



Cas clinique

Co-Infection COVID-19 et Tuberculose : à propos de deux Cas à l'Hôpital National de Zinder-Niger

Co-infection COVID-19 and tuberculosis: about two cases at the national hospital of Zinder-Niger

Mahamadou Doutchi¹, Garba Abdoul-Aziz¹, Ibrahim Maman Laminou², Adam Kader Issa³, Adamou Bara Abdoul-Aziz³, Issa Hamidou⁴, Habibou Oumani⁴, Ouseini Halidou⁵, Habou Yahaya⁵, Akehossou Eric⁶

RÉSUMÉ

La COVID-19 et la tuberculose affectent principalement les poumons. Ces deux pathologies peuvent présenter des signes cliniques communs. Deux patients fébriles, présentant des signes cliniques respiratoires, d'évolution chronique, avaient consulté au site d'isolement COVID-19 en janvier 2020. Le motif de consultation était la survenue d'une dyspnée aiguë. Le diagnostic de la COVID-19 a été confirmé par RT-q PCR et celui de la tuberculose par bacilloscopie et Genexpert. Un traitement à base d'hydroxy-chloroquine plus azithromycine et des antituberculeux était institué. L'évolution clinique, virologique et radiologique a été favorable. Nous rapportons les caractéristiques cliniques, biologiques radiologiques, thérapeutiques et évolutives de cette coïnfection.

ABSTRACT

COVID-19 and tuberculosis mainly affect the lungs. These two pathologies may present common clinical signs. Two febrile patients with clinical respiratory signs of chronic progression had visited the COVID-19 isolation site in January 2020. The reason for consultation was the onset of acute dyspnea. The diagnosis of COVID-19 was confirmed by RT-q PCR and that of tuberculosis by bacilloscopy and Genexpert. Treatment with hydroxy-chloroquine plus azithromycin and antituberculosis drugs was instituted. The clinical, virological and radiological evolution was favorable. We report the clinical, radiological biological, therapeutic and evolutionary characteristics of this co-infection.

1. Université de Zinder, Hôpital national de Zinder,
2. Centre de recherche médicale et sanitaire,
3. Université de Zinder,
4. Hôpital national de Zinder
5. Direction régionale de la santé publique de Zinder
6. Université Abdou Moumouni de Niamey

Auteur correspondant : Dr Mahamadou Doutchi
Adresse e-mail : m.doutchi@yahoo.fr
Tel : (+227)91861000

Mots-clés : Co-infection, COVID-19, tuberculose, Niger

INTRODUCTION

En fin décembre 2019, des nouvelles inquiétantes en provenance de Wuhan en Chine, dans la province du Hubei ont commencé à se répandre dans le monde concernant l'augmentation de l'incidence d'une infection respiratoire aiguë sévère, d'origine virale, et qui s'est avéré être un coronavirus. Ce dernier était initialement appelé 2019-nCoV, et plus tard SARS-CoV-2. La maladie qu'il provoque a été nommée COVID-19 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 11 février 2020 (1). Actuellement, le virus a atteint tous les continents avec près de dix-huit millions de cas et 684.811 décès dans le monde à la date du 1^{er} Août (2).

En 2019, l'OMS estimait l'incidence de la tuberculose (Tb) à 10,4 millions de nouveaux cas, avec près de 1,5 millions de décès (3).

Le Niger est un pays d'endémie tuberculeuse ou est venu se greffer la pandémie de la Covid 19. Les deux affections certes variables dans leur mode d'installation, aiguë pour la tuberculose et subaiguë pour la Covid 19, touchent principalement les poumons. Le risque de méconnaître la tuberculose en cette période de pandémie

de la Covid 19 est grand (4).

Les travaux sur la co-infection Tb-COVID-19 sont rares. Au Niger, aucune étude de co-infection SRAS CoV-2 et *Mycobacterium tuberculosis* n'a encore été publiée. C'est dans ce contexte que nous rapportons deux cas de co-infection COVID-19-tuberculose observés à l'Hôpital National de Zinder au Niger.

OBSERVATION N°1

Mme ZM âgée de 33 ans, 6^{ème} geste, 5^{ème} pare, découverte fortuitement diabétique était admise au site d'isolement COVID-19 de l'Hôpital National de Zinder. Le motif de consultation était une toux chronique, de la fièvre prolongée vespérale, des sueurs nocturnes et un amaigrissement non chiffré. Cette symptomatologie évoluant depuis 3 mois s'était aggravée il y avait 7 jours par la survenue d'une dyspnée et des céphalées aiguës. Mme ZM n'avait rapporté aucune notion de contact tuberculeux ni de contact avec un cas confirmé de COVID-19, ni de voyage.

À son admission l'examen physique révélait une patiente consciente avec une saturation pulsée en oxygène (SpO₂)

à 96%, une tension artérielle (TA) de 110/60 mm Hg, une fréquence cardiaque (Fc) de 102 battements/mn, une fréquence respiratoire (Fr) de 25 cycles/mn, une température (T°) de 38.4°C, un poids de 49.2 Kg avec une taille de 1,5 m soit un indice de masse corporelle (IMC) de 21.86 kg/m², des râles crépitants pulmonaires bilatéraux.

Sur le plan biologique, la RT-q PCR sur un prélèvement naso-pharyngé était positive au SRAS-CoV2. L'analyse cyto-bactériologique du crachat (Bacilloscopie) mettait en évidence la présence de bacille acido-alcool-résistant (BAAR). La recherche du Bacille de Koch (BK) dans le crachat par Genexpert MTB/RIF (Mycobacterium tuberculosis/résistance à la rifampicine) était positive avec une sensibilité à la rifampicine. L'hémogramme montrait une hyperleucocytose à 12 000 éléments/mm³, des plaquettes à 519 000/mm³. La protéine C-réactive (CRP) était de 45 mg/L. La glycémie était à 15,10 mmol/l. Par contre, la goutte épaisse, le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), la fonction rénale, l'ionogramme sanguin, les transaminases, la sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'antigène HBs étaient sans anomalies.

Sur le plan radiologique, on a observé un syndrome alvéolaire et une image excavée apicale droit (Figure 1).



Figure 1 : Radiographie thoracique de face initiale

Sur le plan thérapeutique, la patiente a reçu de l'hydroxy-chloroquine 200 mg à raison d'un comprimé toutes les 8 heures pendant 10 jours, de l'azithromycine 500 mg à raison de 500 mg à J1 puis 250 mg de J2 à J5, Enoxaparine 5000 UI toutes les 12 heures. La patiente a aussi été mise sous traitement antituberculeux pour une durée de 6 mois avec 2 mois de phase d'attaque associant quatre antituberculeux majeurs : Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide, suivi d'une phase d'entretien de 4 mois associant Rifampicine et Isoniazide.

Trois jours après une amélioration, le tableau clinique s'est compliqué d'une dyspnée (SPO2 à 93%) associée à une fièvre à 39°C et une hémoptysie de faible

abondance. La patiente reçut un traitement symptomatique.

L'évolution clinique a été favorable avec une résolution des signes cliniques à J20, une négativation de la RT-q PCR à J15 et une réduction des signes radiologiques à J50 (Figure 2).

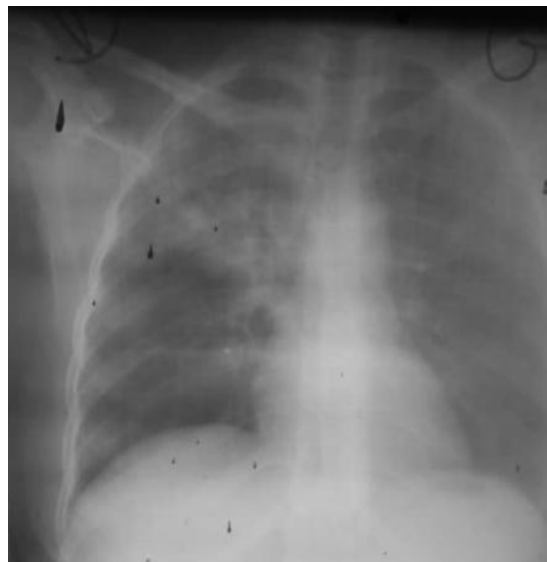


Figure 2 : Radiographie thoracique de face à J50

OBSERVATION N°2

Mr AM âgé de 60 ans, connu hypertendu depuis 10 ans, a été admis au site d'isolement COVID-19 de l'Hôpital national de Zinder. Il présentait une toux chronique, de la fièvre prolongée vespérale, des sueurs nocturnes, une asthénie et un amaigrissement non chiffré. Cette symptomatologie évoluait depuis 4 mois de façon intermittente et s'était aggravée il y avait 14 jours par la survenue d'une dyspnée et des rhinorrhées aiguës. Mr. AM ne rapportait aucune notion de contagé tuberculeux, de contact avec un cas confirmé de COVID-19, ni de voyage.

À son admission, l'examen physique révélait un patient conscient avec une saturation pulsée en oxygène (SpO2) à 96%, une TA de 150/90 mm Hg, une Fc de 95 battements/mn, une Fr de 27 cycles/mn, une T° de 38.3°C, un poids de 62,2 kg avec une taille de 1,71 m, soit un IMC de 21,86 kg/m², des râles pulmonaires crépitants bilatéraux.

Sur le plan biologique la RT-qPCR sur un prélèvement naso-pharyngé était positive au SRAS-COV2. L'analyse cyto-bactériologique du crachat (Bacilloscopie) mettait aussi en évidence à l'examen direct la présence de bacille acido-alcool-résistant (BAAR). La recherche de BK dans le crachat par Genexpert MTB/RIF (Mycobacterium tuberculosis/résistance à la rifampicine) était positive avec une sensibilité à la rifampicine. L'hémogramme était sans particularité. La protéine C-réactive (CRP) était de 52 mg/l. La goutte épaisse, le taux de prothrombine (TP), le temps de céphaline activée (TCA), la glycémie, la fonction rénale, l'ionogramme

sanguin, les transaminases, la sérologie du VIH, l'antigène HBs étaient tous sans anomalies.

Sur le plan radiologique, on a observé un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral et une image excavée au niveau apical droit (figure 3).



Figure 3 : Radiographie thoracique de face initiale

Sur le plan thérapeutique, le patient avait reçu de l'hydroxy-chloroquine 200 mg à raison d'un comprimé toutes les 8 heures pendant 10 jours, de l'azithromycine 500 mg: 500 mg à J1, puis 250 mg de J2 à J5, Enoxaparine 6000 UI toutes les 12 heures. Le patient a été mis sous traitement antituberculeux pour une durée de 6 mois avec 2 mois de phase d'attaque associant quatre antituberculeux majeurs : Rifampicine, Isoniazide, Ethambutol, Pyrazinamide, suivi d'une phase d'entretien de 4 mois associant Rifampicine et Isoniazide.

Cinq jours après une amélioration le tableau clinique se compliquait d'une dyspnée (SPO₂ à 91%) associée à une fièvre à 38,8°C. Le patient avait eu un traitement symptomatique.

L'évolution clinique était favorable avec une résolution des signes cliniques à J22 et une négativation de la RT-qPCR à J15.

DISCUSSION

Le Niger est un pays où la tuberculose est endémique avec une incidence estimée à 87 cas/100.000 habitants et un taux de létalité de 7% (5).

Le SARS-CoV-2 se propage par gouttelettes respiratoires et par contamination manu portée (6,7). Quant à la tuberculose, elle se transmet par voie aérienne par inhalation du bacille de Koch. Selon les travaux de Stochino et Mott. (8), la transmission de la COVID-19 a eu lieu en milieu hospitalier chez des patients hospitalisés pour Tuberculose (contamination par les infirmiers, les visiteurs). Dans notre série, la contamination est intervenue en milieu communautaire.

Sur le plan clinique, même si la tuberculose et la COVID-19 présentent des signes similaires tels que la fièvre, la toux et la dyspnée, les caractéristiques cliniques de cette triade symptomatique diffèrent sur certains aspects. Alors que la toux et la fièvre dans la COVID-19

ont un début rapide et une période d'incubation de 1 jour à 2 semaines, les manifestations cliniques de la tuberculose se développent généralement sur une période plus longue. La toux dans la tuberculose est généralement productive et parfois hémoptoïque tandis que la toux est habituellement sèche dans la COVID-19. Lorsque la dyspnée survient dans la COVID-19, elle se développe tôt après le début des signes. Dans la tuberculose, cela se produit généralement à un stade beaucoup plus tardif ou au stade de séquelle(9). Chez nos deux patients la symptomatologie a été chronique (3 et 4 mois) avec aggravation par la survenue de la dyspnée aigue. Cette aggravation pourrait être due aux lésions induites par la tuberculose ou à une infection surajoutée au SARS CoV-2.

Le contexte épidémique expliquait la recherche de la COVID-19 en premier lieu. Le contexte d'endémie tuberculeuse, l'évolution chronique du tableau clinique et les lésions radiologiques ont imposés la recherche d'une coinfection Tuberculose-Covid 19. Selon l'étude multicentrique de Tadolini M. et al. 53% des patients avaient un diagnostic confirmé de la tuberculose avant la COVID-19, 28,5% avait été diagnostiqués de la COVID-19 avant la tuberculose et 18,5% concomitamment(10). Chez nos deux patients, le diagnostic de la COVID-19 et de la tuberculose a été confirmé concomitamment. Dans l'étude de Tadolini, le diagnostic de la COVID-19 a précédé celui de la tuberculose d'un délai de 2-10 jours. Par contre, Stochino C. et al. ont un délai diagnostic variant de 19 à 69 jours (8). Eu égard à la difficulté diagnostique entre ces deux affections respiratoires, faudrait-il tester simultanément la COVID-19 et la tuberculose dans les pays à forte endémicité tuberculeuse ? A cette question l'OMS a été affirmative sous certaines conditions et en fonction des pays, en présence de caractéristiques cliniques communes aux deux maladies, d'exposition simultanées aux deux maladies ou d'un facteur de risque de gravité pour l'une ou l'autre maladie(9).

Sur le plan biologique, dans cette série le diagnostic de la COVID-19 est basé sur la RT-q PCR de l'écouvillonnage nasopharyngé et le diagnostic de la tuberculose sur la bacilloscopie du crachat à la recherche des BAAR, confirmé par le genexpert MTB / RIF. Dans l'étude de Stochino C. et al. le diagnostic biologique de la COVID-19 est aussi moléculaire et celui de la tuberculose repose sur le genexpert avec confirmation par la culture (8). Les autres perturbations biologiques chez ces deux patients sont l'augmentation de la C-Réactive Protéine (CRP), l'hyperleucocytose et l'hyper plaquettose. Ces deux dernières anomalies sont rarement décrites dans La COVID-19 alors que l'augmentation de la CRP est fréquente(11,12). Les trois perturbations peuvent se voir dans la tuberculose constituant alors les stigmates d'une inflammation chronique. Dans la première observation on note une hyperglycémie de découverte fortuite. Cette situation est décrite par Wu C et al. (13) et Chen N. et al.(12) chez respectivement 45 % et 52% des patients. Certains auteurs (6,14) expliquent sa survenue par l'hypersecrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaires dans le contexte de stress induit

par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique mais également le SARS-CoV-2 pourrait avoir une action directe dans le dérèglement glycémique comme le SRAS-CoV-1 ou le Mers-CoV, qui, respectivement, provoquaient une défaillance des îlots de Langerhans et activaient la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4). Par ailleurs, selon Yang J-K. et al. l'ACE2 qui est le récepteur de SRAS CoV-2 est un important régulateur de la glycémie en améliorant la tolérance au glucose et en favorisant la sécrétion d'insuline(15). Le diabète est un facteur de risque de gravité de la COVID-19(13) et également un facteur favorisant l'infection tuberculeuse par dysfonctionnement immunitaire (Cytokine, immunité cellulaire)(16).

Sur le plan radiologique, les lésions présentes chez nos deux patients étaient un syndrome alvéolaire unilatéral, une image excavée unilatérale et un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral. Zhu J. et al.(17) et Chen N. et al.(12) ont trouvé 25% de lésions radiologiques unilatérales et 75% bilatérales. Placais L. et al. ont également trouvé 56,4% d'images en verre dépoli, 51,8% de condensations alvéolaires bilatérales, 41,9% de condensation alvéolaire focale, 14,7% d'anomalies interstitielles(6). L'image excavée n'a pas été rapportée dans le cadre de la COVID-19, ce qui nous a permis de la lier à la tuberculose chez nos deux patients. Ces lésions radiologiques sont cependant sous-estimées par la radiographie standard contrairement à la tomographie standard (TDM). Les lésions pulmonaires de la COVID-19 seraient dues à des inclusions virales, des infiltrations interstitielles à prédominance lymphocytaire, des lésions d'œdème pulmonaire évocatrices d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ainsi que des thromboses s'apparentant le plus souvent à une micro angiopathie thrombotique(7). Les lésions pulmonaires de la tuberculose seraient dues à la formation des granulomes avec nécrose caséuse qui se ramollissent avant d'être expulsée dans les bronches expliquant la formation des cavités pulmonaires puis secondairement les lésions fibreuses(18). Ainsi, en cas de co-infection tuberculose-COVID-19, ces lésions peuvent mutuellement s'aggraver. Il existe une interaction entre la COVID-19 et la tuberculose. Selon Liu Y et al. la tuberculose latente ou active est un facteur de risque d'infection par le SRAS CoV-2 en démontrant que le taux de survenue de la COVID-19 chez les tuberculeux est plus élevé que le taux de survenue d'infection bactérienne ($p=0.047$) ou virale ($p=0.024$)(19). En considérant les résultats de cette étude en dehors d'autres facteurs susceptibles de les influencer, faudrait-il s'attendre à plus d'infection par la COVID-19 dans les pays hyper-endémiques tuberculeux comme le Niger ? Tadolini M. et al. (10) considèrent que la COVID-19 pourrait entraîner la réactivation d'une Tb latente.

La prise en charge thérapeutique de la COVID-19 au Niger est basée essentiellement sur l'hydroxychloroquine et l'azithromycine et celle de la tuberculose sur le traitement antituberculeux standard. On n'a pas observé d'effets secondaires en associant les deux traitements. Cependant il faudrait gérer les deux

thérapeutiques avec prudence car il existe un potentiel risque d'interaction médicamenteuse entre la rifampicine et l'azithromycine, l'hydroxychloroquine (4). Pour d'autres auteurs comme Liu Y. et al., le traitement immunosuppresseurs (corticoïdes, anti IL1 et 6...) pourrait réactiver une tuberculose latente(19). Il n'a pas été observé de résistance bacillaire à la rifampicine dans cette série de cas. Au contraire, Stochino C. et al. ont trouvé trois patients résistants à l'isoniaside et deux multi-résistants (8).

Dans cette étude la durée d'hospitalisation respective pour les deux patients était de 20 et 22 jours. Tadolini M. et al. ont trouvé une durée comparable de 8-27 jours(10).

Les évolutions clinique, virologique et radiologique ont été favorables chez ces patients. La co-infection ne semble pas retarder la clairance virale chez ces patients car celle-ci était identique à celles des autres patients suivis pour Covid 19 à l'hôpital national de Zinder (clearance à J15). Il y'a une amélioration des lésions radiologiques à J50. Dans l'étude de Stochino C. et al., 63% des patients avaient une clairance virale à J14 et 63% des patients avaient des lésions radiologiques réduites en moyenne après 30 jours (7– 88 jours) et 35% avaient une aggravation des lésions en moyenne après 32 jours (14-57 jours)(8).

Limites

La principale limite de cette étude est l'absence d'images tomographiques qui aurait permis de mieux caractériser les lésions de l'infection au SRAS CoV-2 associées à la tuberculose.

CONCLUSION

Les signes cliniques communs que la COVID-19 et la tuberculose partagent peuvent conduire à des erreurs diagnostiques. Il est fondamental de rechercher une co-infection COVID-19-tuberculose en cette période de pandémie du COVID-19 chez certains patients. Les deux affections s'aggravant mutuellement, le diagnostic différentiel de ces deux infections de l'appareil respiratoire permet une prise en charge correcte des malades.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à l'élaboration de cette étude et déclarent avoir lu et approuvé ce manuscrit.

Remerciements

Au laboratoire de microbiologie de l'hôpital national de Zinder (Niger) pour son appui au diagnostic bactériologique et à la direction régionale de la santé publique de Zinder.

RÉFÉRENCES

1. Wujtewicz M, Dylczyk-Sommer A, Aszkielowicz A, Zdanowski S, Piwowarczyk S, Owczuk R. COVID-19 – what should anaesthesiologists and intensivists know about it? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(1):34-41.
2. Coronavirus Update (Live): 17,855,648 Cases and 684,811 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic -

- Worldometer [Internet]. [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
3. Organisation mondiale de la santé. Global tuberculosis report 2019. 2019.
 4. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Continuité du suivi des patients atteints de tuberculose. 2020;10.
 5. niger-annual-report-2019-fr.pdf [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/emergencies/crises/ner/niger-annual-report-2019-fr.pdf?ua=1>
 6. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Médecine Interne*. mai 2020;41(5):308-18.
 7. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
 8. Stochino C, Villa S, Zucchi P, Parravicini P, Gori A, Raviglione MC. Clinical characteristics of COVID-19 and active tuberculosis co-infection in an Italian reference hospital. *Eur Respir J*. juill 2020;56(1):2001708.
 9. infonote-tb-covid-19.pdf [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/tuberculosis/infonote-tb-covid-19.pdf>
 10. Tadolini M, Codecasa LR, García-García J-M, Blanc F-X, Borisov S, Alffenaar J-W, et al. Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases. *Eur Respir J*. juill 2020;56(1):2001398.
 11. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* [Internet]. juin 2020 [cité 6 août 2020];95(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25774>
 12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):507-13.
 13. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 juill 2020;180(7):934.
 14. Ilias I, Zabulienė L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiologic mechanisms. *Med Hypotheses*. juin 2020;139:109699.
 15. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. sept 2010;47(3):193-9.
 16. Kumar Nathella P, Babu S. Influence of diabetes mellitus on immunity to human tuberculosis. *Immunology*. sept 2017;152(1):13-24.
 17. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol*. 24 juin 2020;jmv.25884.
 18. Hunter RL. The Pathogenesis of Tuberculosis: The Early Infiltrate of Post-primary (Adult Pulmonary) Tuberculosis: A Distinct Disease Entity. *Front Immunol*. 19 sept 2018;9:2108.
 19. Liu Y, Bi L, Chen Y, Wang Y, Fleming J, Yu Y, et al. Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mars [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.10.20033795>