de cas pour examiner le programme d'aide alimentaire au Cambodge, une zone à forte prévalence de tuberculose et de malnutrition. Bien que l'impact direct de l'aide alimentaire sur la détection de cas de tuberculose ou de succès du traitement dans le programme de la stratégie TDOC n'a pu être déterminé, dans l'ensemble les patients et les agents de santé estiment que les avantages du programme compensent les coûts du traitement, les patients sont motivés à rechercher un traitement plus tôt, à améliorer leur respect du traitement et leur état nutritionnel et à réduire leur stress. Les patients guéris et les membres de

### Encadré 6. Expérience des trois programmes d'aide alimentaire du PAM contre la tuberculose<sup>93</sup>

	Lesotho	Soudan	Burkina Faso
Situation	Faible taux d'achèvement du traitement contre la TB et la forte prévalence du VIH	Mise en œuvre de conflits	Taux de détection de la tuberculose faible et modeste taux de prévalence du VIH
Partenaires	Ministère de la Santé du Lesotho et des affaires sociales	Programme national de lutte contre la tuberculose Initiative de lutte contre la tuberculose "Corne de l'Afrique"	Programme national de lutte contre la tuberculose Fonds mondial de lutte contre le VIH/SIDA, la tuberculose et le paludisme
Les critères d'admissibilité	L'insécurité alimentaire, le test positif de la TB (crachats ou radiographie pulmonaire), L'inscription dans la stratégie TDOC du programme de traitement contre la tuberculose	Vulnérabilité, Conflit dans la région	Aucun
L'évaluation locale	Le VIH alimente l'épidémie de tuberculose, Le ratio de cas de tuberculose Homme pour femmes: 2:1	Des personnes déplacées à l'hygiène pauvre et malnutris. La plupart des patients atteints de tuberculose ont une insécurité alimentaire et un mauvais état nutritionnel.	L'objectif de l'aide alimentaire est d'augmenter la participation aux centres de dépistage et de traitement, et de réduire les taux de défaillance.
Le type de ration	Type mensuel, distribué par les centres de santé. Les portions de patient et les portions de famille	Portions de patient seules	La nourriture fournie à tous les patients atteints de tuberculose et les bénévoles gérant la distribution alimentaire dans les centres de santé. La provision des rations des patients faite par mois.
Le contenu de la ration	Famille: 400 g de farine de maïs, 60 g de légumineuses, 20 g d'huile par personne/jour Patient: 200 g de maïs soja (CSB)/jour	Patient: 50 g CSB, 450 g de céréales, 50 g de légumineuses, 30 g d'huile, 10 g de sel, 25 g de sucre/jour (2226 kcal/jour)	Patient: 1,5 kg CSB, 12 kg de céréales, 1,8 kg d'impulsions, 0,75 kg d'huile, 0,15 kg de sel, 0,6 kg de sucre par personne/mois
Cibles	2.529 patients par mois et 18.953 bénéficiaires indirects/mois	13.452 patients Janvier-août 2005	On estime 5875 bénéficiaires pour 2006
Commentaires des patients	CSB a aidés à prendre du poids rapidement. L'aide alimentaire a augmenté l'adhésion au traitement.	Amélioration du bien-être. L'aide alimentaire a augmenté l'adhésion au traitement.	L'observation d'une fréquentation accrue des centres de santé et la diminution du nombre de défailants.
Problèmes rencontrés	Les agents de santé: difficile de donner la nourriture sans recevoir eux-mêmes d'incitation. Difficile d'intégrer la tuberculose dans le programme VIH/SIDA. Difficulté avec la coordination en temps voulu entre les médicaments et la distribution alimentaire.	Les agents de santé: difficile de cibler les bénéficiaires, puisque les patients ont tendance à nier la maladie et éviter un traitement à cause de la peur et de la stigmatisation.	Évaluation pas encore effectuée.

leur famille ont communiqué les avantages du programme et ont promu le traitement antituberculeux au sein de leurs communautés. Les patients ont signalé que la ration alimentaire mensuelle dure de deux à neuf jours, en fonction de la taille du ménage et du revenu. Le groupe a conclu que l'intégration du programme d'aide alimentaire au programme de traitement de la tuberculose usant de la stratégie TDOC s'inscrit parfaitement dans les Objectifs du Millénaire pour le développement de réduction de la pauvreté, tout en favorisant la collaboration et la démonstration de la durabilité et l'impact.<sup>95</sup>

#### **C-SAFE**

Le Consortium pour la sécurité alimentaire d'urgence de l'Afrique australe (C-SAFE) fournit une aide alimentaire aux patients

atteints de VIH/SIDA, y compris ceux co-infectés par la tuberculose. Ils ont effectué une revue de la littérature sur l'impact de l'aide alimentaire ciblée chez les personnes vivant avec le VIH/SIDA et des recherches sur le terrain au **Malawi, en Zambie et au Zimbabwe**, mais ils ont conclu qu'il est très difficile de mesurer l'impact de l'aide alimentaire au sein de ces programmes à cause d'une documentation limitée. La mesure de succès la plus fréquemment rapportée dans tous les programmes est l'augmentation des traitements et leur observation. Sur la base d'anecdotes et de témoignages, les auteurs indiquent que les individus et les familles ont estimé que l'aide alimentaire a augmenté la ration alimentaire quotidienne de tous les membres du ménage, l'augmentation des fonds disponibles pour d'autres besoins, et l'amélioration de la sécurité alimentaire

#### **Lignes directrices C-SAFE pour l'utilisation de l'aide alimentaire chez les patients atteints de tuberculose:**

- Travailler en étroite collaboration avec tous les niveaux du programme national de la lutte contre la Tuberculose afin de renforcer à la fois les mécanismes d'aiguillage, dépistage et le suivi et l'évaluation.
- S'assurer que les patients recevant de la nourriture adhèrent aux plans de traitement. Vérification des cartes de la stratégie DOTS et de contrôles sur place des dossiers de la clinique devrait être inclus dans le protocole de vérification des bénéficiaires.
- Fournir une aide alimentaire aux patients tuberculeux qualifiés qui respectent leur traitement pendant toute la durée du traitement.
- Assurer la fourniture d'aliments riches en nutriments, les produits enrichis dans la ration alimentaire pour au moins les deux premiers mois de traitement contre la tuberculose (ou la période de traitement en entier si possible).
- Se décharger des bénéficiaires qui ne respectent pas les plans de traitement.
- S'assurer que les soignants sont bien informés sur la tuberculose et sont en mesure de fournir aux bénéficiaires des conseils simples, d'information et d'encouragement.
- Utiliser tous les moyens possibles pour diffuser l'information sur la tuberculose aux communautés pour encourager l'identification précoce des cas, l'observance du traitement et le dépistage du VIH.
- Mettre en contact les patients atteints de tuberculose avec des initiatives de sécurité alimentaire de long terme une fois qu'ils sont rétablis.
- Arrêter l'aide alimentaire aux patients à la fin du traitement, à moins qu'ils ne restent malades chroniques (auquel cas ils devraient être transférés à une autre catégorie).
- Mettre en place un système d'enregistrement permettant d'identifier les patients tuberculeux, séparément des autres bénéficiaires souffrant de maladies chroniques afin de suivre le succès de cette initiative.
- Référer les patients à une autre catégorie de bénéficiaires sur une base de cas par-cas selon les besoins.

des ménages. On associait ces avantages à la prise de poids et à l'amélioration de la santé, l'augmentation du niveau d'énergie, l'observation du traitement médical, la fréquentation scolaire, l'immunité, la qualité de vie, la capacité productive, et la survie- bien que des mesures objectives de ces résultats soient limitées.<sup>96</sup>

### **Les considérations techniques pour la fourniture d'une assistance alimentaire dans les programmes contre la tuberculose**

Pour réaliser une intervention efficace dans le traitement et le contrôle d'une maladie mortelle comme la tuberculose, les agents de santé doivent travailler au sein du système de santé qui offre des soins appropriés aux besoins des gens.<sup>94</sup> Bien que la plupart des preuves de l'impact de l'aide alimentaire sur l'état nutritionnel des patients atteints de tuberculose, la qualité de vie et le respect et le résultat du traitement sont anecdotiques, il y a de fortes raisons de croire que ce soutien aura des retombées directes sur les adultes et les enfants infectés par la tuberculose ainsi que leurs familles, pendant et après un traitement anti-TB (voir chapitre III).

Dans cet esprit, il est possible d'esquisser des considérations techniques spécifiques pour appuyer la planification, y compris la définition des objectifs, évaluer les besoins nutritionnels (le statut, l'insécurité alimentaire), les canaux de distribution, et d'autres considérations d'ordre logistique. Par exemple:

- **Questions à poser avant de commencer:** l'insécurité alimentaire est-elle un problème pour la population cible? Est-ce que l'adhérence du traitement contre la tuberculose est un défi? Est-ce que la gestion du programme TB est solide? Qui sera responsable de la conception et de la gestion du programme alimentaire? Y a-t-il des mécanismes pour procurer la nourriture et contrôler sa distribution? Y a-t-il suffisamment de personnel et de

temps pour faire une bonne évaluation nutritionnelle, distribuer la nourriture, et surveiller l'impact du programme? Y a-t-il des équipements adéquats de mesure de l'anthropométrie? Quelle formation sera nécessaire?

- **Les objectifs:** les objectifs de soutien alimentaire et de nutrition doivent être clairement définis. Des objectifs possibles comprennent une adhésion améliorée et l'achèvement de la thérapie anti-tuberculose, l'amélioration de l'état nutritionnel, ou la proportion réduite des patients atteints de tuberculose qui ont un IMC < 18,5 à la fin du traitement.
- **Les besoins en évaluation nutritionnelle:** L'aide alimentaire peut être fondée sur la vulnérabilité individuelle à l'insécurité alimentaire ou des signes cliniques de malnutrition, ou il peut être fondée sur la vulnérabilité des ménages ou de la communauté à l'insécurité alimentaire. Dans les deux cas, des évaluations de référence de l'IMC (poids, taille) ou du périmètre brachial sont recommandées. Si l'épaisseur du pli cutané ou une analyse d'impédance bioélectrique (AIB) est possible alors ces mesures devraient être prises aussi bien pour évaluer la composition corporelle et le degré d'amaigrissement. Comprendre quelque chose au sujet de l'alimentation locale est nécessaire afin de donner en temps opportun et approprié des conseils nutritionnels aux patients présentant une perte d'appétit, des nausées ou d'autres symptômes liés à l'infection et/ou au traitement. La nécessité d'une supplémentation en micronutriments peut être établie sur la base des connaissances du régime alimentaire local ou sur l'évaluation des risques alimentaires individuels.
- **Les canaux de livraison:** Les programmes doivent décider où la nourriture sera livrée et si l'aide alimentaire sera «directement observée» (sur le site, cuits) ou prévue pour la consommation domestique (souvent des ingrédients crus). Les

programmes doivent également déterminer si les rations seront mises à la disposition des patients TB uniquement, ce qui est plus facile à faire avec l'alimentation sur place, ou mis à la disposition d'autres membres du ménage, ce qui est parfois nécessaire pour des rations à emporter et où l'insécurité alimentaire affecte la ensemble du ménage.

- **La durée de l'aide:** la plupart des programmes offrent une aide alimentaire pendant la durée du traitement antituberculeux comme l'adhésion au traitement et son achèvement sont des objectifs primordiaux.<sup>93</sup> Cependant, dans certains cas, des programmes souhaiteraient peut-être étendre l'aide alimentaire suffisante pour assurer un rétablissement nutritionnel après la fin du traitement.
- **La ration alimentaire:** La composition d'un programme d'aide alimentaire va probablement varier d'un pays à l'autre car il n'y a pas d'aliments particuliers qui soient spécifiquement recommandés dans la gestion de la tuberculose. Deux modèles ont été utilisés: la nourriture par prescription (c'est-à-dire, une alimentation prescrite comme un médicament pour un individu) et les rations alimentaires pour le ménage. Le plus important, est que la nourriture doit être agréable au goût, en nutriments, culturellement appropriée, abordable et disponible. Il y a, cependant, des considérations spéciales pour l'alimentation thérapeutique qui doivent être respectées si tel est le principal objectif de l'aide alimentaire. La plupart des programmes appuyés par le PAM fourniront des rations aux ménages qui comprennent du maïs, des légumineuses, de l'huile végétale, et des mélanges maïs-soja. Certains sites comprennent des éléments supplémentaires tels que le sucre, le sel, le riz, les lentilles, et le poisson. L'état de la sécurité alimentaire globale permettra de déterminer si la ration doit être basée

sur l'individu ou sur le ménage. Souvent, le patient qui reçoit la ration individuelle le partage avec les autres membres de la famille, résultant en une quantité insuffisante de soutien nutritionnel pour les patients. Les rations de ménage, par conséquent, peuvent contribuer à maintenir la productivité et la capacité de générer des revenus pour les autres membres du ménage, indirectement, et cela au profit du malade.<sup>93</sup>

- **Le suivi et l'évaluation:** Les indicateurs utilisés pour surveiller et évaluer l'efficacité du programme d'aide alimentaire sont généralement spécifiques contre la tuberculose: le taux de guérison, le taux de mortalité et le taux de défaillance.<sup>96,93</sup> D'autres marqueurs sociaux de la qualité de vie, du bien-être, et de la fréquentation du centre de santé avant et après le lancement du programme peuvent aider à évaluer son impact aussi. Les poids répétés, l'épaisseur du pli de la peau, et les mesures de l'IMC devraient aussi être pris en considération pour la surveillance de routine et d'enregistrement.<sup>96</sup> Comme l'état nutritionnel est lié au traitement contre la tuberculose ainsi que l'absorption de nourriture, il peut être difficile de distinguer si l'amélioration de l'état nutritionnel est dû au contrôle de la maladie ou à l'apport alimentaire amélioré dû au programme d'aide alimentaire. (Des renseignements supplémentaires sur les indicateurs sont fournis dans la section suivante.)
- **L'approvisionnement et la distribution:** l'approvisionnement et la distribution de rations alimentaires sont des défis majeurs pour les programmes d'aide alimentaire. Les questionnaires du programme devraient déterminer où ils peuvent obtenir une source fiable de nourriture et une option de livraison (s) qu'ils mettront en œuvre. Il peut s'agir de: (1) les produits alimentaires et les médicaments sont livrés au patient en même temps, avec un traitement directement

observé, (2) les aliments sont livrés à une date fixée, différente de la livraison des médicaments; ou (3) les produits alimentaires sont livrés par semaine ou toutes les deux semaines pour les consommations sur place ou pour les aliments à emporter. À certains endroits le personnel fait des paquets de nourriture individuelle; à d'autres, les patients se répartissent et distribuent la nourriture selon les directives. La nourriture peut être administrée au patient dans les établissements de santé, le magasin local, ou le point de livraison. La flexibilité dans la livraison de nourriture aux patients aide les agents de santé à s'adapter aux conditions locales.<sup>95</sup> Les systèmes de déclaration, la formation et la supervision sont essentiels en vue de limiter les abus et de suivre le nombre de participants servis. La délivrance et l'utilisation des ordonnances alimentaires ou des cartes de rations devraient être nécessaires avant que la nourriture ne soit distribuée à des particuliers.<sup>95,96</sup>

- **Autres questions de gestion:** un programme d'aide alimentaire avec succès peut servir un grand nombre de patients atteints de tuberculose, et il est faisable et durable dans un programme de lutte antituberculeuse solide, aussi longtemps que l'attention est accordée aux systèmes de gestion transparente, à la communication et à la résolution des problèmes de capacités au niveau de toutes les parties prenantes y compris les ministères de la santé, les bailleurs de fonds, les collectivités et les patients.<sup>93</sup> L'efficacité du coût devra être mesurée.

### Evaluation de l'impact de l'aide alimentaire

Des outils pratiques pour évaluer l'impact de l'aide alimentaire ne sont pas couramment disponibles et l'expérience dans l'évaluation de l'impact est encore absente dans la plupart des programmes d'aide alimentaire.<sup>96</sup> Cependant, voici quelques indicateurs proposés pour mesurer l'impact de

l'aide alimentaire basée sur l'expérience et l'opinion d'experts:

- **La nutrition:** Les mesures quantitatives traditionnelles pour évaluer l'état nutritionnel au début et au cours du programme comprennent des mesures anthropométriques telles que la taille, le poids, l'indice de masse corporelle (IMC) et du périmètre brachial. On sait peu sur la sensibilité et la spécificité de ces mesures pour surveiller les changements de l'état nutritionnel des tuberculeux (et ceux co-infectés par le VIH) recevant une aide alimentaire au cours du traitement, et une étude plus approfondie est nécessaire pour déterminer leur utilité. Par conséquent, l'évaluation anthropométrique peut être plus utile dans la mesure de l'impact du programme lorsqu'il est utilisé conjointement avec d'autres mesures.<sup>96</sup>
- **La force et l'endurance:** La force de préhension (utilisant un dynamomètre) pourrait être utilisée pour mesurer le changement dans la force mais, comme l'anthropométrie elle n'a pas été testée chez les patients tuberculeux. La force de préhension est corrélée à l'IMC et au périmètre brachial et est un outil relativement nouveau à utiliser comme une mesure de proxy de l'état nutritionnel.<sup>96</sup>
- **Le suivi du traitement et l'efficacité:** c'est le nombre de patients venant pour le diagnostic et ayant achever le traitement avec succès. Le taux de guérison de la tuberculose, le taux de mortalité et le taux de défaillance doivent également être signalés. Le suivi d'autres services, tels que le dépistage du VIH, peut également être mesuré.
- **La qualité de vie:** L'aide alimentaire peut avoir un impact positif sur la qualité de la vie, mais il n'existe aucune étude publiée directement sur l'examen de l'impact de la supplémentation alimentaire sur la qualité de vie avec la tuberculose.<sup>96</sup> La qualité de la vie peut

être mesurée avec différents outils, tels que le score de Karnofsky. L'impact de l'aide alimentaire peut aussi être évalué par rapport aux considérations sociales et psychologiques.

- **La sécurité alimentaire dans le ménage:** Même si un programme d'aide alimentaire peut cibler un individu, il a également une incidence directe sur tous les membres du ménage. De nombreux programmes fournissent des rations familiales. L'impact au niveau des ménages, cependant, n'est pas nécessairement le même que l'impact sur les membres des ménages ciblés, et peut justifier une surveillance spécifique et une évaluation. Les indicateurs de sécurité alimentaire des ménages comprennent la diversité alimentaire, le nombre de repas consommés par jour, les changements de régime, la fréquence de la faim et le manque de nourriture dans le ménage, la consommation d'aliments de «lux», les dépenses en nourriture, et le maintien des actifs.

### Les priorités de recherche

Bien que l'interrelation entre l'état nutritionnel et la tuberculose est bien documentée, de nombreux domaines exigent une enquête plus approfondie pour améliorer la compréhension et la gestion de la malnutrition chez les tuberculeux. Les priorités spécifiques qui ont émergé de cette étude comprennent des études sur:

- L'effet de la malnutrition généralisée et les carences en micronutriments sur les résultats du traitement antituberculeux.
- La formulation la plus efficace (profil nutritionnel) et la durée de l'aide alimentaire—en tenant compte des régimes alimentaires locaux et des disponibilités alimentaires—pour le traitement de la malnutrition et à améliorer: (1) l'état nutritionnel global (masse musculaire chez les patients atteints de tuberculose, y compris les adultes et les enfants)

pendant et après le traitement de la tuberculose; (2) les résultats du traitement contre la tuberculose, et (3) la survie.

- La formulation la plus efficace, la durée et l'impact des suppléments de micronutriments, en plus du traitement anti-TB, d'améliorer: (1) l'état nutritionnel; (2) les résultats du traitement contre la tuberculose, et (3) la survie des personnes atteintes de tuberculose (y compris ceux avec une co-infection VIH/TB).
- L'effet de l'éducation nutritionnelle en se concentrant sur la culture d'aliments riches en éléments nutritifs et la consommation, sur l'état nutritionnel des patients atteints de tuberculose, leur rétablissement, et sur leurs familles.
- Les prestations non-nutritionnelles de soutien nutritionnel dans la tuberculose et la co-infection VIH/tuberculose et des programmes sur la détection des cas de tuberculose a augmenté l'adhésion au traitement, et les résultats du traitement (par exemple, en ce qui concerne la réémergence de la tuberculose et l'incidence des autres infections, en particulier chez les enfants).
- Les autres avantages non-nutritionnels du soutien nutritionnel dans la tuberculose et la co-infection VIH/TB, y compris sur la qualité de la vie, sur l'activité physique et l'endurance, et sur l'amélioration des avantages socio-économiques avec la capacité de retourner au travail plus tôt.
- Le dépistage de la carence en vitamine D chez les patients nouvellement diagnostiqués de tuberculose afin de déterminer la prévalence de la condition et ses relations avec la tuberculose.
- Les essais de supplémentation en vitamine D afin de déterminer le lien entre la carence en vitamine D<sub>3</sub> et la susceptibilité à la tuberculose.
- Les modèles de succès de l'intégration du soutien nutritionnel dans les programmes antituberculeux et VIH/TB, y compris

la collaboration entre les programmes pour atteindre des objectifs communs de réussite du traitement.

- Les meilleures pratiques pour l'évaluation de la nutrition, l'orientation, et les protocoles pour le traitement de

la malnutrition chez les adultes et les enfants dans les programmes de lutte contre la tuberculose et le TB/VIH.

- L'efficacité du coût du soutien alimentaire et nutritionnel dans les programmes antituberculeux et anti VIH/tuberculose.

## Conclusion

Sur la base des informations résumées dans le présent rapport, il est clair que la tuberculose affecte l'état nutritionnel. Beaucoup de patients avec une tuberculose active ont une perte sévère de poids et certains exhibent des signes de carences en vitamines et minéraux. L'état nutritionnel des personnes vivant avec une co-infection VIH/TB est encore pire. Toutefois, des exemples de meilleures pratiques de prise en charge nutritionnelle sont très limités.

Certains programmes de lutte antituberculeuse ont fourni de la nourriture aux patients tuberculeux et aux agents de santé comme moyen d'améliorer les performances de chacun. L'aide alimentaire est un moyen potentiellement influent pour augmenter l'adhésion au traitement de la tuberculose, en réduisant les coûts de traitement pour les patients, et en améliorant leur état nutritionnel. Bien que la plupart des données sur l'impact de l'aide alimentaire sur le statut nutritionnel des patients atteints de tuberculose, leur qualité de vie, leur adhésion au traitement, et les résultats sont anecdotiques, il y a lieu de croire que ce soutien aura des retombées directes sur les adultes et les enfants infectés par la tuberculose à la fois pendant et après le traitement médicamenteux. Cependant, le coût

des programmes de soutien alimentaire peut être considérable. D'autres moyens d'interventions abordables tels que les évaluations nutritionnelles périodiques et les conseils diététiques, et la gestion nutritionnelle des symptômes et des effets secondaires des médicaments, peuvent aider les patients TB à maintenir ou à augmenter leur consommation de nourriture et à se conformer aux médicaments antituberculeux. Mais encore une fois, le programme et/ou les données de recherche sont limités.

De nombreux domaines exigent une enquête plus approfondie afin d'améliorer notre compréhension et notre gestion de la malnutrition dans la tuberculose et la co-infection au VIH/TB. Les études sur les approches les plus efficaces de traitement de la malnutrition et de l'amélioration de l'état nutritionnel en général et de la masse musculaire des adultes et des enfants tuberculeux et ceux co-infectés au VIH/TB pendant et après le traitement sont des priorités particulières- en tenant compte des régimes alimentaires locaux et des disponibilités. Des modèles efficaces et variés pour l'intégration du soutien nutritionnel dans les programmes TB et VIH/TB et des données sur le rapport coût-efficacité de l'aide nutritionnelle intégrée sont également nécessaires.

**ANNEXE 1: Indice de masse corporelle chez les patients séropositifs et séronégatifs atteints de tuberculose nouvellement diagnostiqués**

IMC kg/m <sup>2</sup> Moyenne ± SD						
Référence, Endroit	Hommes			Femmes		
	VIH+ (n)	VIH- (n)	Valeur p	VIH+ (n)	VIH- (n)	Valeur p
Van Lettow <sup>51</sup> <b>Malawi</b>	18,3 ± 2,3 (100)	18,6 ± 2,4 (49)	NS	18,4 ± 2,9 (136)	18,7 ± 2,7 (34)	NS
Van Lettow <sup>97</sup> <b>Malawi</b>	18,5 ± 2,6 (156)	18,7 ± 3,1 (71)	NS	18,3 ± 2,8 (214)	18,6 ± 2,7 (59)	NS
Villamor <sup>67</sup> <b>Tanzanie</b>	19,0 ± 2,4 (376)	18,9 ± 2,2 (1169)	NS	19,3 ± 3,7 (344)	19,3 ± 3,0 (342)	NS
Niyongabo <sup>71</sup> <b>Burundi</b>	15,6 ± 3,4 (50) M:F 1.63	18,5 ± 2,5 (15) M:F 0.88	0,03			
Kennedy <sup>64</sup> <b>Tanzanie</b>	16,6 ± 1,7 (32)	17,6 ± 1,8 (67)	<0,01	18,2 ± 2,8 (21)	17,6 ± 1,9 (28)	NS
Mugusi <sup>69</sup> <b>Tanzanie</b>	17,8 ± 2,6 (61) H:F 086	18,6 ± 3,2 (39) H:F 1.35	NS			
Mabedo <sup>68</sup> <b>Ethiopie</b>	16,5 ± 2,5 (25) H:F 2,1	16,6 ± 2,4 (100) H:F 2,5				
Kassu <sup>59</sup> <b>Ethiopie</b>	17,5 ± 2,5 (74) H:F 0,54	18,0 ± 2,5 (81) H:F 0,72	NS			
Paton <sup>56</sup> <b>Singapour</b>	17,3 ± 2,4 (8)	17,1 ± 1,3 (10)	NS			

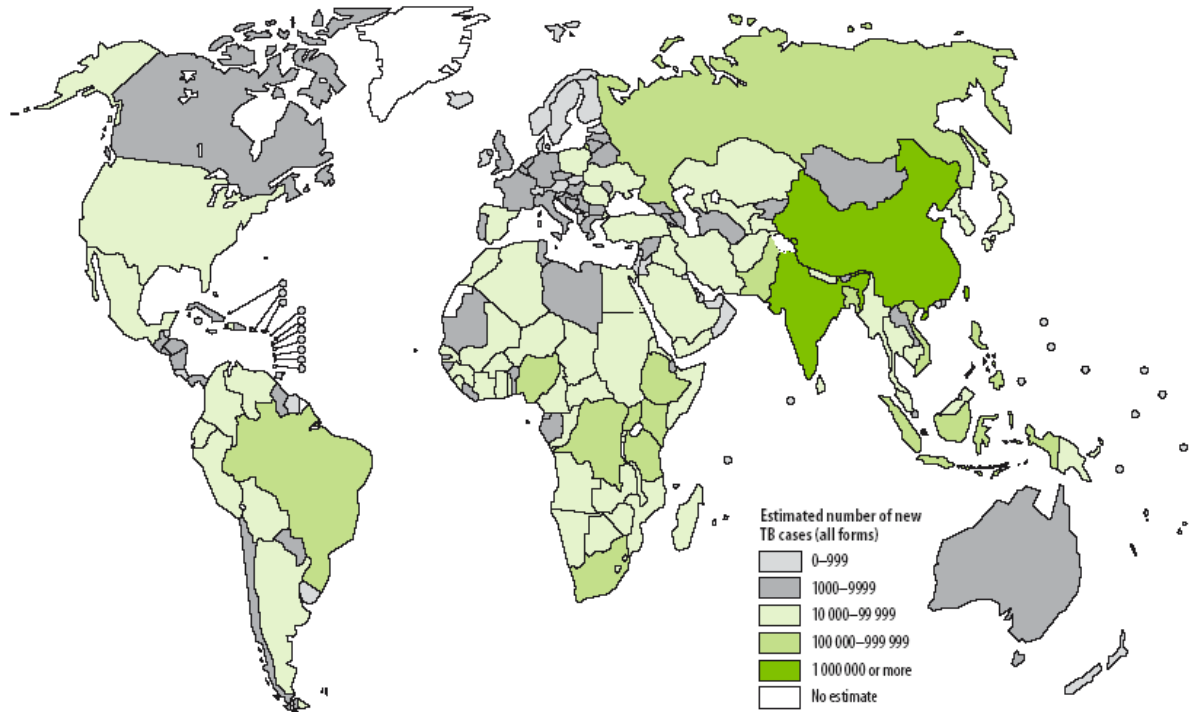
**ANNEXE 2: Résumé des études portant sur le statut en micronutriments des patients atteints de tuberculose pulmonaire**

<b>Nutritiment</b>	<b>Sujets et type d'étude</b>	<b>Résultats</b>	<b>Référence</b>
La vitamine B <sub>6</sub> (pyridoxine) <b>Afrique du Sud</b>	20 patients TB Longitudinale (une semaine avant et après le commencement du traitement de la tuberculose)	90% avec du B <sub>6</sub> faible au début du traitement, 100% des patients à faible ↓ concentrations de B <sub>6</sub> à semaine	Visser, 2004 <sup>70</sup>
La vitamine A <b>Rwanda</b>	94 patient TB /VIH + Transversale	29% déficients en vitamine A Limitation: pas de groupe contrôle en bonne santé, pas de réponse contrôle en phase aiguë	Rwangabwoba, 1998 <sup>98</sup>
La vitamine A <b>Inde</b>	47 Tuberculeux 46 ménages contrôles en bonne santé 30 contrôles normaux de santé Longitudinale	81% des patients tuberculeux ayant le statut marginal en vitamine A au départ ↓ Moyenne de vitamine A chez les patients tuberculeux ou normal par rapport à des contrôles des ménages ↑ Moyenne en vitamine A chez les patients tuberculeux à six mois Limitation: pas de réponse contrôle en phase aiguë	Ramachandran, 2004 <sup>80</sup>
La vitamine A, l'hémoglobine, l'albumine <b>Tanzanie</b>	Patients atteints de tuberculose pulmonaire (39 VIH-, 61 VIH +) 144 donateurs de sang TB contrôle (99 VIH-, 45 VIH +) Longitudinale (deux mois)	↓ Moyenne en vitamine A, l'hémoglobine, l'albumine chez tous les malades de la tuberculose par rapport aux groupe contrôle; le plus faible chez les patients TB / VIH ↑ Carence en vitamine A chez les patients TB / VIH ↑ Moyenne en vitamine A, hémoglobine, albumine chez les patients TB/HIV- à deux mois, aucun changement chez les patients TB / VIH + Limitation: pas de réponse contrôle en phase aiguë	Mugusi, 2003 <sup>69</sup>
La vitamine A, vitamine C, vitamine E, de l'hématocrite, de l'albumine <b>Ethiopie</b>	Patients atteints de tuberculose pulmonaire (100 VIH-, 25 VIH +) 45 contrôles éthiopiens en bonne santé Transversales	↓ Moyenne en vitamine A, C et E, hématocrite, albumine chez les patients TB par rapport aux contrôles.	Mabedo, 2003 <sup>68</sup>
La vitamine A, E, la ferritine, l'hémoglobine, le zinc, le sélénium <b>Malawi</b>	370 patients TB/VIH+ 130 patients TB/HIV-	↓ Moyenne en hémoglobine chez les patients TB / VIH + ↑ La prévalence de l'anémie par rapport aux patients TB/HIV- ↑ Moyenne en ferritine chez les patients TB / VIH + par rapport aux patients TB/VIH-, 59% de tous déficients en vitamine A 12% de tous déficients en vitamine E 80% de tous les déficients en zinc 88% de tous les déficients en sélénium	Lettow Van, 2005 <sup>87</sup>

<b>Nutritiment</b>	<b>Sujets et type d'étude</b>	<b>Résultats</b>	<b>Référence</b>
La vitamine A, de l'hémoglobine, le zinc, l'albumine <b>Indonésie</b>	41 Tuberculeux 41 témoins en bonne santé Transversale	↓ Moyenne en vitamine A, hémoglobine, zinc, albumine chez les patients TB par rapport aux témoins ↑ De la prévalence de l'anémie, déficience en vitamine A et zinc chez les patients TB	Karyadi, 2000 <sup>15</sup>
Vitamine C, vitamine E <b>Inde</b>	30 patients TB 30 témoins en bonne santé; Transversale	↓ Moyenne en vitamine C et E chez les patients TB par rapport aux témoins	Vijayamalini, 2004 <sup>77</sup>
Vitamine C <b>Russie</b>	159 patients TB 20 témoins en bonne santé tous les participants fument; Transversale	Moyenne de la vitamine C ↓ chez les patients TB par rapport aux témoins	Bakaev, 2004 <sup>82</sup>
Fer <b>Zimbabwe</b>	98 patients TB (69 VIH +, 19 VIH-) 98 (15 VIH +, 83 VIH-) contrôles, appariés par âge et sexe Longitudinale (sept à neuf mois)	↑ Moyenne de ferritine et le transfert de la saturation chez les patients TB par rapport aux témoins ↓ Moyenne en hémoglobine chez les patients TB, la plus faible chez les patients TB / VIH+ ↑ Moyenne en hémoglobine chez tous les patients	Gangaidzo, 2001 <sup>89</sup>
Cuivre, zinc, sélénium, fer <b>Ethiopie</b>	155 patients TB (74 VIH +, 81 VIH-) 31 témoins en bonne santé Longitudinale	↑ Moyenne de cuivre chez tous les malades TB par rapport aux témoins ↓ Moyenne de zinc chez les patients TB / VIH + par rapport aux contrôles et aux patients TB/VIH- ↓ Moyenne de sélénium chez les patients TB / VIH + par rapport aux contrôles et aux patients TB/VIH- ↓ Moyenne de fer chez les patients TB / VIH + par rapport aux contrôles Après deux mois de traitement, ↓ moyenne en cuivre, pas de changement dans le sélénium et le fer, ↑ moyenne de zinc chez les patients TB/HIV- mais aucun changement chez les VIH +	Kassu, 2005 <sup>59</sup>
Vitamine D <b>Angleterre</b>	126 patients TB 116 témoins sains	26% de prévalence du déficit en vitamine D Carence en vitamine D associée à une tuberculose active (OR 2,9, IC 95% 1,3-6,5)	Wilkinson, 2000 <sup>14</sup>
Vitamine D <b>Angleterre</b>	210 patients TB nés à l'étranger	76% de prévalence du déficit en vitamine D	Ustianowski, 2004 <sup>85</sup>

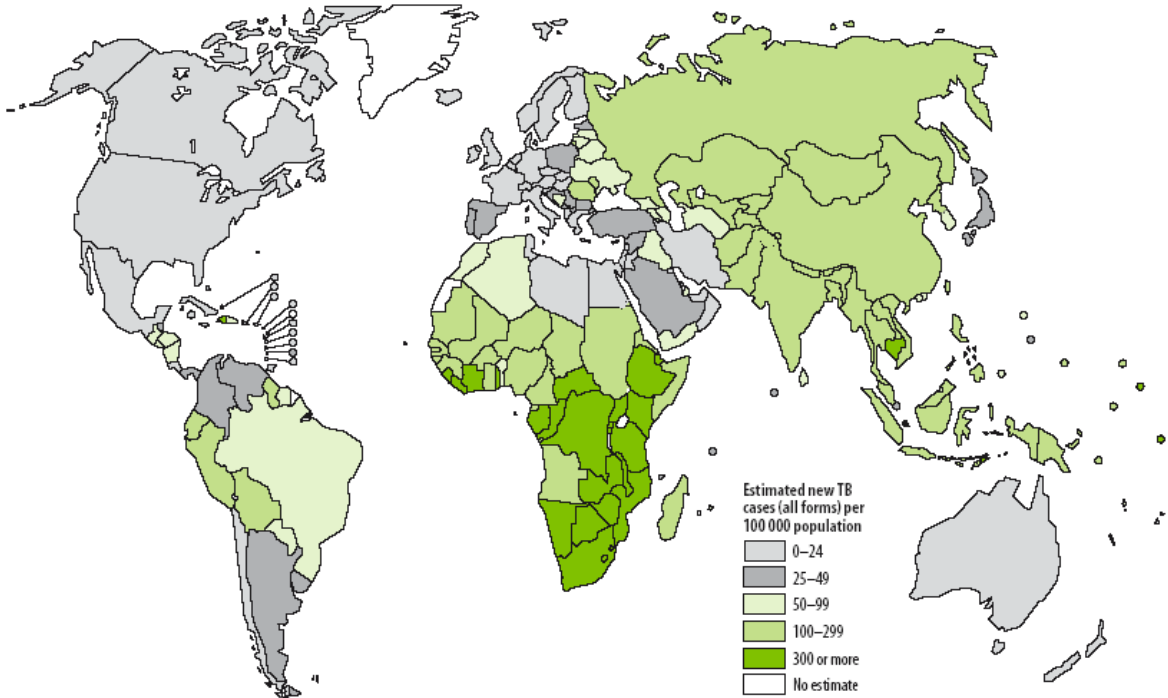
**FIGURE 1**

Estimation du nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2005



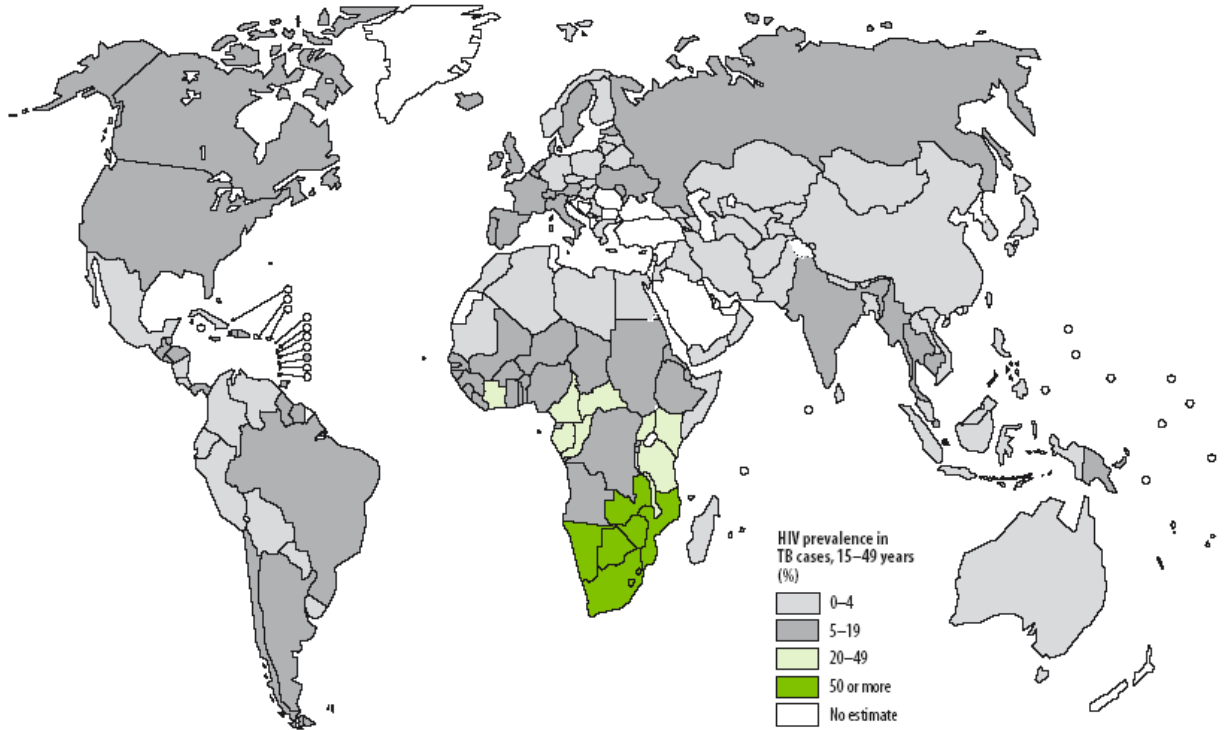
**FIGURE 2**

Estimation des taux d'incidence de la tuberculose



**FIGURE 3**

Estimation du nombre de nouveaux cas de tuberculose en 2005



## REFERENCES

1. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis*. Mar 2004;8(3):286-298.
2. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. Nov 2002;21(11):1053-1061.
3. Accorsi S, Fabiani M, Nattabi B, et al. The disease profile of poverty: morbidity and mortality in northern Uganda in the context of war, population displacement and HIV/AIDS. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Mar 2005;99(3):226-233.
4. Davies PD. The world-wide increase in tuberculosis: how demographic changes, HIV infection and increasing numbers in poverty are increasing tuberculosis. *Ann Med*. 2003;35(4):235-243.
5. Dye C. Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet*. Mar 18 2006;367(9514):938-940.
6. WHO. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2007*. Geneva: World Health Organization; 2007. WHO/HTM/TB/2007.376.
7. Datta M, Swaminathan S. Global aspects of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. Jun 2001;2(2):91-96.
8. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. May 12 2003;163(9):1009-1021.
9. WHO. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2005* . Geneva: World Health Organization; 2005.
10. WHO. *Global Tuberculosis Report: Surveillance, Planning, Financing: WHO Report 2006*. Geneva: World Health Organization; 2006.
11. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet*. Sep 13 2003;362(9387):887-899.
12. *Treatment of Tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd edition*. Geneva: World Health Organization; 2003. WHO/CDS/TB/2003.313.
13. Chandra G, Selvaraj P, Jawahar MS, Banurekha VV, Narayanan PR. Effect of vitamin D<sub>3</sub> on phagocytic potential of macrophages with live Mycobacterium tuberculosis and lymphoproliferative response in pulmonary tuberculosis. *J Clin Immunol*. May 2004;24(3):249-257.

14. Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study. *Lancet*. Feb 19 2000;355(9204):618-621.
15. Karyadi E, Schultink W, Nelwan RH, et al. Poor micronutrient status of active pulmonary tuberculosis patients in Indonesia. *J Nutr*. Dec 2000;130(12):2953-2958.
16. Karyadi E, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status. *Am J Clin Nutr*. Apr 2002;75(4):720-727.
17. Delgado JC, Baena A, Thim S, Goldfeld AE. Ethnic-specific genetic associations with pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis*. Nov 15 2002;186(10):1463-1468.
18. Bellamy R, Beyers N, McAdam KP, et al. Genetic susceptibility to tuberculosis in Africans: a genome-wide scan. *Proc Natl Acad Sci USA*. Jul 5 2000;97(14):8005-8009.
19. Davies P, Grange J. The genetics of host resistance and susceptibility to tuberculosis. *Ann NY Acad Sci*. Dec 2001;953:151-156.
20. Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear-negative pulmonary tuberculosis in high-HIV-prevalence settings in sub-Saharan Africa. *Bull World Health Organ*. 1998;76(6):651-662.
21. Mukadi YD, Maher D, Harries A. Tuberculosis case fatality rates in high HIV prevalence populations in sub-Saharan Africa. *Aids*. Jan 26 2001;15(2):143-152.
22. Maher D, Uplekar M, Blanc L, Raviglione M. Treatment of tuberculosis. *Bmj*. Oct 11 2003;327(7419):822-823.
23. WHO. *The Global Plan to Stop TB, 2006-2015*. Geneva: Stop TB Partnership and World Health Organization; 2006. WHO/HTM/STB/2006.35.
24. Bates I, Fenton C, Gruber J, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. *Lancet Infect Dis*. May 2004;4(5):267-277.
25. WHO. *Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: A discussion document*. Geneva: World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals; 1999. WHO/V&B/99.23.
26. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*. Mar 18 2006;367(9514):926-937.
27. WHO. *World Health Organization (WHO) and Stop TB Partnership, fight AIDS, Fight TB, Fight Now: TB/HIV Information Pack*. Geneva: World Health Organization ; 2004. ISBN 92 4 159194 3.

28. WHO, Global Tuberculosis Programme. *Global tuberculosis control: WHO report*. Geneva: World Health Organization, Global Tuberculosis Programme; 2005:v.
29. WHO. *TB/HIV: research priorities in resource-limited settings Report of an expert consultation*. Geneva: World Health Organization; 2005.
30. Perronne C. Tuberculosis, HIV infection, and malnutrition: an infernal trio in central Africa. *Nutrition*. Apr 1999;15(4):321-322.
31. Harries AD. Tuberculosis in HIV-infected persons with special emphasis on sub-Saharan Africa. *J Infect*. Nov 1998;37(3):205-209.
32. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *Jama*. Sep 23-30 1992;268(12):1581-1587.
33. Girardi E, Antonucci G, Vanacore P, et al. Tuberculosis in HIV-infected persons in the context of wide availability of highly active antiretroviral therapy. *Eur Respir J*. Jul 2004;24(1):11-17.
34. WHO. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach (2003 revision)*. Geneva: World Health Organization; 2004.
35. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis*. Jan 15 2004;38(2):280-283.
36. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, et al. Decreased bioavailability of rifampin and other antituberculosis drugs in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Antimicrob Agents Chemother*. Nov 2004;48(11):4473-4475.
37. Choudhri SH, Hawken M, Gathua S, et al. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea. *Clin Infect Dis*. Jul 1997;25(1):104-111.
38. Taylor B, Smith PJ. Does AIDS impair the absorption of antituberculosis agents? *Int J Tuberc Lung Dis*. Aug 1998;2(8):670-675.
39. WHO. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Geneva: World Health Organization; 2006. WHO/HTM/TB/2006.371.
40. Soeters M, de Vries AM, Kimpen JL, Donald PR, Schaaf HS. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape--the influence of HIV infection and drug resistance. *S Afr Med J*. Aug 2005;95(8):602-606.
41. Hesselink AC, Westra AE, Werschull H, et al. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child*. Nov 2005;90(11):1171-1174.
42. Gillespie Sak, S. *HIV/AIDS and Food and nutrition insecurity: from evidence to action*. Washington, DC: International Food Policy Research Initiative; 2005.

43. Jooma M. Southern Africa assessment: food security and HIV/AIDS. *African Security Review* . 2005;14(1):59-66.
44. Bates I, Fenton C, Gruber J, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part II: Determinants operating at environmental and institutional level. *Lancet Infect Dis*. Jun 2004;4(6):368-375.
45. Hsu JW-C, Pencharz, PB, Macallan, D and Tomkins, A. Macronutrients and HIV/AIDS: a review of current evidence. Paper presented at: Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action; 10-13 April, 2005, 2005; Durban, South Africa.
46. Friis H. Micronutrients and HIV infection: a review of current evidence. Paper presented at: Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action; 10-13 April 2005, 2005; Durban, South Africa.
47. Edginton ME, Sekatane CS, Goldstein SJ. Patients' beliefs: do they affect tuberculosis control? A study in a rural district of South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. Dec 2002;6(12):1075-1082.
48. Godfrey-Faussett P, Ayles H. Can we control tuberculosis in high HIV prevalence settings? *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83(1-3):68-76.
49. Macq J, Solis A, Martinez G. Assessing the stigma of tuberculosis. *Psychol Health Med*. Aug 2006;11(3):346-352.
50. Chandra RK. 1990 McCollum Award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr*. May 1991;53(5):1087-1101.
51. Van Lettow M, Kumwenda JJ, Harries AD, et al. Malnutrition and the severity of lung disease in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis*. Feb 2004;8(2):211-217.
52. Macallan DC. Malnutrition in tuberculosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jun 1999;34(2):153-157.
53. Harries AD, Nkhoma WA, Thompson PJ, Nyangulu DS, Wirima JJ. Nutritional status in Malawian patients with pulmonary tuberculosis and response to chemotherapy. *Eur J Clin Nutr*. May 1988;42(5):445-450.
54. Paton NI, Chua YK, Earnest A, Chee CB. Randomized controlled trial of nutritional supplementation in patients with newly diagnosed tuberculosis and wasting. *Am J Clin Nutr*. Aug 2004;80(2):460-465.
55. Paton NI, Castello-Branco LR, Jennings G, et al. Impact of tuberculosis on the body composition of HIV-infected men in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Mar 1 1999;20(3):265-271.

56. Paton NI, Ng YM. Body composition studies in patients with wasting associated with tuberculosis. *Nutrition*. Mar 2006;22(3):245-251.
57. Macallan DC, McNurlan MA, Kurpad AV, et al. Whole body protein metabolism in human pulmonary tuberculosis and undernutrition: evidence for anabolic block in tuberculosis. *Clin Sci (Lond)*. Mar 1998;94(3):321-331.
58. Onwubalili JK. Malnutrition among tuberculosis patients in Harrow, England. *Eur J Clin Nutr*. Apr 1988;42(4):363-366.
59. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, et al. Alterations in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr*. May 2006;60(5):580-586.
60. Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FM. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. May-Jun 2002;96(3):291-294.
61. Comstock GW, Palmer CE. Long-term results of BCG vaccination in the southern United States. *Am Rev Respir Dis*. Feb 1966;93(2):171-183.
62. Tverdal A. Body mass index and incidence of tuberculosis. *Eur J Respir Dis*. Nov 1986;69(5):355-362.
63. Schwenk A, Hodgson L, Wright A, et al. Nutrient partitioning during treatment of tuberculosis: gain in body fat mass but not in protein mass. *Am J Clin Nutr*. Jun 2004;79(6):1006-1012.
64. Kennedy N, Ramsay A, Uiso L, Gutmann J, Ngowi FI, Gillespie SH. Nutritional status and weight gain in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. Mar-Apr 1996;90(2):162-166.
65. Khan A, Sterling TR, Reves R, Vernon A, Horsburgh CR. Lack of weight gain and relapse risk in a large tuberculosis treatment trial. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 1 2006;174(3):344-348.
66. van Lettow M, Fawzi WW, Semba RD. Triple trouble: the role of malnutrition in tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection. *Nutr Rev*. Mar 2003;61(3):81-90.
67. Villamor E, Saathoff E, Mugusi F, Bosch RJ, Urassa W, Fawzi WW. Wasting and body composition of adults with pulmonary tuberculosis in relation to HIV-1 coinfection, socioeconomic status, and severity of tuberculosis. *Eur J Clin Nutr*. Feb 2006;60(2):163-171.
68. Madebo T, Lindtjorn B, Aukrust P, Berge RK. Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. *Am J Clin Nutr*. Jul 2003;78(1):117-122.

69. Mugusi FM, Rusizoka O, Habib N, Fawzi W. Vitamin A status of patients presenting with pulmonary tuberculosis and asymptomatic HIV-infected individuals, Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* Aug 2003;7(8):804-807.
70. Visser ME, Texeira-Swiegelaar C, Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2004;8(2):260-262.
71. Niyongabo T, Henzel D, Idi M, et al. Tuberculosis, human immunodeficiency virus infection, and malnutrition in Burundi. *Nutrition.* Apr 1999;15(4):289-293.
72. Paton NI, Ng YM, Chee CB, Persaud C, Jackson AA. Effects of tuberculosis and HIV infection on whole-body protein metabolism during feeding, measured by the [15N] glycine method. *Am J Clin Nutr.* Aug 2003;78(2):319-325.
73. Venkatesh PA, Bosch RJ, McIntosh K, Mugusi F, Msamanga G, Fawzi WW. Predictors of incident tuberculosis among HIV-1-infected women in Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis.* Oct 2005;9(10):1105-1111.
74. Keusch GT. Micronutrients and susceptibility to infection. *Ann NY Acad Sci.* 1990;587:181-188.
75. Chandra RK. Nutritional deficiency and susceptibility to infection. *Bull World Health Organ.* 1979;57(2):167-177.
76. Chandra RK, Kumari S. Nutrition and immunity: an overview. *J Nutr.* Aug 1994;124(8 Suppl):1433S-1435S.
77. Vijayamalini M, Manoharan S. Lipid peroxidation, vitamins C, E and reduced glutathione levels in patients with pulmonary tuberculosis. *Cell Biochem Funct.* Jan-Feb 2004;22(1):19-22.
78. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annu Rev Nutr.* 2004;24:255-275.
79. Green JA, Lewin SR, Wightman F, Lee M, Ravindran TS, Paton NI. A randomised controlled trial of oral zinc on the immune response to tuberculosis in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* Dec 2005;9(12):1378-1384.
80. Ramachandran G, Santha T, Garg R, et al. Vitamin A levels in sputum-positive pulmonary tuberculosis patients in comparison with household contacts and healthy 'normals.' *Int J Tuberc Lung Dis.* Sep 2004;8(9):1130-1133.
81. Hemila H, Kaprio J, Pietinen P, Albanes D, Heinonen OP. Vitamin C and other compounds in vitamin C rich food in relation to risk of tuberculosis in male smokers. *Am J Epidemiol.* Sep 15 1999;150(6):632-641.

82. Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis.* Feb 2004;8(2):263-266.
83. Roth DE, Soto G, Arenas F, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and response to treatment of pulmonary tuberculosis. *J Infect Dis.* Sep 1 2004;190(5):920-927.
84. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr.* May 2003;89(5):552-572.
85. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilkinson RJ, Davidson RN. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect.* Jun 2005;50(5):432-437.
86. Lewis SJ, Baker I, Davey Smith G. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and pulmonary tuberculosis risk. *Int J Tuberc Lung Dis.* Oct 2005;9(10):1174-1177.
87. van Lettow M, West CE, van der Meer JW, Wieringa FT, Semba RD. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr.* Apr 2005;59(4):526-532.
88. Das BS, Devi U, Mohan Rao C, Srivastava VK, Rath PK. Effect of iron supplementation on mild to moderate anaemia in pulmonary tuberculosis. *Br J Nutr.* Sep 2003;90(3):541-550.
89. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis.* Oct 1 2001;184(7):936-939.
90. Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Grosset J, Boelaert RJ. Impact of iron loading on the activity of isoniazid or ethambutol in the treatment of murine tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* Jun 2003;7(6):575-579.
91. Lounis N, Truffot-Pernot C, Grosset J, Gordeuk VR, Boelaert JR. Iron and Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Virol.* Feb 2001;20(3):123-126.
92. Range N, Changalucha J, Krarup H, Magnussen P, Andersen AB, Friis H. The effect of multi-vitamin/mineral supplementation on mortality during treatment of pulmonary tuberculosis: a randomised two-by-two factorial trial in Mwanza, Tanzania. *Br J Nutr.* Apr 2006;95(4):762-770.
93. WFP. *Getting started: WFP food assistance in the context of TB care and treatment.* Geneva: World Food Program, HIV/AIDS Service; 2005.
94. Garner P, Smith, H, Munro, S & Volmink, J. Promoting adherence to tuberculosis treatment. *Bull World Health Organ.* May 2007;85( 5):404-406.

95. Mookherji Saw, Diana. *Food support to tuberculosis patients under DOTS: a case study of the collaboration between the World Food Program and the National TB Control Program in Cambodia, December 8-17, 2002*. Arlington, VA: Management Sciences for Health and Stop TB Partnership; June 2005.
96. Egge Kas, Susan. *Measuring the impact of targeted food assistance on HIV/AIDS-related beneficiary groups: with a specific focus on TB, ART, CI and PMYCT beneficiaries : C-SAFE Learning Spaces Initiative*; November 2005.
97. van Lettow M, van der Meer JW, West CE, van Crevel R, Semba RD. Interleukin-6 and human immunodeficiency virus load, but not plasma leptin concentration, predict anorexia and wasting in adults with pulmonary tuberculosis in Malawi. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2005;90(8):4771-4776.
98. Rwangabwoba JM, Fischman H, Semba RD. Serum vitamin A levels during tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* Sep 1998;2(9):771-773.

**U.S. Agency for International Development**

1300 Pennsylvania Avenue, NW

Washington, DC 20053

Tel: (202) 712-0000

Fax: (202) 216-3542

**[www.usaid.gov](http://www.usaid.gov)**