

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

République du MALI

Un Peuple -Un But- Une Foi

Université des Sciences, des Techniques
Et des Technologies de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

ANNEE

UNIVERSITAIRE

2016-2017

Thèse N=.....

TITRE:

Tolérance et efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients vivant avec le VIH dans les services de Maladies Infectieuses et de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G.

Présentée et soutenue publiquement le 01 FEVRIER 2018 devant la Faculté de Médecine et
d'odonto- Stomatologie par **Monsieur Ibrahima SAMAKE**

Pour obtenir le grade de **Docteur en médecine**

(DIPLOME D'ETAT)

Jury:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

➤ Dédicaces

A ALLAH, créateur de l'univers, l'Omniscient, le juge par excellence; à qui nous rendrons compte sur ce que nous avons œuvré avec nos connaissances le jour de la rétribution.

Recevez ici Seigneur, toute notre reconnaissance et l'espoir que nous portons de contempler votre visage un jour.

Que ta paix et ta Miséricorde soient sur le prophète Mouhamad qui nous a appris le sens de la thérapie et de la vie, lui qui nous a dit que "l'acte le plus aimé des hommes auprès d'Allah est celui ayant fait entrer la joie dans le cœur d'un autre homme" de toute notre vie le Messager, nous n'avons jamais vu un acte plus aimé des hommes que le fait de lui redonner la santé.

A ma mère, Mamou BAGAYOKO et mon père Youssouf SAMAKE,

Vivre dans vos bras et à vos côtés m'ont assuré une éducation fondée sur l'amour, l'entraide, la dignité et surtout l'envi d'aider les autres. Cette responsabilité que vous vous êtes assignée dans la société qui était d'avoir un enfant et de lui enseigner les réalités de la vie a été une réussite.

Ce travail est le vôtre qu'il me permet d'aider beaucoup d'être humain, qu'Allah vous protège et vous récompense, longue vie pour récolter l'un des fruits de votre travail.

A mes frères, sœurs, cousin(e)s et mes beaux frères

Nous avons partagé des moments de stress lors des examens, ce travail est le résultat de votre précieux soutien financier et moral. Puisse ALLAH renforcer les liens sacrés qui nous unissent

➤ Remerciement

A notre patrie le Mali, qui nous a rendu facile cette formation en finançant notre étude sans quoi cette étude nous serai difficile ou même impossible. Que nous soyons reconnaissant envers son peuple.

Aux enseignants de la FMOS.

A nos ami(e)s, Co chambriers de B2, B3 et l'ensemble des membres de la LIEEMA.

Aux personnels, faisant fonction d'internes et jeunes médecins sortant du service de maladies infectieuses et de la clinique Oumoul Qura.

A notre PROMOTION et tous les étudiants de la FMOS, nous vous souhaitons une brillante carrière et qu'Allah veille sur vous.

A toutes celles et tous ceux qui ne cessent de nous témoigner de leur affection ou de leur admiration qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

HOMMAGES

AUX MEMBRES

DU JURY

A commencer par vous monsieur le président du jury

Professeur Yacouba Toloba

- Maître de conférences agrégé de pneumo-pthysiologie à la FMOS
- Chef de DER de Médecine et spécialités à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du Point-G
- Secrétaire général de la Société Malienne de pneumologie
- Membre de la société Africaine de pneumologie de la langue Française
- Membre de la société de pneumologie de langue Française
- Secrétaire général de l'association nationale de formation continue en allergologie au Mali
- Expert auprès de l'OMS pour la tuberculose multi résistante.

Cher maître,

Nous avons été très touché par votre accueil, votre modestie, votre simplicité et votre spontanéité avec lesquels vous avez accepté de présider ce jury. Nous avons profité de vos enseignements tout au long de notre cycle. Dès votre 1^{er} cours avec nous à la 3^{eme} année médecine; votre calme, votre savoir-faire dans le cadre de la transmission du savoir nous ont donné un envi pour la science. Veuillez agréer Monsieur le Président l'expression de nos considérations les plus respectueuses.

A notre maître et juge:

Docteur Jean Paul Dembélé

- Médecin infectiologue
- Maître assistant à la FMOS
- Praticien hospitalier au CHU du point G
- Secrétaire Général du comité Technique d'Etablissement du CHU du Point-G
- Secrétaire aux relations extérieures et aux affaires sociales de la SOMAPIT
- Membre de la SAPI
- À notre maître et co-directeur

Cher Maître.

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de lire ce travail afin de l'améliorer. Votre sens de compréhension, les valeurs professionnelles et scientifiques dont vous êtes porteur ainsi que l'ensemble des efforts fournis pour l'amélioration des conditions d'acquisition du savoir, nous ont beaucoup impressionnés. Veuillez croire à l'assurance de nos sentiments les plus respectueux.

A notre maître et co-directeur

Docteur Issa KONATE

- Spécialiste des Maladies Infectieuses et Tropicales ;
- Maître-assistant à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie ;
- Secrétaire administratif de la Société malienne de pathologies infectieuses ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point G.

Cher Maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de codiriger ce travail. Nous avons apprécié dès le premier contact vos immenses qualités qui nous ont poussées à vous choisir comme encadreur. Nous garderons de vous l'image d'un homme de science, d'un enseignant soucieux de la formation de ses étudiants. Cher maître permettez-nous de témoigner devant le professeur Dao que nous profitons déjà des fruits de son bienfait. Nous nous rappelons toujours de cette phrase venant de vous: << Notre thèse n'a pas été difficile par ce qu'on était avec le Professeur Dao>>. Cher maître cette thèse aussi n'a pas été difficile parce que nous étions avec vous. Par ailleurs, nous vous prions d'accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à la hauteur de cette mission.

A notre maître et directeur de thèse :

Professeur Soukalo Dao

- Professeur titulaire de maladies infectieuses et tropicales.
- Chef de service de maladies infectieuses et tropicales au CHU du Point G.
- Coordinateur du DES de maladies infectieuses et tropicales.
- Coordinateur du D U de VIH et coïnfections.
- Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique.
- Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales.
- Membre de la société Africaine de maladies infectieuses et tropicales et de la société de pathologies infectieuses de langue française.

Cher Maître,

Nous remercions le tout miséricordieux d'avoir comme encadreur un homme de science aussi soucieux de la formation des étudiants que de la santé des patients qui est pour nous une leçon de vie. Cher Maître, en vous renouvelant l'assurance de notre très haute considération, nous prions pour que les valeurs acquises à vos côtés nous soient éternelles. Puis le tout miséricordieux continue de veiller sur vous afin que l'infectiologie Malienne rayonne davantage partout dans le monde.



ABBREVIATIONS

Abréviation

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ADN / ARN : Acide désoxyribo-nucléique / Acide ribo-nucléique

AEG : altération de l'état général

ALAT : Alanine Aminotransférase (transaminase)

ARCAD/SIDA : Association de Recherche de Communication et d'Accompagnement à Domicile de PVVIH

ARV : Anti-Rétroviraux

ATV : Atazanavir

ATV/r : Atazanavir/ritonavir

AZT: Zidovudine

BAAR: Bacille Acido-Alcool Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin (vaccin contre la Tuberculose)

BK : Bacille de Koch

CBV = Combivir

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CSLS/MSHP : Cellule du Comité Sectoriel de Lutte contre le Sida du Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique

CD4= Cluster of différenciation 4

CDV =Centre de Dépistage Volontaire

CESAC = Centre d'écoute de Soins, d'Animation et de Conseil

CNAM = Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie

CV = Charge Virale

CPS : Cellule de Planification et de Statistiques

d4T = Stavudine

DCI : Dénomination Commune Internationale

DRV : Darunavir

DRV/r darunavir/ritonavir

d4T + 3TC + NVP = Triomune

DNS : Direction Nationale de la Santé

EFF : Efavirenz

E : Ethambutol

H : isoniazide

IDR : l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR)

ITL : infection tuberculeuse latente

PIT : primo-infection tuberculeuse

R : Rifampicine

S : Streptomycine

TAR : traitement antirétroviral (TAR)

TM : tuberculose maladie (TM)

TPM + : tuberculose pulmonaire à microscopie positive

FTC : Entricitabine

NVP : Nevirapine

ITL : infection tuberculeuse latente

IST : Infections Sexuellement transmissibles

IP : Inhibiteur de Protéase

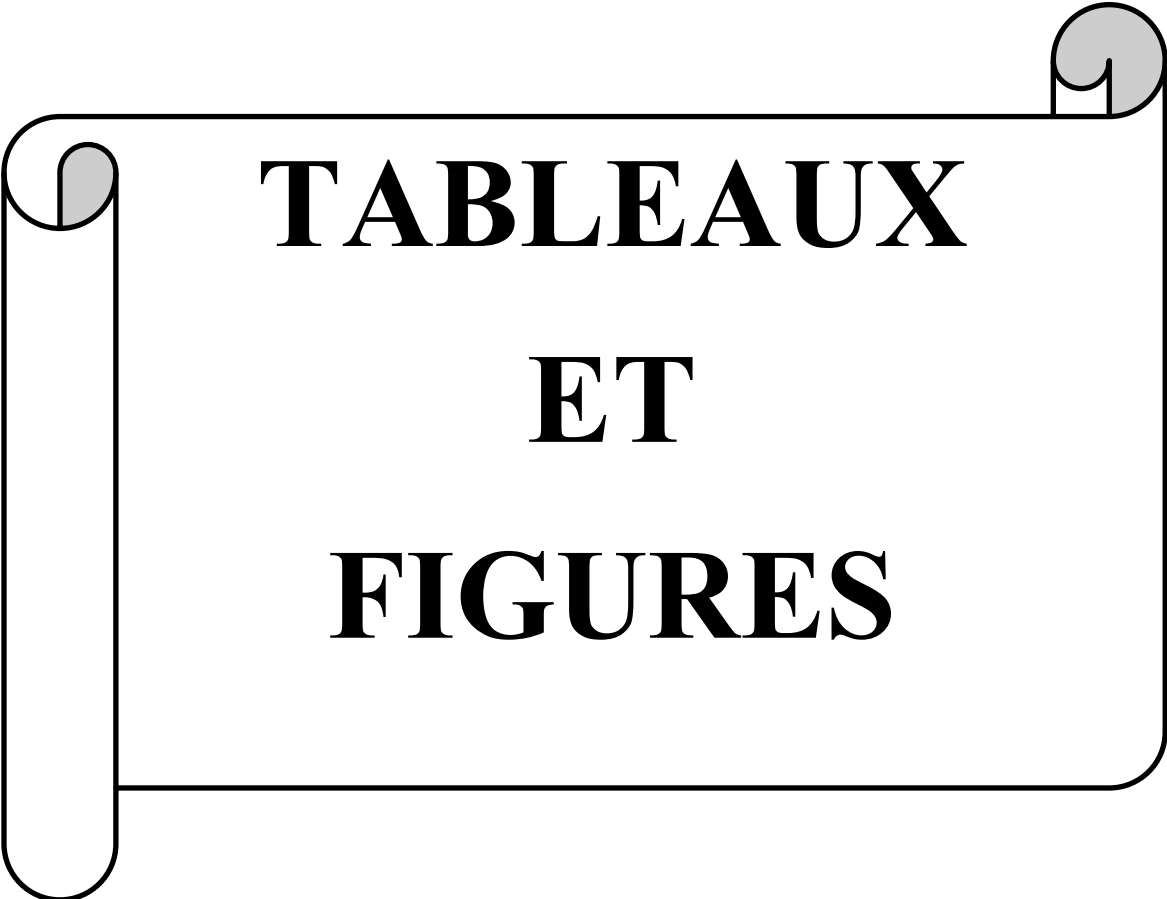
LIEEMA : Ligue Islamique des Elèves et Etudiants du Mali.

LNS : Laboratoire National de la Santé

LPV/r: Lopinavir / ritonavir

M: *Mycobacterium*

NFS : Numération Formule Sanguine
NVP : Névirapine
OMS : Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA: Programme commun des Nations Unies pour le Sida
PCR : Polymerase Chain Reaction
PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH
PIT Primo-Infection Tuberculeuse
RAL : Raltégravir
RTV : Ritonavir
SEREFO : Laboratoire de recherche et formation en VIH/TB
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis
TAR : Traitement AntiRetroviral
TB : Tuberculose
TBMR Tuberculose Multi Résistante
TDF : Tenofovir
TEP : Tuberculose Extra Pulmonaire
T M : Tuberculose Maladie
USAC : Unité de soins d'Accompagnement et de conseil
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine
VS : Vitesse de Sédimentation
Z : Pyrazinamide
ZN : Ziehl-Neelsen



**TABLEAUX
ET
FIGURES**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : différents types de tuberculose extra-pulmonaire.

Tableau II : Interprétation des résultats de la microscopie de Ziehl-Neelsen.

Tableau III : Interprétation des résultats de la microscopie à fluorescence.

Tableau IV: Les prélèvements à effectuer pour obtenir un diagnostic de certitude dans les différentes localisations de la tuberculose extra pulmonaire.

Tableau V: Prélèvements à effectuer exclusivement en milieu spécialisé.

Tableau VI : Les catégories de traitement et les régimes de chimiothérapie correspondants.

Tableau VII : Effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux.

Tableau VIII : Effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux.

Tableau IX : suivie des crachats de contrôle positifs.

Tableau X : Résultats du traitement.

Tableau XI : classification du niveau d'immunodépression selon le taux de CD4.

Tableau XII : classification des effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux.

Tableau XIII : classification des effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux.

Tableau XIV : Répartition des patients selon la profession.

Tableau XV : Répartition des patients selon la situation matrimoniale.

Tableau XVI : Répartition des patients selon des signes généraux.

Tableau XVII : répartition des patients selon les signes fonctionnels.

Tableau XVIII : Répartition des patients selon les images radiologiques.

Tableau XIX : Répartition des patients selon la bacilloscopie de dépistage.

Tableau XX : La répartition des patients le type de VIH.

Tableau XXI : Répartition des patients selon le début du traitement ARV au moment du diagnostic.

Tableau XXII : Répartition des patients selon le schéma ARV avant ou 14 jours après le début du traitement antituberculeux.

Tableau XXIII : répartition des patients selon le Taux de CD4.

Tableau XXIV : Répartition des patients selon la survenue de l'apyrexie total après initiation au traitement.

Tableau XXV : Répartition des patients selon le gain de poids après deux semaines de traitement.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon la surveillance des signes fonctionnels après deux semaines de traitement.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon la première bacilloscopie revenue négative.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon la surveillance des signes biologiques avant et après deux semaines de traitement.

Tableau XXIX : Répartition des patients selon la surveillance de la tolérance clinique.

Tableau XXX : Répartition des patients à la fin de notre surveillance ou à l'arrêt du traitement.

Tableau XXXI : Croisement durée entre le début du traitement antituberculeux et la survenue du décès en fonction du Taux de CD4.

Tableau XXXII : Croisement entre le début du traitement antituberculeux et la survenue du décès en fonction d'autres pathologies associés à la tuberculose pulmonaire TPM+.

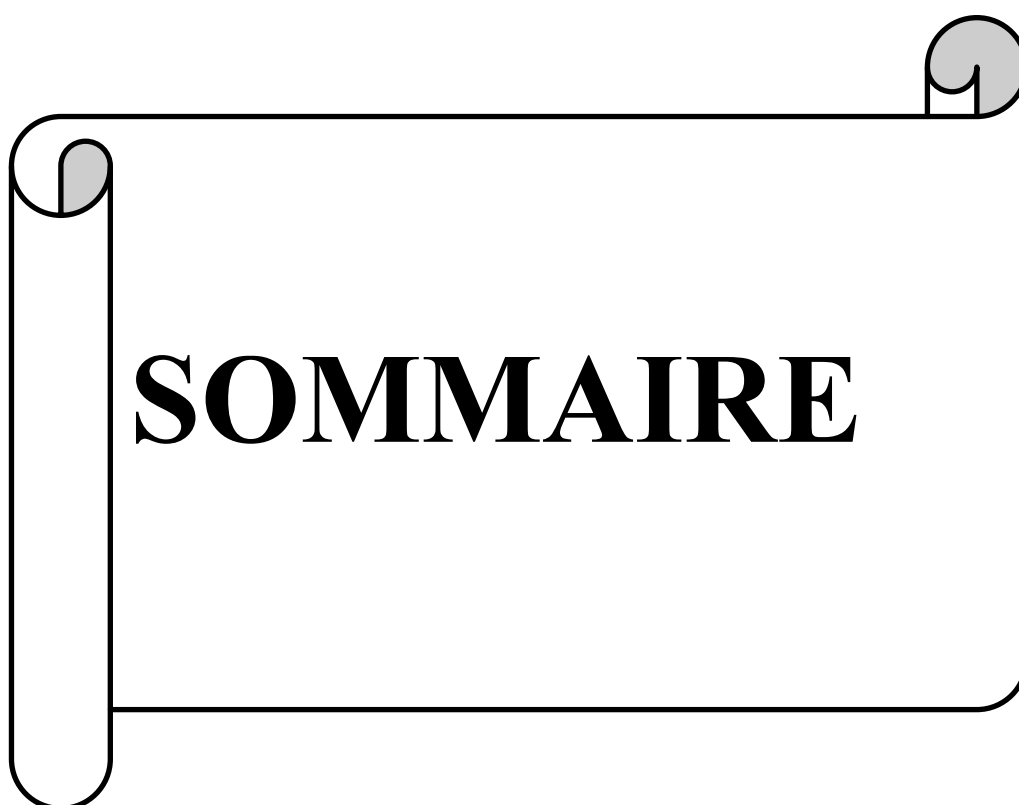
Liste des figures :

Figure 1:Répartition des patients selon la tranche d'âge.

Figure 2 : répartition de l'effectif des patients en fonction du sexe.

Figure 3: Répartition des patients selon les antécédents de la tuberculose.

Figure 4 : La répartition des patients le type de VIH.



Sommaire

-Introduction	1		
-Objectif	3		
I-Généralités		4	
1-La Tuberculose	4		
1.1- Définition	4		
1.2- historique	5		
1.3- Epidémiologie	8		
1.4- Physiopathologie	10		
1.5- Etude Clinique			11
1.6- Traitement			20
2- Infection par le VIH			29
2.1- Définition		29	
2.2- Historique	29		
2.3- Epidémiologie		30	
2.4- Physiopathologie	39		
2.5- Etude clinique	41		
2.6-			Traitement
4			
3-		Coinfection	VIH/TB
50			
II- Matériel et méthodologie			52
1-			Méthode
52			
2- Matériel		62	
III- Résultats	63		

IV- Commentaires et discussions	85
V-Conclusion et recommandations	93
VI-Références	
95	

INTRODUCTION

La tuberculose pulmonaire est une maladie infectieuse du parenchyme pulmonaire causée dans la majorité des cas par le *Mycobacterium tuberculosis* (Bacille de KOCH). L'infection par le *Mycobacterium africanum* est la seconde cause de tuberculose au Mali [1]. La tuberculose se transmet directement de l'homme malade au sujet réceptif, par voie aérienne du fait des bacilles contenus dans les gouttelettes de salive en suspension émises par le patient dans l'air quand il tousse, crache, éternue, rit, chante ou parle, atteignent les poumons du sujet réceptif à partir des quels ils peuvent se disséminer dans tout l'organisme. Ces microgouttelettes peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs jours. En générale l'évolution dépend de l'état immunitaire du sujet infecté c'est-à-dire de la défense de l'organisme : parmi les personnes infectées, 10% seulement peuvent développer la maladie au cours de leur vie à l'absence de l'infection à VIH ou d'autres facteurs de risque [2].

Parmi les 10 premières causes de mortalité [2] et considérée comme la 3^{eme} cause mondiale de mortalité par maladie infectieuse [3], la tuberculose reste au début de ce troisième millénaire l'un des principaux défis de la santé publique mondiale. En effet dans le monde en 2012, 8,6 millions de personnes ont développé la tuberculose et 1,3 millions en sont mortes, en 2013, 9 millions de personnes l'ont contractées, en 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,8 million en sont mortes. On estime que le diagnostic et le traitement de la tuberculose ont permis de sauver 49 millions de vies entre 2000 et 2015, l'incidence la plus élevée est en Afrique [2].

Le Mali avait une incidence estimée à 56 cas pour 100 000 habitants en 2016.

Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire [4].

L'incidence de la tuberculose a été plus marquée par la progression de la pandémie du VIH/SIDA, cette pandémie entraîne un affaiblissement des défenses immunitaires de l'organisme favorisant ainsi l'évolution de l'infection par les BK à la tuberculose maladie. La

coïnfection Tuberculose/VIH constitue une association meurtrière, chacun accélérant

l'évolution de l'autre, ce qui rend systématique la recherche de BK chez toute personne atteinte de VIH/SIDA, de même un test de dépistage du VIH doit être prescrit chez tout tuberculeux. Les sujets infectés par le BK ayant également le VIH ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive que les autres [2].

La tuberculose est le premier facteur de mortalité chez les personnes VIH-positives. En 2013 parmi les 9 millions de personnes qui l'ont contractées 1,5 millions de personnes étaient HIV positif, en 2015, environ 0,4 million de personnes sont mortes d'une tuberculose associée au VIH. Environ 35% des décès parmi les personnes vivant avec le VIH ont été dus à la tuberculose, dans cette même année on estime qu'il y a eu 1,2 million de nouveaux cas de tuberculose chez des séropositifs pour le VIH, dont 71% vivaient en Afrique [3].

Au Mali en 2014 avec les 47% des cas de frottis positif ayant bénéficié d'un test de VIH, 13% sont revenus positif [1].

La prise en charge de la tuberculose nécessite une poly chimiothérapie longue et toxique afin d'obtenir une guérison, cette prise en charge devient plus compliquée chez les personnes vivant avec le VIH sida à cause des interactions

médicamenteuses entre les antituberculeux et les antirétroviraux, aussi de l'état immunitaire du patient.

Plusieurs études faites aussi bien dans le continent africain qu'europpéen ont montré l'efficacité du traitement antituberculeux aussi bien chez les immunocompétents que chez les immunodéprimés de par leurs succès thérapeutiques notamment ceux de Renoux et al [5] à Djibouti, Guedenon [6] au Bénin, Kougue [7] au Mali enfin F.A.R.E.S [14] en Belgique. Les services de maladies infectieuses et de pneumo-phthiologie étant 2 services spécialisés dans la prise en charge de la coinfection VIH/TB, nous initions cette étude pour apprécier la tolérance et l'efficacité du traitement. Nos objectifs sont les suivants ;

***Objectif général**

Evaluer la tolérance et l'efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire chez les personnes vivant avec le VIH dans les services de Maladies infectieuses et de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G.

***Objectifs spécifiques**

1-déterminer le taux de succès du traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.

2 –déterminer les principales complications du traitement de la tuberculose chez les patients vivant avec le VIH.

3-Decrire les facteurs influençant sur l'efficacité et la tolérance des antituberculeux.

I- GENERALITES

• LA TUBERCULOSE

1.1- Définition :

La tuberculose est une maladie contagieuse causée par le bacille de Koch. On distingue plusieurs formes de tuberculose classées en deux grands groupes :

-Forme

La tuberculose pulmonaire appelée aussi phtisie est le résultat de la pénétration dans le poumon du bacille de Koch, elle est la forme la plus répandue avec 85% des cas.

La Tuberculose miliaire très fréquente chez la personne immunodéprimée, l'enfant de < 4 ans et la personne âgée, elle apparaît lorsqu'une lésion tuberculeuse s'érode dans un vaisseau sanguin, disséminant des millions de bacilles tuberculeux dans le flux sanguin et dans l'organisme, elle fait partie de la tuberculose pulmonaire au vu des lésions qu'elle provoque au niveau du parenchyme pulmonaire selon le protocole national du Mali.

Les autres formes sont classées comme **tuberculoses extra-pulmonaires** qui sont groupées selon leurs sévérités dans le tableau ci-dessous :

Tableau 1 : différents types de tuberculose extra-pulmonaire

TB extra pulmonaires sévères	TB extra pulmonaires moins sévères
<p>Une méningite,</p> <p>Une péricardite,</p> <p>Plèvre,</p> <p>Une tuberculose vertébrale (mal de Pott),</p> <p>Une tuberculose rénale</p> <p>Urogénitale,</p> <p>Une péritonite à forme ascitique,</p>	<p>Une adénopathie périphérique,</p> <p>Une tuberculose osseuse et ostéo-articulaire (rachis exclus),</p> <p>Une tuberculose intestinale,</p> <p>Les autres localisations viscérales, (foie, rate)</p> <p>Une tuberculose de la peau et des muqueuses</p>

1.2- Historiques [8]:

La Tuberculose a été connue à l'humanité depuis des époques antiques, on l'a trouvé en reliques d'Égypte antique, d'Inde, et de Chine. Plus Précoce cette maladie a été appelée par de nombreux noms comprenant la consommation (à cause de la sévère perte de poids et de la voie de l'infection « absorbent » le patient), les pulmonaris de phtisie et la peste blanche (à cause de la pâleur extrême vue parmi ces infectés), la tuberculose spinale de

momies Égyptiennes, connue sous le nom de la maladie de Pott a été trouvé par des archéologues. Elle s'est nommée comme « **mal du roi** ». Ainsi en :

1819 : Laennec isola la tuberculose des autres maladies pulmonaire ;

1821 : M. James Carson, un médecin Écossais a commencé la demande de règlement en évacuant le débit pleural autour des poumons et la chirurgie trouvée pour aider à prolonger la durée de vie des tuberculeux.

1865 : Le médecin Jean Antoine Villemin prouve par la méthode expérimentale le mode de transmission de la tuberculose et affirme par conséquent que cette maladie est due à un microbe invisible avec les moyens techniques de l'époque ;

1882 : Les bacilles de tubercule ou l'organisme causal de la tuberculose ont été expliqués par Robert Koch. Il a prouvé que la seule couche de la protéine de l'organisme l'a rendu difficile de concevoir plus précocement jusqu'à ce qu'une coloration particulière appelée la coloration de Zeihl Neelson ait été découverte.

En 1884, Edouard Livingston Trudeau a mis en marche le premier

sanatorium aux Etats-Unis pour l'isoler les tuberculeux ;

1890 : Robert Kock et plusieurs auteurs mettent au point la tuberculine qui ne sera utilisée qu'en 1909 pour mettre en évidence l'allergie à la tuberculine;

En 1895 le Roentgen de Wilhelm a développé les rayons X devenu encore un autre moyen de diagnostic avancé de la tuberculose. Ceci a permis le diagnostic précoce et l'isolement des personnes infectées.

Les bactéries étaient le bacille appelé de Koch et puisqu'il a repris la teinture acide rouge, c'était AFB appelé ou bacilles acido-résistants. Koch a été attribué le Prix Nobel en 1905

En 1908, les scientifiques Français Albert Calmette et Camille Guérin ont élevé le bacille de Koch dans plusieurs médias pour diminuer leur virulence et pour augmenter la

capacité de produire l'immunité. Ceci a mené au now BCG appelé vaccinique célèbre baptisé du nom des deux fondateurs. Le BCG a été introduit en 1921, vaccin contre la souche bovine ;

1929 : Sous l'impulsion de la découverte de la pénicilline par Alexander Fleming, le milieu scientifique va se mobiliser et cela aboutira en

1944 à la découverte de la Streptomycine; à l'époque seul agent qui par la suite résistance aux antibiotiques qui est toujours un problème majeur. Ensuite plus de traitements efficaces comme INH (isoniazide) sont venus en 1950 et demande de règlement avec le rifampicin ont suivi.

1968 : Castels, Bris- Vert, Brunel et collaborateurs découvrent le, *Mycobacterium africanum* ;

1984 : La société de Pneumologie de langue française recommande deux

régimes thérapeutiques aux choix l'un de six mois, l'autre de huit mois pour les cas de retraitement ou de tuberculose extrapulmonaire ;

1990 : Recrudescence de la tuberculose dans de nombreux pays Avec l'avènement de l'Infection à VIH il y a une réapparition excessive de la tuberculose. Au 19ème siècle, la tuberculose a été connue en tant que « pilote de tous les hommes de la mort ». Il est encore vrai largement aujourd'hui.

1.3- Epidémiologie:

a- Epidémiologie descriptive [9]

L'épidémie mondiale de la tuberculose est plus grave qu'on ne le pensait jusqu'à présent, avec 10,4 millions de personnes infectées et 1,8 million de décès en 2015, soit 300.000 de plus que l'année précédente. Deux personnes sur cinq, qui ont été infectées, n'ont pas été diagnostiquées et ont donc pu répandre la maladie, qui plus est, un demi-million de personnes ont été infectées par des formes de tuberculose résistantes aux antibiotiques. Un tiers de la population du monde

ait été exposée et soit infectée avec l'organisme. La tuberculose est un problème grave. En effet, le nombre total de tuberculose qui est activée dans le monde est d'environ 30 millions. En 2016 environ 10 millions de nouveaux cas ont été enregistrés, et la majorité des pays (environ 90 %) sont des pays du tiers-monde, d'autre part, la tuberculose pulmonaire entraîne la survenue de 1 à 3 millions de décès chaque année.

Au Mali le programme national de lutte contre la tuberculose a notifié en 2013, 6001 cas de tuberculose. La proportion des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+) est de (64%) en 2013 contre (66%) en 2012 soit 3818 cas et 3724 cas.

b- Epidémiologie analytique

- Agent pathogène

Agent pathogène du **complexe *tuberculosis* comprennent : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M africanum*, *M. hominis*.**

- Caractéristiques des *M. tuberculosis*[11] :

- C'est un microorganisme bacillaire qui est **acido alcoolo résistant** ;

- Il est strictement **aérobic** c'est ainsi qu'il se localise souvent dans les parties supérieures des poumons ;
- Il ne **résiste pas à la chaleur** et aux **rayons ultraviolets du soleil**. Dans les endroits mal ventilé il peut résister pendant une longue période et rester contagieux ;
- il se **multiplie lentement au moins 12 à 24 heures** c'est pourquoi il faut de 4 à 8 semaines pour la **culture**. Une raison de plus pour une prise journalière des médicaments ;
- Les bacilles peuvent rester à l'état latent pendant de longues périodes et se **réactiver lors d'une baisse de l'immunité**.

- Mode de contamination

La tuberculose est une maladie contagieuse, qui se transmet par contact avec des sécrétions de micro gouttelette contaminées éjectées dans l'air par une personne baccilifère lorsqu'elle

éternue, tousse, crache ou parle fort, dans l'immense majorité des espèces transmettant la tuberculose, à l'exception de *Mycobacterium bovis*. Dans ce dernier cas la contamination est digestive. En effet, pour passer d'un individu à l'autre, il faut un contact prolongé ou répété dans

un milieu relativement confiné. Cependant, tous les malades ne sont pas contagieux et ils n'ont

pas tous la même virulence. Seules les personnes atteintes de tuberculose pulmonaire active sont contagieuses, celles atteintes de tuberculose latente ne le sont pas et aussi un simple contact avec un individu tuberculeux ne suffit donc pas à être contaminé.

1.4- Physiopathologie

Trois étapes:

Etape 1 : Contamination du sujet par transmission aérienne à partir d'une personne présentant une tuberculose bacillifère :

Les gouttelettes, et donc quelques bacilles, atteignent les territoires alvéolaires (c'est le «foyer primaire»), entraînant la **primo-infection**.

Etape 2 : Le sujet développe une primo-infection tuberculeuse (PIT) le plus souvent asymptomatique responsable d'une infection tuberculeuse latente (ITL). Parfois la PIT est « patente ». La radiographie du thorax peut alors montrer des adénopathies médiastinales avec ou sans lésion parenchymateuse correspondant au foyer primaire (chancre d'inoculation). Au niveau du « foyer primaire » : les bacilles sont phagocytés par les macrophages alvéolaires, et se multiplient dans les macrophages, ensuite les bacilles gagnent le ganglion hilair satellite du foyer primaire. L'association du foyer primaire et de l'adénopathie satellite est appelée « **complexe primaire** », qui peut rester visible sur la radio de thorax plusieurs années après la PIT, dans les semaines suivantes la PIT, une **réponse immune à médiation cellulaire** se développe permettant le plus souvent de limiter la multiplication du BK responsable au niveau du foyer primaire et des foyers secondaires d'un afflux de cellules monocytaires d'allure épithélioïde avec au centre une nécrose dite « caséuse », ces lésions sont appelées granulomes giganto-cellulaires avec nécrose caséuse et contiennent quelques bacilles quiescents.

Etape 3 : Le développement de la **tuberculose maladie (TM)** : A n'importe quel moment, pendant l'ITL ou après l'ITL, la multiplication des bacilles quiescents peut survenir: c'est la tuberculose-maladie (TM), le patient devient symptomatique ,5% des patients développent une

TM dans les 2 ans qui suivent la PIT, environ 5% des patients supplémentaires développent une TM au-delà des 2 ans qui suivent la PIT le développement d'une

TM est favorisé par :

L'immunodépression (**infection VIH +++** quel que soit le niveau de CD4, tumeurs solides et hémopathies, traitements immunosuppresseurs/anti-TNF α), le diabète, l'insuffisance rénale (notamment si dialyse), la précarité, la malnutrition, l'alcoolisme/tabagisme, la toxicomanie, les âges extrêmes l'absence de BCG.

1.5- Etude Clinique

a- Examen clinique

- **L 'incubation**: il est très variable. Elle varie de 2 mois minimum (en particulier en cas d'inoculum massif et de personne immunodéprimé ou enfant) à 50 ans ou plus. De plus, il est important de rappeler que **90 %** des sujets infectés par le bacille de la tuberculose ne feront pas la maladie.
- **La primo-infection** est en général asymptomatique. Elle ne se traduit que par le virage de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) (positivassions ou variation de plus de 10 mm) ou une positivassions d'un test IGRA, témoignant d'une infection tuberculeuse latente (ITL). Dans certains cas elle peut se manifester par une fièvre modérée avec petite altération de l'état général. D'autres symptômes peuvent s'y associer : érythème noueux, adénopathies cervicale, kérato-conjonctivite...
- **La tuberculose maladie**

La tuberculose pulmonaire elle se manifeste cliniquement par une altération de l'état général : fièvre surtout vespérale, sueurs nocturnes, amaigrissement, fatigue, et des signes respiratoires persistants : toux non ou peu productive, expectoration hémoptoïque, douleur thoracique.

Tuberculose miliaire Les poumons et la moelle osseuse sont le plus souvent touchés, bien que d'autres organes puissent être atteints. Les symptômes comprennent fièvre, frissons, asthénie, malaise et souvent dyspnée évolutive. La

dissémination intermittente des bacilles tuberculeux peut induire une fièvre d'origine inconnue prolongée. L'atteinte de la moelle osseuse peut entraîner une anémie, une thrombopénie ou une réaction de type leucémique.

Tuberculose extra pulmonaire Les signes des tuberculoses extra pulmonaires sont d'abord généraux (fièvre, perte de poids, altération progressive de l'état général du patient) et les autres symptômes varient selon l'organe infecté par le BK.

b- Examen paraclinique [11]

- **Examen immunologique :**

L'intradermoréaction à la tuberculine (test de Mantoux) est un test cutané qui explore la réaction d'hypersensibilité retardée induite par les antigènes mycobactériens (*M. tuberculosis*, bacille bilié de Calmette et Guérin [BCG], certaines mycobactéries atypiques). L'IDR est le seul test mesurable validé témoignant d'une réponse immunitaire au BK (immunité à médiation cellulaire) mais ne garantit pas une protection efficace vis-à-vis du BK. Ce test est moins sensible chez l'immunodéprimé.

- **Microscopique**

Principes : La bacilloscopie est la méthode la plus simple et la moins coûteuse pour faire le diagnostic de tuberculose pulmonaire. Chez tout malade avec symptômes de tuberculose pulmonaire, 2 échantillons de crachat doivent être prélevés en l'espace de 1 jour, le premier échantillon de crachat le jour de la consultation, sous surveillance et l'envoyer au laboratoire. On remet ensuite au malade un pot pour recueillir le deuxième échantillon au réveil le lendemain matin chez lui. C'est le système « contact-matin ».

La technique de coloration au Ziehl Neelsen à chaud : Elle est basée sur la propriété acido-alcool résistante de la paroi des mycobactéries. Le premier colorant (**la fuschine**) se lie aux acides **mycoliques**. Une intense décoloration (un

acide fort ou de l'alcool acide) ne permet pas de libérer la coloration primaire de la paroi cellulaire et les mycobactéries retiennent la coloration rouge de la fuschine d'où l'acido-résistance. Les autres éléments non acido-alcool résistants (cellules épithéliales, leucocytes et autres bactéries) sont décolorés. La contre coloration au bleu de méthylène fournit une couleur de fond contrastante.

La technique de coloration à l'Auramine : Cette technique utilise le même principe que la coloration au ZN. Le colorant primaire, Auramine, se lie aux acides mycoliques. Après

décoloration (acides forts, alcool) le colorant primaire reste dans la paroi cellulaire, laissant les BAAR jaune vif, couleur de l'Auramine. Le bleu de méthylène est utilisé pour atténuer la fluorescence de l'arrière-fond.

Nature des échantillons

Expectorations : La majorité des échantillons reçus pour le diagnostic biologique de la tuberculose sont les crachats. Les échantillons doivent être collectés dans une zone séparée et aérée. Le patient en position confortable tousse fortement et collecte le crachat dans la bouche

après une profonde inspiration. Il le crache ensuite dans un crachoir à large ouverture, incassable, étanche et le referme hermétiquement. Le volume idéal est de 3 à 5 ml, néanmoins de petites quantités sont acceptables si la qualité est satisfaisante. De la salive claire, ou encore une sécrétion nasale, ne sont pas considérées comme des échantillons idéaux pour la tuberculose, néanmoins ils devront être examinés.

Autres échantillons respiratoires :

- **Secrétions bronchiques** (2–5 ml) et liquide broncho alvéolaire BAL (20–40

ml), crachats induits

- **Epanchement pleural** (20–50 ml)
- **Biopsie trans-bronchiale** et autres **biopsies** prélevées dans des conditions stériles, doivent être gardées humides pendant le transport par addition de quelques gouttes de solution saline stérile à 0,9% aux tissus.

Tubage gastrique : tubage gastrique se réalise le matin à jeun avant tout lever (donc en hospitalisation).

- durant la nuit, les sécrétions sont avalées, les BAAR résistent à l'acidité de l'estomac car ils sont acido-résistants - le prélèvement doit donc être réalisé avant la vidange gastrique : donc le matin à jeun avant le lever.

Collecte des expectorations au laboratoire

Pour le diagnostic microscopique : **2 échantillons** de crachats doivent être prélevés en une journée d'intervalle dont 1 au 1er contact et le 2^{em} à jeun. **Un seul résultat positif** suffit pour conclure qu'un patient présente **une tuberculose**.

Tableau II : Interprétation des résultats de la microscopie de Ziehl-Neelsen[11]

Nombre de BAAR (objectifs x 100)	Interpréter
0 dans 300 champs	Négatif
1 à 9 dans 100 champs	Faiblement positif ou « Rares BAAR »
10 à 99 dans 100 champs	Positif 1+

1 à 10 par champs sur 50 champs	Positif 2+
> à 10 par champ sur 20 champs	Positif 3+

Tableau III: Interprétation des résultats de la microscopie à fluorescence[11]

Nombre de BAAR (objectif X 40)	Interpréter	Nombre de BAAR (objectif x 25)	Interpréter
Absence	0	Absence	0
Douteuse	1-9/frottis	Douteuse	1-9/frottis
1+	1-9/10champs	1+	1-9/10champs
2+	1-9/champs	2+	1-9/champs
3+	>10/champs	3+	>10/champs

- **La biologie moléculaire :**

Ces tests recourent à la détection des séquences spécifiques de l'ADN ou ARN des bacilles tuberculeux. Ces méthodes de dépistage sont en principe extrêmement

sensibles, spécifiques et rapides. Mais elles sont trop chères.

Le GeneXpert est une nouvelle technique moléculaire de diagnostic de la tuberculose qui en même temps met en évidence la résistance à la Rifampicine. Cette technique est indiquée chez les suspects de tuberculose parmi: Les personnes vivant avec le VIH sans considération des résultats des examens des crachats. Toutes personnes séronégatives pour le VIH dont les crachats sont négatifs mais se trouvant dans un état général de santé détérioré; Toutes personnes séronégatives pour le VIH avec crachats positifs et classées parmi le groupe à haut

risque de TB multi résistante (contacts d'un cas de TBMR, les cas TPM+ parmi les prisonniers

ou parmi le personnel de santé, les cas de retraitement), les suspects de la tuberculose chez Les personnes séronégatives pour le VIH avec 2 séries de crachats négatives, sans réponse aux antibiotiques usuels et dont la radiographie est suggestive de tuberculose.

- **Examens radiologiques**

Elle peut servir d'examen d'orientation en cas de découverte d'une image compatible avec la tuberculose pour amorcer la bacilloscopie telle que la présence sur la radiographie thoracique d'image parenchymateuse à type d'infiltrat surtout apical, d'opacité inhomogène, de cavernes ou de miliaire. Elle permet au médecin d'avoir un argument supplémentaire pour décider de la mise au traitement chez les suspects infectés par le VIH ayant des crachats négatifs et chez les enfants.

- **La culture et l'histologie**

Avec une sensibilité de 49 à 72 % [33] et une spécificité à 100%, la culture du *M. tuberculosis* à partir des crachats ou échantillons extra pulmonaires est la technique la plus sensible et la plus spécifique qui donne le diagnostic de tuberculose avec

certitude. Mais cette technique est plus difficile et il faut de 2 à 8 semaines pour obtenir les résultats. A ce jour au Mali cet examen est réservé pour la recherche de multi résistance (test de sensibilité) et le suivi pour le contrôle bactériologique des malades sous traitement de 2^{ème} ligne.

Soit sur milieu solide (milieu de **Löwenstein-Jensen**, 3 à 4 semaines)

Soit sur milieu liquide (milieu **BACTECT**) 10 à 15 jours environ (mais doit être ensuite reconfirmé par un examen direct).

- **Anatomo-pathologie**

Mise en évidence de granulome **épithélio-giganto-cellulaire** avec nécrose caséuse (fortement évocateur mais non pathognomonique de la tuberculose), coloration spécifique par le **Ziehl** pour rechercher les BAAR dans le tissu

c- Diagnostic positif

- Localisation pulmonaire

- **Tuberculose pulmonaire à microscopie positive [11] :**

Selon le guide de la tuberculose au Mali 2014, le diagnostic de TPM+ est évoqué :

- Sur les deux échantillons confectionnés en frottis si on trouve **au moins 1 BAAR dans un frottis** c'est un cas de **tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+)**.

- **Tuberculose pulmonaire à microscopie négative :**

Elle se définit par

- Au moins 3 frottis de crachats négatifs pour les BAAR ;
- Et une anomalie radiologique compatible avec tuberculose pulmonaire active ;

Et absence de réponse à un traitement par des antibiotiques à large spectre pendant 10jours

TABLEAU IV: Les prélèvements à effectuer pour obtenir un diagnostic de certitude dans les différentes localisations de la tuberculose extra pulmonaire [11]

Localisation	Méthode utilisée	Test diagnostique	Résultats
ganglion périphérique	Ponction aspiration à l'aiguille (suc ou pus ganglionnaire) Biopsie du ganglion	Aspect du pus Recherche de BK Culture du prélèvement Examen histologique du fragment Culture du fragment	Pus caséux Présence de BAAR Culture positive Granulome tuberculeux Culture positive
plèvre	Ponction pleurale	Culture du liquide Examen cytologique	Culture positive Prédominance lymphocytaire et riche en protéines (≥ 30 g/dl)
abcès froid (parties molles)	Ponction aspiration à l'aiguille	Aspect du pus Recherche de BK Culture du pus	Pus caséux Présence de BAAR Culture positive
méninges	Ponction lombaire	Recherche de BK Culture du LCR et Antibiogramme si possible	Présence de BAAR Culture positive
ascite	Ponction d'ascite	Recherche de BK Cytologie et chimie Culture du liquide et Antibiogramme si possible	Présence de BAAR Lymphocytaire et riche en protéines Culture positive
rein	Recueil de 3 culots urinaires	Recherche de BK Culture du culot et tibiogramme	Présence de BAAR Culture positive
peau et muqueuses	Biopsie cutanée ou muqueuse	Examen histologique	Granulome tuberculeux

TABLEAU V: Prélèvements à effectuer exclusivement en milieu spécialisé[11].

Localisation	Méthode utilisée	Test diagnostique	Résultats
Langue, muqueuse buccale, amygdale, Larynx	Biopsie muqueuse	Culture du fragment Examen histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
péritonite	Biopsie sous laparotomie	Culture du fragment Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
foie	Ponction-biopsie du foie, laparoscopie	Culture du fragment Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
intestin	Biopsie au cours d'une laparotomie	Culture du prélèvement Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
péricarde	Ponction péricardique Biopsie péricardique	Culture du liquide Culture du fragment Ex histologique	Culture positive Culture positive Granulome tuberculeux
appareil génital	Biopsie endomètre	Culture du fragment Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
	Recueil du flux menstruel	Culture du flux menstruel	Culture positive
	Biopsie épидидyme	Culture du fragment Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
Rachis Os et articulation Os	Biopsie osseuse Biopsie synoviale	Culture du relèvement Ex histologique	Culture positive Granulome tuberculeux
Plèvre	Biopsie pleurale	Culture du fragment Examen histologique	Culture positive Granulome tuberculeux

1.6- Traitement

- **But**

- Guérir le malade de sa tuberculose ;
- Eviter le décès entraîné par la tuberculose évolutive ou ses complications;
- Prévenir les rechutes de la tuberculose ;
- Eviter le développement de la pharmaco résistance ;
- Diminuer la transmission de la maladie à d'autres personnes donc sa dissémination [12].

- **Moyens médicamenteux**

Les médicaments essentiels utilisés au Mali sont au nombre de cinq :

- L'isoniazide (H)
- La rifampicine (R)
- La streptomycine (S)
- Le pyrazinamide (Z)
- L'éthambutol (E)

Certains sont distribués sous formes combinées en proportions fixes :

- Triple association: R + H + Z et R + H + E
- Double association: R + H
- Quadruple association: R + H + Z + E

- **Catégorisation des malades et régimes thérapeutiques :**

Régimes de traitement pour adultes

Le Mali a opté pour un schéma de traitement de 6 mois pour les nouveaux cas et de 8 mois pour les cas de retraitement. Les régimes sont :

- catégorie 1 et 3 : 2 RHZE / 4 RH
- catégorie 2 : 2 SRHZE / 1 RHZE / 5 RHE.
- Catégorie 4 : Régimes standardisés ou individualisés de 2^{ème} ligne.

Tableau VI : Les catégories de traitement et les régimes de chimiothérapie correspondants[11].

Catégorie de traitement	Groupes de malades	Régimes de chimiothérapie
		Phase initiale
I	<ul style="list-style-type: none"> . Nouveaux cas de TP à frottis positif . Nouveaux cas de TP à culture positive seulement . Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses évolutives (non cavitaires) . Primo infection avec opacité pulmonaire . Formes sévères de TP et de TEP 	2 RHZE
II	<ul style="list-style-type: none"> . Cas de TP déjà traités par un primo traitement . Rechute Reprise évolutive après interruption prématurée . Echec 	2 RHZES/1RHZE
III	<ul style="list-style-type: none"> . Primo infection symptomatique sans opacité pulmonaire, . Nouveaux cas de TP à frottis négatif mais à lésions parenchymateuses peu étendues . Formes communes de TEP (Adénopathies périphériques, Pleurésies, ascite, tuberculose osseuse) , Chirurgie des séquelles de la tb thoracique* 	2RHZE
IV	<ul style="list-style-type: none"> . Cas chroniques (après échec ou rechute du traitement de la catégorie II). . Cas de TP à bacilles multi résistants 	Régimes standard individualisés d

NB : Ne jamais administrer la Streptomycine aux femmes enceintes.

Toujours utiliser une nouvelle aiguille et seringue pour chaque injection.

Patients âgés de plus de 50 ans : dose maximale de Streptomycine : 500 à 750

mg/jour.

Les effets secondaires et prises en charge [11]

Tableau VII : Effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux.

Médicaments	Effets secondaires	Mesures à prendre
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none">• Euphorie, insomnie	<ul style="list-style-type: none">• Vérifier la posologie et la prise matinale du médicament (5mg/kg/j)
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none">• Urines colorées,• douleurs gastriques, nausées, anorexie, dyspnée asthmatiforme, syndrome grippal, prurit	<ul style="list-style-type: none">• Aucune mesure (prévenir le malade de ne pas s'inquiéter)• traitement symptomatique
Streptomycine	<ul style="list-style-type: none">• Nausées, vomissements,• Vertiges, constriction de la face et autour de la bouche, réactions locales au point d'injection	<ul style="list-style-type: none">• Traitement symptomatique• injecter lentement et en IM profond
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none">• Nausées, anorexie• Arthralgies ou syndrome goutteux	<ul style="list-style-type: none">• Traitement symptomatique• Aspirine pendant le repas
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none">• Nausées, arthralgies	<ul style="list-style-type: none">• Traitement symptomatique

Tableau VIII : Effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux[11]

Effets secondaires	Médicaments responsables	Mesures à prendre
Hypersensibilité généralisée : démangeaisons avec éruption cutanée (dermatite exfoliante dans les cas les plus sévères)	Tous les médicaments	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement antituberculeux • Hospitalisation immédiate du malade • Institution du traitement approprié
Purpura, anémie hémolytique, agranulocytose	Rifampicine Streptomycine	Arrêt total et définitif
Hépatite avec ictère, anorexie, nausées, vomissements, confusion (patients à risque : cirrhotiques, alcooliques)	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêt du traitement • Surveillance de la fonction hépatique • Après normalisation, reprise en adaptant strictement les doses au poids. <p>R = 5 à 8 mg/kg H = 4 à 5 mg/kg</p>
Vertiges, surdité définitive, bourdonnement d'oreilles, ataxie (troubles vestibulaires)	Streptomycine	Arrêt total et définitif
Polynévrites	Isoniazide	Posologie à contrôler, vitamines B6 (pyridoxine) : 10 mg/jour
Trouble visuel perte de la vision des couleurs, cécité possible (Névrite Optique)	Ethambutol	Arrêt total et définitif
Insuffisance rénale aigüe Anurie (rare)	Rifampicine intermittente Streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> - Initier le traitement du choc - Référer à l'hôpital. - Arrêter les antituberculeux. - Identifier le médicament responsable,

		à ne jamais ré administrer.
--	--	-----------------------------

Suivi bactériologique

Rappel : Pour tout cas avant de commencer un retraitement, envoyez le même échantillon de crachat positif à un laboratoire qui a la capacité de faire la culture et le test de sensibilité (LNR, SEREFO et CICM) car ces malades ont un risque plus élevé de multi résistance. Il en sera de même lors du suivi de primo traitement avec un contrôle positif au 2^e mois (S2), pour les malades atteints de tuberculose pulmonaire à frottis positifs, l'efficacité du traitement est indiquée par la négativation des crachats. La majorité des nouveaux cas TPM+ deviennent négatifs avant la fin du 2^e mois.

Quand faut-il faire les contrôles des crachats?

- **Primo traitement**: à la fin du 2^{ème} mois, au cours du 5^{ème} mois et à la fin du traitement (6^{ème} mois)
- **Retraitement** : à la fin du 3^{ème} mois, au cours 5^{ème} mois et à la fin du traitement (8^{ème} mois)
- Pour les contrôles, un seul crachat suffit, de préférence matinal.

L'échec est déclaré à la fin du 5^{ème} mois à condition que les résultats de 2 crachats faits à 15 jours d'intervalle aient eu lieu à la fin du 5^{ème} mois. Cela parce que le crachat peut être positif si le malade excrète des bacilles morts, refaites un contrôle après 15 jours et s'il est aussi positif, confirmez l'échec.

Quelle est l'importance des contrôles?

- Les contrôles des examens des crachats sont importants pour détecter précocement des cas d'échec au traitement et diagnostiquer une TBMR.
- Un contrôle positif à la fin du 5^{ème} mois ou plus tard fait suspecter l'échec au

traitement.

- Un contrôle négatif en fin de traitement est le seul critère définitif de guérison. Insistez auprès des malades pour faire ces contrôles en temps opportun. En cas de résultat positif, prenez les mesures indiquées dans les tableaux et algorithmes suivants :

Tableau IX : suivie des crachats de contrôle positifs[11]

	Nouveaux cas TPM +	Cas de retraitement
Diagnostic		Envoyer le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et test de sensibilité (même si un échantillon a déjà été envoyé au cours du primo traitement)
Si positif à la fin de la phase intensive	Demander la culture et le DST pour l'échantillon <ul style="list-style-type: none"> • Ne plus prolongez la phase intensive d'un mois (RHZE) • Passer à la phase de continuation. • Rassurer le patient • Vérifiez si le traitement est bien supervisé et pris avec régularité 	Envoyez le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et test de sensibilité <ul style="list-style-type: none"> • Ne plus prolongez la phase intensive d'un mois (RHZE) • Passer à la phase de continuation • Rassurer le patient • Vérifiez si le traitement est bien supervisé et pris avec régularité
Si positif au cours du 5 ^{ème} mois	Envoyez le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et test de sensibilité <ul style="list-style-type: none"> • Refaites un nouveau contrôle après 15 jours et si positif, déclarez l'échec. • Commencez le retraitement jusqu'à l'obtention des résultats du test de sensibilité 	Envoyez le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et test de sensibilité. <ul style="list-style-type: none"> • Refaites un nouveau contrôle après 15 jours et si positif, informez le Médecin Point focal TB de l'Hôpital ainsi que le point focal TBMR du niveau central pour présenter le cas au comité de sélection.
Si positif à la fin	Déclarez l'échec et commencez le	Déclarez l'échec. C'est un malade chronique, très

du traitement (2 crachats à 15 Jours d'intervalle)	retraitement Envoyez le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et test de sensibilité	probablement multi résistant. <ul style="list-style-type: none"> • Envoyez le crachat au Laboratoire ayant la capacité de faire la culture et le test de sensibilité. • Informez le Médecin Point focal TB de l'Hôpital ainsi que le Point focal TBMR du niveau central pour présenter le cas au comité de sélection.
--	--	--

Tableau X : Résultats du traitement[11]

Guéri	Malade diagnostiqué comme TP bactériologiquement confirmé (nouveau cas ou retraitement) et qui termine le traitement avec au moins 2 contrôles négatifs, l'un à la fin du traitement et l'autre précédemment.
Traitement terminé	Malade diagnostiqué comme TP bactériologiquement confirmé (nouveau ou retraitement) qui a achevé son traitement mais ne peut être classé comme guéri ou échec. - Malade diagnostiqué comme TPM-, les frottis à la fin de la phase intensive restant négatifs, et qui a complété son traitement. - Malade diagnostiqué comme TPM-, les frottis à la fin de la phase intensive étant positifs, les contrôles au 4ème mois et en fin de traitement étant négatif. - Cas de tuberculose extra pulmonaire ayant terminé son traitement. - Cas de tuberculose diagnostiqué cliniquement (à microscopie non fait) ayant terminé son traitement
Echec	Malade diagnostiqué comme nouveau cas TP bactériologiquement confirmé dont les crachats sont positifs au 5ème mois ou plus tard au cours du traitement (2 crachats à 15 jours d'intervalle) - Malade sous retraitement dont les crachats sont positifs en fin du retraitement (cas chronique) - Malade qui est passé à un traitement de catégorie IV car le test de sensibilité a confirmé une TB-MR. - Malade diagnostiqué comme TPM- dont les crachats sont

	positifs à la fin de la phase intensive et restent positifs au 5ème mois.
Décédé	Malade décédé en cours de traitement, quelle que soit la cause
Interruption de traitement (Perdu de vue ou abandon)	Malade n'ayant pas pris ses médicaments pendant 2 mois consécutifs ou plus.
Transféré(transfert sortant)	Malade qui a été transféré vers un autre CDT et dont les résultats finaux ne sont pas connus dans le CDT où il a été enregistré initialement.

2- INFECTION PAR LE VIH

2.1- Définition

- **INFECTION PAR LE VIH :**

C'est une infection virale transmissible, causée par le virus de l'immunodéficience humaine acquise (VIH) qui infecte les lymphocytes TCD4, entraînant leur destruction.

- **SIDA :**

(Syndrome immunitaire de déficience acquise) est le stade ultime de l'infection causée par le VIH, qui mine progressivement la capacité de l'organisme de se protéger contre les infections et responsable d'apparition d'infection opportuniste.

2.2- Historique sur le VIH

Le VIH est étroitement lié aux virus entraînant des maladies semblables au SIDA chez les primates, le virus d'immuno déficience simien (SIV). Il existe plusieurs théories sur l'origine du Sida, mais il est communément admis que le VIH1 est une mutation du SIV. La transmission chez l'homme a été rendue. Conduite à tenir devant des troubles digestifs possibles par une mutation du virus. Des études

scientifiques ont suggéré que le virus serait apparu initialement en Afrique de l'Ouest mais il est possible qu'il y ait eu plusieurs sources initiales distinctes [13] [14].

1959 : Le premier échantillon recensé du virus VIH fut recueilli à Léopoldville actuel Kinshasa dans la République Démocratique du Congo.

1981 : Premiers cas de VIH chez les homosexuels

1982 : Première définition du Sida acceptée : Syndrome de l'Immuno Déficience Acquise.

1983 : L'équipe de Jean Claude Chermann de l'Institut Pasteur, sous la direction de Luc Montagnier découvre et isole l'agent pathogène du Sida.

1985 : Barin et ses collaborateurs découvrent et isolent le VIH2.

1987 : Commercialisation de l'AZT et seringues en vente libre dans les pharmacies de France.

1989 : Participation des malades à la 5^{ème} conférence internationale sur le Sida à Montréal.

1990 : Premiers essais thérapeutiques des DDI en France.

1991 : Propagation de l'épidémie constatée à la 7^{ème} conférence internationale sur le Sida.

1994 : Attribution officielle de l'identification du virus à l'Institut Pasteur.

1995 : Introduction de la bithérapie ARV et de la mesure de la Charge Virale.

1996 : Option de la trithérapie.

1999 : Mise au point des antagonistes des récepteurs CD4 lymphocytaires à l'instar du Pentafuside T20.

Dès le début du XXI siècle, le Sida se transforme en pandémie. Dans la majorité des pays, elle ne montre pas de signes de régression.

3-Epidémiologie du VIH

- **Epidémiologie descriptive [10]**

Avec plus de 35 millions de morts à son actif, le VIH continue de représenter un problème mondial majeur de santé publique. Dans le cadre de ses efforts pour suivre l'évolution de l'épidémie du VIH et évaluer l'efficacité des stratégies de prévention, le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (**ONUSIDA**) estime que **5 153 personnes** contractaient le VIH tous les jours en **2015**, ce qui correspond à **2,1 millions** de nouvelles infections par le VIH dans le monde cette année-là, quelque **3 014 personnes** succombaient à des infections liées au sida tous les jours en 2015, Cela correspond à **1,1 million de décès** par ans des suites du sida en 2015, selon les estimations.

En **2016**, **1 million** de personnes sont **décédées** d'une ou des causes liées au VIH dans le monde. Fin 2016, on comptait dans le monde environ **36,7 millions de personnes** vivant avec le VIH, dont **1,8 million** de nouvelles infections. En 2016, 19,5 millions d'individus porteurs du VIH dans le monde recevaient un traitement antirétroviral (TAR) avec **54%** des adultes et **43%** des enfants.

La **Région africaine** de l'OMS, où **25,6 millions** de personnes vivaient avec le VIH en 2016 sur les 36,7 millions, elle est la région **la plus touchée**. Elle concentre également près des deux-tiers des nouvelles infections par ce virus survenant dans le monde. On diagnostique souvent l'infection par le VIH au moyen de tests de diagnostic rapide (TDR), qui détectent la présence ou l'absence d'anticorps dirigés contre ce virus. La plupart de ces tests donnent le résultat dans la journée, ce qui est essentiel pour permettre un diagnostic le jour même et un traitement et des soins précoces.

Les populations clés sont les groupes exposés à un risque accru de contracter le VIH, indépendamment du type épidémique et du contexte local. Il s'agit notamment des hommes ayant des **rapports sexuels** avec d'autres hommes, des

personnes consommant des **drogues** par injection, des personnes vivant en **prison** ou dans d'autres environnements clos, des travailleurs du sexe et de leurs clients et des personnes transgenres. On estime qu'en 2015, 44% des nouvelles infections se sont produites chez des membres des populations clés et leurs partenaires.

On estime qu'actuellement 70% seulement des personnes vivant avec le VIH connaissent leur situation en Afrique. Les 30% qui restent – soit **7,5 millions** de personnes – ont besoin d'accéder aux services de dépistage.

Entre **2000 et 2016**, le nombre de nouvelles infections a chuté de **39%** et celui des décès liés au VIH a **baissé d'un tiers**, avec **13,1 millions de vies sauvées** grâce au TAR sur la même période. Ce succès résulte des efforts considérables consentis par les programmes nationaux de lutte contre le VIH, avec l'appui de la société civile et de divers partenaires au développement.

Il n'existe pas de moyen de guérir l'infection par le VIH. En revanche, des médicaments antirétroviraux (ARV) efficaces peuvent permettre de maîtriser le virus et contribuer à éviter sa transmission, de sorte que les personnes qui en sont porteuses et celles exposées à un risque d'infection substantiel peuvent bénéficier d'une vie longue, productive et en bonne santé.

En 2016, 19,5 millions [17,2 millions - 20,3 millions] de personnes vivant avec le VIH

accédaient à un traitement antirétroviral, contre 17,1 millions [15,1 millions - 17,8 millions] en 2015 et 7,7 millions [6,8 millions - 8,0 millions] en 2010

b- Epidémiologie analytique.

- **Agent pathogène de l'infection à VIH**

Le VIH ou [virus](#) *de l'immunodéficience humaine* est l'agent responsable du SIDA.

- **Rappels virologiques et immunologiques**

Les acteurs en présence : le virus **VIH** et le **système immunitaire**

-Le Virus

Le VIH est un rétrovirus. Il s'agit d'un virus à ARN, qui appartient à la famille des Lentivirus caractérisés par une infection « lente ». Deux types de VIH ont été identifiés chez l'homme: le VIH-1 divisé lui-même en deux groupes distincts, les groupes M et O et le VIH-2. Le groupe M (Major) du VIH-1 est de très loin le groupe majoritaire dans le monde avec de nombreux sous-types. C'est le groupe responsable de la pandémie. Le VIH est un virus à ARN caractérisé par deux enzymes particulières : la transcriptase inverse qui va rétro-transcrire l'ARN en un ADN complémentaire qui s'intègre dans le génome de la cellule infectée grâce à la seconde enzyme qui est l'intégrase. Il s'agit d'un virus enveloppé dont le génome comporte 9 gènes codant pour 15 protéines. Les plus importants sont le gène Env., codant pour l'**enveloppe** du virus et en particulier les deux protéines gp120 et gp41, le gène Gag qui code pour les protéines de la capsid virale, et le gène Pol qui code pour des enzymes dont la transcriptase inverse et l'**intégrase**. Le virus infecte des cellules cibles exprimant la molécule CD4 qui est le récepteur de la protéine gp120 de l'enveloppe virale. La première étape de l'infection est donc la liaison de gp120 sur CD4. Cette liaison entraîne un changement conformationnel de gp120 qui démasque un site de liaison à un co-récepteur d'entrée. Deux co-récepteurs principaux sont présents sur la membrane des cellules cibles, ce sont les récepteurs de chimiokines CCR5 et CXCR4. La liaison de gp120 avec le co-récepteur modifie la structure de l'enveloppe virale et conduit à l'exposition d'une région hydrophobe d'une autre protéine de l'enveloppe virale, gp41. Cette région est appelée « peptide de fusion ». Ce peptide s'insère dans la membrane de la cellule cible, la déstabilise, et conduit à la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire et à l'entrée de la nucléocapside virale dans le cytoplasme de la cellule cible. La

nucléocapside libère alors l'ARN viral, la transcriptase inverse et l'intégrase. Une fois l'ARN viral libéré dans le cytoplasme, il est rétrotranscrit par la transcriptase inverse. Si la cellule infectée est activée, l'ADN proviral est intégré dans le génome cellulaire ce qui pourra alors permettre de produire de nouveaux virions qui quitteront la cellule. La réplication est intense : 1 à 10 milliards de virus sont produits chaque jour chez un malade non traité. A noter que la transcriptase inverse n'est pas une enzyme fiable et qu'elle génère un taux élevé de mutations sur l'ADN rétro-transcrit ce qui conduit très vite à une grande diversité de virions.

-Les mutations du VIH

Ce qui complique encore plus la situation est que le virus VIH se modifie constamment. Cette variabilité semble émaner de l'enzyme transcriptase inverse qui est en proie à de nombreuses erreurs de duplication. Il a été estimé que chaque fois que l'enzyme copie l'ARN viral en ADN viral, le nouvel ADN diffère presque toujours de la génération antérieure créée. Ce pattern de reproduction fait du VIH le virus le plus variable que l'on connaisse. Le débit rapide de reproduction du VIH augmente encore plus les chances qu'une mutation utile à la survie du virus apparaîtra. Les recherches de Shaw et de Ho Diamond ont montrées qu'en l'absence d'activité immunitaire, la population virale double en moyenne à tous les deux jours. Un des scénarios possibles est le fait que les épitopes - structures reconnues par le système immunitaire deviennent de plus en plus difficiles à détecter par le système immunitaire. À chaque fois que le système immunitaire réussit à reconnaître de nouveaux épitopes, la charge virale diminue dans l'organisme mais aussitôt que des mutants sont créés, cela empêche l'élimination complète de l'infection. Le modèle mathématique indique que le système immunitaire peut organiser une défense importante contre différentes variantes virales simultanément. Mais il survient toujours un moment où les variantes virales

sont tellement nombreuses que le système immunitaire

devient incapable de contrôler les particules virales. On appelle cela le "**seuil de diversité**". Et

la rapidité avec laquelle l'organisme atteint ce point de non contrôle est reliée à la force initiale du système immunitaire. On sait que les patients séropositifs développent le SIDA quand le

niveau de lymphocytes T4, qui est normalement d'environ 1,000 cellules par microlitre de sang, va diminuer en-deçà de 200.

-Les cellules cibles Les cellules cibles du VIH doivent donc à la fois exprimer la molécule CD4 et l'un des deux co-récepteurs d'entrée à leur membrane. Les souches de VIH qui utilisent CCR5 sont dites à tropisme « R5 » et sont majoritaires. Celles qui utilisent CXCR4 sont dites à tropisme « X4 ». Celles qui utilisent soit l'un soit l'autre de ces corécepteurs sont dites à double tropisme. Lors de la primo-infection, tous les virus sont majoritairement R5 et l'apparition de souches X4 au cours de l'évolution traduit une accélération de la maladie. Le virus VIH infecte principalement les lymphocytes T CD4. Il peut aussi infecter d'autres cellules exprimant CD4 à une moindre intensité : les cellules de la lignée monocyttaire (les monocytes mais surtout les macrophages, certaines cellules souches hématopoïétiques médullaires et dans une moindre mesure les cellules dendritiques), certains thymocytes, les cellules microgliales du cerveau. Ces dernières dérivent également de monocytes et donnent au virus un accès au cerveau, ce qui favorise le développement d'une encéphalite chronique. Les lymphocytes T CD4 infectés de manière active ont une durée de vie très brève de 24 à 48 heures mais les macrophages peuvent produire du virus de manière prolongée sans effet cytopathogène. Il est important de noter qu'une faible

proportion de lymphocytes T CD4 infectés survit à l'infection. Dans ce cas particulier, l'ADN viral intégré dans l'ADN cellulaire n'est pas transcrit et le VIH, qui infecte ces cellules mais ne se réplique pas, ne peut être détecté par le système immunitaire. Ces cellules sont principalement des lymphocytes T CD4 mémoires, ont une durée de vie prolongée et représentent le réservoir principal du virus.

-Les réponses immunitaires mises en place contre le VIH: Initialement, les barrières muqueuses jouent un rôle mécanique essentiel pour empêcher le virus de pénétrer dans

l'organisme. Leur rôle protecteur est souligné par le risque accru de transmission du VIH si la

personne exposée présente des ulcérations génitales. Cependant, la muqueuse génitale est

facilement traversée du fait des microtraumatismes répétés associés aux relations sexuelles ou aux co-infections génitales. Cette muqueuse épithéliale possède des défenses innées qui

s'opposent précocement à la réplication locale du virus, notamment par la sécrétion de peptides antimicrobiens, de cytokines et chimiokines proinflammatoires. La réponse cytokinique/chimiokinique de la phase aiguë est d'une forte ampleur (orage cytokinique). Cette réponse permet le recrutement de nombreuses cellules immunocompétentes dont les cellules dendritiques plasmacytoïdes qui ont un effet anti-viral par la production d'interférons de type I et de MIP-1 et amplifient les réponses immunes innées et adaptatives (IFN, IL15, IL18). Mais ces réponses précoces dans le même temps facilitent la dissémination du pathogène en augmentant localement la quantité de cellules cibles du virus. Comme dans la plupart des infections virales, les lymphocytes NK et NKT s'amplifient

précocement et participent à la défense immune en lisant des cibles infectées, en sécrétant des cytokines/chimiokines antivirales et en coopérant avec les cellules dendritiques pour la mise en place de réponses T spécifiques. Malgré ces réponses précoces, la contamination par le VIH conduit en 2 à 4 semaines environ à un tableau clinique aigu assez similaire à une infection grippale avec souvent de la fièvre et une lymphadénopathie. Pendant cette phase, le virus se réplique alors souvent de façon spectaculaire, avec un maximum vers 21-28 jours. Ceci induit alors de puissantes réponses immunes spécifiques qui permettent de contrôler la réplication du virus sans toutefois assurer son élimination. La réponse lymphocytaire B est dirigée contre toutes les protéines du VIH d'enveloppe et de capsid et la séroconversion survient habituellement 3 à 12 semaines après la contamination. C'est la détection des anticorps synthétisés contre ces différentes protéines virales qui permet de poser le diagnostic par des tests appropriés. La production d'anticorps neutralisants est faible et détectée tardivement entre le 2ème et le 6ème mois post infection. Dès le 20e jour, les lymphocytes T CD8, en particulier cytotoxiques,

deviennent détectables et leur fréquence s'amplifie progressivement jusqu'à atteindre des fréquences de 5 à 10%. Cette réponse T CD8 est dirigée initialement contre les protéines virales ENV et NEF et s'élargit après le contrôle du pic viral aux autres protéines du virus. Ces cellules T CD8 jouent un rôle majeur en permettant une réduction considérable de la réplication virale pendant la primo-infection en détruisant les cellules dans lesquelles le virus se réplique. Il est clair que ces cellules ont un effet cytopathogène important concourant à la déplétion des lymphocytes T CD4 infectés et à la désorganisation du tissu lymphoïde. D'autres fonctions protectrices sont assurées par ces cellules par la production de chimiokines (RANTES, MIP- 1, MIP-1) qui interagissent avec les

co-récepteurs du virus CCR5 et CXCR4. Ces cellules T CD8 anti-VIH persistent en quantité importante tout au long de l'évolution de la maladie, mais dès le 30e jour post-infection, au moment de réplication virale la plus intense, apparaissent les premiers virus mutants échappant à la pression de sélection imposée par les lymphocytes T CD8. Les cellules T CD8 correspondant aux épitopes viraux initialement présentés et reconnus décroissent rapidement, et de nouvelles cellules T CD8 correspondant aux séquences mutées se mettent en place, induisant une nouvelle pression de sélection et favorisant de nouvelles mutations. Cette course-poursuite entre la réponse CD8 spécifique et le virus se déroule tout au long de la phase asymptomatique de l'infection, tant que les cellules T CD4 auxiliaires sont capables d'aider cette perpétuelle mise en place de nouveaux clones T CD8. Ce phénomène est précoce au cours de l'évolution de la maladie, bien avant l'apparition d'anticorps neutralisants.

- Les **réponses CD4 auxiliaires** spécifiques sont indispensables à la génération des réponses, T CD8 cytotoxiques et à la production d'anticorps. Ces lymphocytes prolifèrent précocement au stade de primo-infection où leur présence est indispensable à l'amplification rapide des réponses CD8 qui contrôle la réplication virale. Leurs cibles antigéniques principales semblent être les protéines virales de capsid (p24), de matrice (p17) et d'enveloppe. Les cellules Th1 anti-VIH disparaissent rapidement au décours de la primo-infection, probablement du fait de leur infection très précoce et de leur forte activation conduisant à l'apoptose. Il est cependant

possible de les détecter tout au long de la phase asymptomatique à de très faibles fréquences proches, de 0,1%, en mettant en évidence l'IFN et l'IL2 qu'elles produisent. Leur rôle déterminant est souligné par le fait que la persistance de cette réponse à de forts niveaux est associée à la non-progression où à la progression

lente de certains patients. La réponse Th1 anti-VIH devient cependant rapidement sub-optimale au décours de la primo-infection, ce qui a des conséquences sur les réponses CD8 spécifiques au cours de la phase asymptomatique de l'infection. En effet, en l'absence de réponses CD4 adéquates la course-poursuite entre le virus et les cellules CD8 anti-VIH épuise le système immunitaire par l'activation qu'elle induit. Ceci conduit à l'accumulation de cellules CD8 anti-VIH mémoires très différenciées et activées, ayant perdu l'expression des molécules de co-activation et exprimant de façon très augmentée la molécule inhibitrice PD1. Ces cellules T CD8 non fonctionnelles pourraient participer à l'incapacité du système immunitaire à contrôler le virus efficacement. En phase terminale la destruction complète de la réponse auxiliaire anti-VIH aboutit à la disparition concomitante de l'ensemble des réponses immunes anti-VIH. L'infection par le VIH sollicite donc tous les acteurs essentiels du système immunitaire (Tableau 1) mais la destruction des lymphocytes T CD4, la rapidité d'évolution du virus et l'activation généralisée du système immunitaire qui s'ensuit conduisent la réponse immune spécifique anti-VIH à l'échec.

- **Mode de contamination**

Depuis le début de la pandémie, trois modes de transmission ont été observés : [13,15].

- La transmission par voie sexuelle ;
- La transmission par voie sanguine ;
- Transmission materno-foetale

2.4- Physiopathologie du VIH

Au premier stade de l'infection à VIH, le virus envahit les lymphocytes T4 ou CD4+ et les [macrophages](#). Lorsque le nombre de particules virales augmente au-delà d'un certain nombre, le nombre de lymphocytes et de macrophages

diminue. Les lymphocytes T périssent alors que des milliers de particules virales vont être relâchées par la membrane cellulaire. Mais peu après, les lymphocytes T et B organisent une défense importante et vont décimer plusieurs cellules infectées et particules virales. Ces effets limitent la croissance virale et permettent à l'organisme d'augmenter temporairement sa réserve de lymphocytes à des concentrations quasi-normales. Dans la première phase de l'infection, les individus font parfois de la fièvre accompagnée d'éruptions cutanées et d'enflure des glandes lymphatiques, puis entrent dans une phase prolongée sans symptômes. C'est **le temps de latence**. Dans le second stade, le système

immunitaire continue de bien fonctionner et la concentration virale nette demeure relativement faible. Néanmoins, la charge virale (nombre de virus présents un peu partout) augmente parallèlement au déclin de la population des cellules d'aide. Il semble que la perte des cellules d'aide T4 soit due au virus et aux cellules cytotoxiques T et non parce que le corps ne peut plus produire de nouvelles cellules d'aide. Il est malheureux que les cellules tueuses requises pour contrôler l'infection à HIV endommagent aussi les cellules d'aide dont ils ont besoin pour une fonction efficace. Une fois que l'ADN viral est à l'intérieur de la cellule hôte, il ne peut être éliminé ou détruit sauf par la destruction de la cellule elle-même. Et le virus continue de s'étendre car les cellules infectées sont transportées un peu partout dans l'organisme.

Le temps de latence : La cible principale du VIH est le système immunitaire lui-même, qui est graduellement détruit. La réplication (ou reproduction) virale se continue activement après l'infection initiale et le débit de destruction des lymphocytes T4 ou CD4+ est progressif. L'infection peut sembler "latente" pour plusieurs années alors que la destruction du système immunitaire suit son cours.

Durant ce temps, le système demeure suffisamment intact pour assurer la surveillance immunologique et prévenir la plupart des infections. Éventuellement, quand un nombre suffisant de lymphocytes T a été détruit et quand la production de nouvelles cellules CD4+ ne peut contrer le nombre de cellules détruites, alors l'échec du système immunitaire amène l'apparition de SIDA clinique. En moyenne, il peut y avoir une période de 8 à 10 ans entre l'infection initiale et le SIDA clinique chez les adultes, quoiqu'il existe des cas où

le syndrome se manifeste après deux ans ou au-delà d'une période de dix années. Il est clair que plus l'individu est infecté depuis longtemps, plus le développement de la maladie sera important. Ainsi, l'infection à VIH ne suit pas l'évolution traditionnelle des maladies virales où le risque d'une maladie sérieuse ou de la mort diminue avec le temps.

Le cours de la maladie

L'infection primaire à VIH passe inaperçue dans au moins la moitié des cas ou produit des symptômes légers qui se résorbent rapidement. Il peut y avoir une fièvre, une lymphadénopathie (enflure des ganglions lymphatiques), une pharyngite (mal de gorge douloureux), un érythème

diffus (éruptions de la peau), une diarrhée et des maux de tête. Ce sont les symptômes les plus communs et ceux-ci vont disparaître après 1-2 mois. Les symptômes de l'infection aiguë (du début) ressemblent au syndrome de la mononucléose infectieuse. Pendant cette phase initiale, la duplication virale est activée particulièrement dans les lymphocytes CD4+, et la virémie (quantité de virus dans le sang) est marquée. Généralement, après de 3 semaines à 3 mois, la réponse immunitaire fait en sorte de diminuer la virémie HIV. Tant le système immunitaire cellulaire qu'humoral entrent en jeu. L'infection entre ensuite en période de latence et le système immunitaire ne cesse de décroître. Le virus

continue de se dupliquer dans les organes lymphoïdes. La présence du virus augmente vertigineusement dans les premières semaines puis va diminuer à mesure de l'intervention du système immunitaire. Cette mesure augmentera de nouveau lorsque le stade véritable du SIDA sera atteint (après la période de latence clinique). Le stade de SIDA clinique n'est donc atteint que plusieurs années après l'infection initiale. Le stade clinique est marqué de l'apparition d'une ou plusieurs maladies ou infections opportunistes ou de néoplasmes.

Comprendre le phénomène viral : Si la lutte aux bactéries s'avère plus facile c'est que celles-ci sont des organismes plutôt complexes et sont fonctionnellement et physiquement différentes des cellules des mammifères. Ainsi, cela simplifie le problème de trouver des substances qui peuvent les attaquer spécifiquement. La simplicité fonctionnelle et physique des virus rend le

travail beaucoup plus difficile. Cette simplicité virale fait en sorte que les virus doivent physiquement envahir les cellules et se brancher aux mécanismes biochimiques cellulaires pour parvenir à créer de nouvelles protéines virales et un nouveau matériau génétique. Parce que le cycle de reproduction des virus est intimement relié aux fonctions de la cellule envahie, ils présentent beaucoup moins de caractéristiques biochimiques pour permettre une attaque sélective. Les connaissances récentes sur la reproduction virale ont permis de définir des événements qui sont uniques aux virus et d'identifier des composés qui interfèrent avec les séquences d'événements. Le VIH n'a été identifié qu'en 1983. La cible majeure du virus est le lymphocyte T4, un globule blanc qui contrôle les défenses immunitaires. La perte des cellules

T4 lors de l'infection à VIH cause une dépression sévère de la réponse immunitaire de l'organisme. Les médicaments contre le virus VIH doivent se défendre seuls, sans l'aide du système immunitaire de l'individu. De plus, le virus peut aussi

infecter des cellules du système nerveux central (neuro-SIDA) où il est protégé du fait que plusieurs médicaments ne peuvent traverser la barrière sang-cerveau de façon efficace.

2.5- Etude clinique

a- Examen clinique

Les symptômes varient en fonction du stade de l'infection. Si les personnes vivant avec le VIH ont tendance à présenter la plus forte contagiosité au cours des premiers mois, nombreuses sont celles qui ignorent leur situation jusqu'à des stades plus avancés. Dans les premières semaines qui suivent l'infection initiale, les sujets peuvent rester asymptomatiques ou manifester un syndrome grippal avec de la fièvre, des céphalées, un érythème ou un mal de gorge.

À mesure que l'infection affaiblit peu à peu le système immunitaire, d'autres signes et symptômes peuvent apparaître, comme un gonflement des ganglions lymphatiques, une perte de poids, de la fièvre, de la diarrhée et de la toux. En l'absence de traitement, de graves maladies sont susceptibles de se déclarer comme une tuberculose, une méningite à cryptocoque, des infections bactériennes sévères ou certains cancers, tels que des lymphomes ou le sarcome de Kaposi, entre autres.

Classification OMS révisée de l'adulte et de l'adolescent

- **CLASSIFICATION CLINIQUE**
- **Primo-infection VIH**
 - Asymptomatique
 - Syndrome rétroviral aigu ou Primo-infection symptomatique
- **Stade 1**
 - Asymptomatique

- Lymphadénopathie persistante généralisée
- **Stade 2**
- Perte de poids modérée inexplicée (< à 10% du poids présumé ou mesuré)
- Infections respiratoires récurrentes (infections des voies aériennes, sinusites, bronchites, otites moyennes, pharyngites)
- Zona
- Perlèche
- Ulcérations orales récurrentes
- Prurigo
- Dermite séborrhéique
- Infections fongiques des ongles onychomycoses
- **Stade 3**
- **Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples**
- Perte de poids sévère (> 10% du poids corporel présumé ou mesuré)
- Diarrhée chronique inexplicée de plus de 1 mois.
- Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou constante) de plus de 1 mois
- Candidose orale Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire diagnostiquée au cours des deux années précédentes
- Infections bactériennes sévères (ex: pneumonies, pyomyosite, infection articulaire ou osseuse, méningite ...)
- Stomatite/gingivite/périodontite aigue ulcéro-nécrosante

Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé

- Anémie inexplicée (<8 g/dl) et/ou neutropénie (<500/mm³) et/ou thrombocytopénie (<50 000 /mm³) pendant plus d'un mois.
- **Stade 4**

Affections pour lesquelles le diagnostic présomptif peut être fait sur la base des signes cliniques ou d'examens simples

- Syndrome cachectique
- Pneumonie à Pneumocystis
- Pneumonie bactérienne, récurrente sévère ou radiologique
- Herpès chronique (orolabial, génital, anorectal de plus de un mois)
- Candidose de l'œsophage
- Tuberculose extra pulmonaire
- Sarcome de Kaposi
- Toxoplasmose cérébrale
- Encéphalopathie à VIH
- **Affections pour lesquelles le diagnostic doit être confirmé**
- Cryptococcose extra pulmonaire y compris méningite
- Infection disséminée à mycobactéries non-tuberculeuse
- Candidose de la trachée, des bronches ou des poumons
- Cryptosporidiose
- Isosporose
- Infection herpétique viscérale
- Infection à cytomégalovirus (rétinite ou autre que le foie, la rate ou les ganglions)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive

- Mycose disséminée (ex: histoplasmosse, coccidioïdomycose, pénicilliose,...)
- Septicémie récurrente à salmonella non typhique
- Lymphome (cérébral ou non hodgkinien à cellules B)
- Cancer invasif du col utérin
- Leishmaniose viscérale

Classification immunologique

Tableau XI : classification du niveau d'immunodépression selon le taux de CD4

Niveau Nombre de CD4 / mm ³	d'immunodépression
non >500	significative
modérée [350 – 500]	
avancée [200 - 349]	
sévère <200	

Diagnostic paraclinique

- Diagnostic indirect

Le diagnostic de l'infection au VIH fait appel à la détection dans le sang des patients des anticorps dirigés contre le VIH.

Méthode d'ELISA (Enzyme Linked Immune Sorbed Assay) :

C'est l'une des méthodes immuno enzymatiques. Elle constitue la méthode référence pour la visualisation de la réaction antigène anticorps.

Elle est réalisable en quelques heures.

Tests rapides : Ce sont des tests moins coûteux, très sensibles, très accessibles mais peu spécifiques. Comme leur nom l'indique, les résultats de ces tests sont disponibles en quelques minutes parfois quelques heures.

Western blot : C'est un test de confirmation dans le but d'éliminer le risque de résultat faussement positif. Le sujet est considéré séropositif si l'on dépiste une fois des anticorps dirigés contre les protéines constitutives du virus et contre les protéines internes du virus.

- **Diagnostic direct**

Il se fait par diverses méthodes parmi lesquelles nous pouvons retenir :

-**Détection de l'Ag p24**

Ce nouveau test de dépistage permet d'identifier les patients porteurs de l'antigène p24 quinze jours après la contamination.

-**Mesure de l'ARN viral plasmatique**

Cette quantification se fait par la PCR (Polymérase Chain Reaction) de l'ARN viral plasmatique. Ce test permet de suivre l'intensité de la réplication virale dans l'organisme infecté et est appelé charge virale. Il est couplé à la mesure du taux de lymphocytes T CD4 + et est essentiellement utilisé pour suivre l'évolution virologique du patient avant ou après la mise sous traitement.

Autres méthodes diagnostiques

-Isolement du VIH en culture de cellules

-Détection des acides nucléiques viraux.

1.6- Traitement de l'infection au VIH

- **Objectif**

L'objectif du traitement antirétroviral est de rendre et maintenir durablement la charge virale (cv) indétectable afin de restaurer l'immunité, permettant d'augmenter l'espérance de vie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

- **Principes**

C'est un traitement à vie, qui nécessite une excellente observance de la part des patients et un suivi régulier par le personnel soignant et par les organisations communautaires. Le traitement antirétroviral est une multithérapie associant généralement deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de protéase (IP) et / ou un inhibiteur d'intégrase ou d'autres classes thérapeutiques. Les combinaisons thérapeutiques fixes doivent être privilégiées pour favoriser l'observance et diminuer le coût de la prise en charge.

Le traitement prendra en compte la prise en charge des co-morbidités.

Moyens médicamenteux :

De nos jours, le traitement est basé sur les antirétroviraux. Il existe plusieurs classes thérapeutiques qui agissent à divers niveaux de la réplication virale.

_ Les inhibiteurs de fusion :

Ils agissent à un stade précoce de la réplication du virus. Ils empêchent la fusion du virus à la cellule hôte voire leur pénétration.

_ Les inhibiteurs de la Reverse Transcriptase :

Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT) : ce sont des prodrogues qui inhibent la RT par inhibition d'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléosides normaux. Ils ont une demi-vie courte et

agissent aussi bien sur VIH1, que sur VIH2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Reverse Transcriptase (INNRT) : ils sont directement actifs avec une excellente bio-disponibilité. Ils n'agissent pas sur les VIH2 et les VIH1 de groupe. Ils ont une bonne pénétration cérébrale et placentaire d'où leur importance dans la protection de la transmission mère – enfant [48].

_ Les inhibiteurs de l'intégrase :

Ils empêchent l'intégration de l'ADN pro viral dans le noyau de la cellule hôte [46].

_ Les inhibiteurs de la protéase: Ils agissent à un stade tardif en inhibant la protéase empêchant ainsi la maturation des virions en les rendant incapables d'infecter d'autres cellules.

Stratégies thérapeutiques :

2INRT + 1INNRT [16]:

Il s'agit d'une association thérapeutique qui a prouvé son efficacité clinique même dans les cas où la charge virale est élevée surtout en cas de co-infection tuberculeuse. Elle est contre indiquée en cas de VIH2.

2INRT + 1IP [17] [18]:

Cette combinaison a une puissance thérapeutique surtout si le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200 par mm³.

3INRT [19]:

Cette stratégie thérapeutique est moins efficace. Elle est indiquée dans les co-infections TB / VIH, hépatite VIH2, réaction sévère aux INNRT, femme enceinte avec un taux de CD4 250 – 350 par mm³.

NB : Avant la mise en route de cette trithérapie, il est nécessaire de faire un bilan

pré thérapeutique. Le but de ce dernier est de diagnostiquer une éventuelle infection opportuniste et une défaillance viscérale pré existante.

Bilan initial et de suivi du patient

- **Bilan clinique pré-thérapeutique:** examen clinique minutieux (incluant poids, taille, IMC, pression artérielle) et recherche d'une grossesse chez les femmes en âge de procréer.

Pré inclusion : sérologie VIH (typage) et numération des lymphocytes TCD4

- **Le bilan initial** recommandé à l'initiation du traitement est le suivant :
 - Numération Formule Sanguine (NFS)
 - Transaminases (ALAT)
 - Glycémie
 - Protéinurie (quantitative ou qualitative)
 - Créatininémie et calcul de la clairance,
 - Radiographie du Thorax
 - Recherche de BAAR en cas de suspicion TB
 - Antigène HBs
 - Ac anti-VHC ou HCV
 - GroupageRhésus
 - CV pour les malades asymptomatiques qui ont des TCD4 > 500/mm³
 - L'éducation thérapeutique du patient est indispensable.
- **Jour 15** évaluation de l'observance et de la tolérance, transaminases chez les patients sous Névirapine, recherche de la protéinurie et de créatininémie chez les malades traités par le Tenofovir (TDF)
- **Mois 1** : examen clinique incluant le poids, évaluation de l'observance et le bilan biologique suivant :

-Numération Formule Sanguine (NFS)

- Transaminases (ALAT)

- Protéinurie

- Créatininémie/Clairance

- Glycémie

- Recherche de BAAR systématique

Après le 1er mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme mensuel jusqu'au 3ème mois.

NB: chez les patients sous TDF surveillance régulière de la créatininémie et clairance tous les mois jusqu'au 3^{ème} mois puis trimestriellement.

- **Mois 2** : examen clinique incluant le poids, prise de la PA et l'évaluation de l'observance et de la tolérance.

- **Mois 3** : examen clinique incluant le poids, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance, et le bilan biologique suivant

- Numération Formule Sanguine (NFS)

- Transaminases (ALAT)

- Protéinurie

- Créatininémie/ clairance

-Glycémie.

- Cholestérol et triglycérides

- Recherche de BAAR en en présence ou non de signes d'appel TB.

Mois 6, M12 et tous les 6 mois : examen clinique incluant le poids, l'évaluation de l'IMC, la prise de la PA, l'évaluation de l'observance et de la tolérance, l'efficacité clinique, le bilan biologique standard.

Après le troisième mois de traitement, le suivi clinique sera maintenu à un rythme au maximum trimestriel.

L'évaluation de la réponse immuno-virologique (numération des lymphocytes T CD4 et CV) au cours du traitement ARV sera effectuée tous les six mois ou au moins une fois par an et au besoin.

3- COINFECTION VIH/TB

La tuberculose est une complication fréquente de l'infection par le VIH. Les altérations des défenses de l'hôte contre les mycobactéries (altération dues au VIH) contribuent à l'ampleur de la gravité de cette maladie. (10) L'infection directe des cellules exprimant l'épitope CD4 entraîne des défauts de la fonction des lymphocytes T, ce qui a pour conséquence de limiter sévèrement la production des cytokines activant les macrophages qui sont capables d'induire un état d'anti-mycobactérie dans les cellules de la lignée monocytaire. D'autre part les macrophages sont eux-mêmes sensibles à l'infection par le VIH et deviennent déficients dans diverses fonctions de défense de l'hôte. La lymphopénie Y4 et les macrophages infectés par le VIH sont tous deux présents dans le tractus respiratoire des individus infectés par VIH, ce contexte est vraisemblablement à la base de susceptibilité par le VIH chez les personnes VIH positifs, dont la fonction immunologique à médiation cellulaire est altérée, l'infection tuberculeuse se développe progressivement. L'immunodéficience provoquée par le VIH accentue le risque de tuberculose par deux mécanismes possibles :

- Soit en augmentant la susceptibilité à de nouvelles infections, ce qui permet à l'infection de progresser rapidement jusqu'à la maladie clinique.
- Soit en permettant à une infection tuberculeuse latente préexistante de progresser vers une maladie apparente sur le plan clinique. (7)

3.2- Impact du VIH sur tuberculose :

Lorsque la protection conférée par le système immunitaire est réduite par le VIH,

les bacilles tuberculeux<<dormants ou quiescents>> commencent à se multiplier, et provoquent une tuberculose. La tuberculose chez le sujet VIH positif a des aspects différents selon le stade de l'infection, selon la sévérité de l'immunodépression induite par le VIH. Aussi longtemps que les lymphocytes T4 sanguins restent en nombre suffisant (supérieur à 200/mm³), l'expression clinique et radiologique de la tuberculose reste comparable à celle qui est observée chez les sujets VIH négatif. Les malades co-infectés par le VIH reçoivent les mêmes antituberculeux et à

la même posologie que les séronégatifs. En cas de traitement antirétroviral et antituberculeux

simultanés, il faudra être particulièrement attentif aux interactions et réactions médicamenteuses.

3.3- Impact de la tuberculose sur le VIH :

L'impact de la tuberculose (pulmonaire ou extra pulmonaire) sur l'évolution de l'infection à VIH est moins clair.

3.4- Traitement de la coïnfection VIH/TB

Le traitement antirétroviral doit être systématique chez toute personne vivant avec le VIH et présentant une tuberculose active quel que soit le taux de lymphocyte T CD4.

IL existe des interactions médicamenteuses entre les certaines antituberculeux et la Rifampicine.

L'initiation du traitement antirétroviral se fera selon les modalités suivantes :

- Tuberculose révélatrice d'une infection à VIH : Commencer d'abord par le traitement antituberculeux, puis le TARV dès que possible dans 8 jours.
- En cas de découverte de la tuberculose sous traitement ARV, adapter le traitement et renforcer le contrôle des transaminases.

II-MATERIEL ET METHODE

1-Methode

1.2- Cadre et lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au CHU du point-G, précisément dans les services de maladies infectieuses et de pneumo-phtisiologie.

Notre choix fut porté sur les deux services car ils abritent la majorité des patients qui feront l'objet de notre étude.

- **Service des maladies infectieuses**

Ce service est abrité par un bâtiment à deux niveaux :

- Au rez-de-chaussée, se trouvent 15 salles d'hospitalisation, 2 salles de consultations, une salle pour l'hospitalisation du jour, une salle d'accueil, les bureaux du major, des infirmiers, des médecins en spécialisation, des thésards, des techniciens de surfaces, un hall pour les patients et les accompagnants et une pharmacie. Le service a une capacité d'hospitalisation de 36 lits.
- À l'étage, se situent les bureaux des médecins, y compris celui du chef de service, un secrétariat, une salle des archives, une salle d'unité de recherche et une salle de cours.

- **Ressources humaines en 2017 :**

Elles se répartissent en fonctionnaires, contractuels et personnel d'appui (dans le cadre du Fonds Mondial).

- Les fonctionnaires :

Un Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales, chef de service

Un Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales

Cinq médecins spécialistes de maladies infectieuses

Un médecin généraliste

Deux infirmiers techniciens supérieurs de santé dont le major

- Contractuels du CHU du Point G

Une hôtesse faisant office de secrétaire

Une aide-soignante

Quatre techniciens de surface

- Personnel d'appui :

Deux médecins généralistes

Deux infirmières

Un opérateur de saisie

Un psychologue

Un éducateur thérapeutique

En plus de ce personnel il y'a des médecins en spécialisation en maladies infectieuses et tropicales, des thésards et des étudiants stagiaires de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS).

- **Le service de Pneumo- Phtisiologie du CHU du Point G**

Il est situé au Sud-Est de l'entrée principale, c'est un bâtiment d'un étage qui comprend :

Au rez-de-chaussée

- Une unité composée de 6 salles avec 20 lits pour l'hospitalisation des malades atteints d'affection respiratoire.
- 2 bureaux de médecins pour les consultations.
- 1 salle des internes.
- 2 bureaux pour les techniciens de santé.
- 1 salle de fibroscopie bronchique et de biopsie pleurale.
- 1 salle de soins.
- 1 salle pour les techniciens de surface.
- 2 magasins de stockage des médicaments et des matériels médicaux.
- 1 salle des archives

A l'étage : l'unité de tuberculose

- 1 unité composée de 15 salles d'hospitalisations avec 33 lits réservés aux malades atteints de tuberculose.
- Une salle de conférence.
- 1 salle pour le major.
- 1 salle pour les infirmiers.

Ressources humaines en 2017

Il est composé de :

- 7 médecins dont 4 spécialistes et 3 généralistes.
- des étudiants internes thésards.
- 7 infirmiers.
- 3 Techniciens de surface.
- 2 Assistantes d'Administration

1.2- Type et période d'étude

Notre étude a été rétrospective s'étendant sur douze ans allant du 01 janvier 2006

au 31 mai 2017.

1.3- Population d'étude

Elle s'est portée sur les patients Co-infectés par le VIH et la TPM+ hospitalisés et/ou ayant été traités et suivies dans l'un des deux services pendant la période d'étude

1.3-1 : Critères d'inclusion

Patients Co-infectés par le VIH/BK, traités et suivis dans l'un des deux services pendant la période d'étude ayant un dossier médical exploitable (Sexes, Ages, Professions, Adresses, Statuts matrimonial, Niveaux d'instruction, Poids, Circonstances de diagnostic de la tuberculose, Stade clinique du VIH, Patient sur ARV ou pas, Types d'antituberculeux, Indice de karnofsky, résultats de l'examen des crachats ou tubage gastrique à la recherche du *Mycobacterium tuberculosis*, radiographie du thorax, fond d'œil, transaminases, créatininémie, uricémie, taux de CD4, charge virale) et ayant acceptés le consentement verbal éclairé.

1.3-2 : Critères de non inclusion

Patients coinfectés par le VIH et le BK d'une forme non pulmonaire ou TPM- ou pulmonaire a bacilloscopie positive traités et suivis dans l'un des services de notre étude dont le dossier n'a pas été retrouvé ou qu'il est incomplet ou patient ayant refusé le consentement verbal éclairé.

1.4- Echantillonnage

Nous avons pris en compte l'ensemble des patients atteints de la coïnfection tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive /VIH ayant pris des antituberculeux dans l'un de nos deux services pendant notre période d'étude.

- **Collecte, saisie et analyse des données :**

Chaque patient a fait l'objet d'une anamnèse et d'un examen physique, des examens complémentaires ont été demandés au cours du suivi. Les données ont été recueillies sur une fiche d'enquête individuelle et anonyme à partir des dossiers médicaux d'hospitalisation.

La saisie et l'analyse des dossiers ont été faites par le logiciel SPSS statistique 23,0, Excel version 2013 et sur Word version 2013. Le test exact de Fisher a été réalisé avec une probabilité de 0,05 considérée comme le seuil de signification.

1.6- Les variables étudiées

- **Variables sociodémographiques :**

Sexes, Ages, Professions, Adresses, Statut matrimonial, Niveaux d'instruction.

- **Variables cliniques :**

Poids, Signes cliniques, Circonstances de diagnostic de la tuberculose, Stade clinique du VIH, Patient sur ARV ou pas, molécules antituberculeuse, Indice de karnofsky ; diagnostics associés.

- **Variables paracliniques**

-Résultats de l'examen des crachats ou tubage gastrique à la recherche du *Mycobacterium tuberculosis*.

-Radiographie du thorax

-Fond d'œil

-Bilan biologique (transaminases, créatininémie, uricémie, taux de CD4, charge virale).

1.7-Definitions opérationnelles

- **Critères de positivité du VIH**

Conformément aux recommandations de l'OMS, les différents tests de dépistage du VIH doivent se faire par deux tests utilisant deux antigènes différents à défaut de la confirmation par le Western Blot.

Le premier test a été fait par le test ELISA=GENSREEN HIV1/2 Version 2.

Le deuxième test a été fait par le test rapide= Immuno Comb®II, test qui permet d'identifier en plus le type de virus en cause (VIH-1, VIH-2, VIH1+2).

Le diagnostic de séropositivité est donc posé par :

- Genscreen positif
- ImmunoComb positif en VIH-1, VIH-2, VIH1+2.
- **Critères de définition d'un cas de TPM+ [11]**

Selon le guide de la tuberculose au Mali 2014, le diagnostic de TPM+ est évoqué [4] :

- Sur les deux échantillons confectionnés en frottis si on trouve ***au moins 1 BAAR dans un frottis*** c'est un cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+).

Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement

- **Clinique**

- Signes généraux : Défévescence thermique, gain de poids.

- Signes fonctionnels : Amélioration ou disparition de la toux, de la douleur thoracique, de l'hémoptysie, de la dyspnée.

- **Biologique**

Primo-traitement : Négativation des crachats au 2eme, 5eme et à la fin du traitement (6^{ème} mois).

Retraitement : négativation des crachats au 3^{ème} mois, au cours du 5mois et à la fin du traitement (8^{ème} mois)

NB: pour les contrôles, un seul crachat suffit, de préférence matinal. L'échec est déclaré à la fin du 5^{ème} mois à condition que les résultats de 2 crachats faits à 15 jours d'intervalles aient eu lieu à la fin du 5^{ème} mois. Cela parce que le crachat peut

être positif si le malade excrète des bacilles morts, refaites un contrôle après 15 jours et s'il est aussi positif, confirmez l'échec.

- **Méthode d'évaluation des effets secondaires**
- **Clinique**

Tableau XII : classification des effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux [4].

Médicaments	Effets secondaires
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Euphorie, insomnie
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Urines colorées, • Douleurs gastriques, nausées, anorexie, dyspnée asthmatiforme, syndrome grippal, prurit
Streptomycine	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, vomissements, • Vertiges, constriction de la face et autour de la bouche, réactions locales au point d'injection
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, anorexie • Arthralgies ou syndrome goutteux
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Nausées, arthralgies

Tableau XIII : classification des effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux [4].

Effets secondaires	Médicaments responsables
Hypersensibilité généralisée : démangeaisons avec éruption cutanée (dermatite exfoliante dans les cas les plus sévères)	Tous les médicaments
Purpura, anémie hémolytique, agranulocytose	Rifampicine Streptomycine
Hépatite avec ictère, anorexie, nausées, vomissements, confusion (patients à risque : cirrhotiques, alcooliques)	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine
Vertiges, surdité définitive, bourdonnement d'oreilles, ataxie (troubles vestibulaires)	Streptomycine
Polynévrites	Isoniazide
Trouble visuel perte de la vision des couleurs, cécité possible (Névrite Optique)	Ethambutol
Insuffisance rénale aigue Anurie (rare)	Rifampicine Intermittente Streptomycine

- **Biologie :**

L'effet biologique sera attribué au antituberculeux si apparition de :

-Transaminase ALAT > 31U/l.

-Clairance de la créatinine < 80ml/min.

-Uricémie supérieur à 428 μ mol/l

- Anémie si le taux d'hémoglobine: < 13 g/dl chez l'homme, et < 12 g/dl chez la femme,

Après la mise sur traitement.

7-ASPECTS ETHIQUES

La prise en charge médicamenteuse, standardisée de la tuberculose est un traitement lourd et long. C'est important alors de mettre l'accent non seulement sur la surveillance clinique et biologique de ce traitement mais aussi sur son efficacité afin de déceler et de prendre en charge précocement les différentes manifestations liées à cela. La mise en évidence des résistances à la thérapie peut être source d'arrêt ou d'inefficacité entraînant des décès. De ce fait chez tous les patients au début du traitement nous leur expliquons la possibilité d'apparitions des effets indésirables parfois qui assignent une bonne observance et de les signaler à chaque fois. Au terme de notre éducation thérapeutique nous avons eu leur consentement éclairé pour la mise sous traitement et la réalisation des dossiers médicaux pouvant servir dans un futur dans l'avancée scientifique au niveau de l'amélioration de la qualité des médicaments. C'est dans cette même directive de recherche scientifique que nous avons demandé et obtenu l'accord des chefs de service pour la réalisation de cette étude. Nous comptons aussi à préciser que les patients dont les dossiers ont été utilisés, n'ont reçu aucune compensation

financière directe et indirect. Les traitements antituberculeux et des antirétroviraux ont été fournis gratuitement aux patients, de même que certaines analyses d'évaluation biologique permettant d'évaluer l'efficacité du traitement et la surveillance des éventuels effets secondaires.

Les fiches d'enquêtes étaient anonymes. Seul le numéro des dossiers était utilisé par l'investigateur pour la saisie des données.

Les données seront restituées au Rectorat de l'Université de Bamako avant toute publication dans une revue scientifique nationale ou internationale.

• **Diagramme de Gantt :**

Activités	Janvier Février Mars 2017	Avril Mai 2017	Juin 2017	Juillet 2017	Août 2017	Septembre Octobre 2017	Novembre Décembre 2017 et Janvier 2018	Février 2018
Lecture des données Sur le sujet								
Protocole De Thèse								
Conception de la base de données								
Généralités								

Saisie et Analyse des Données								
Correction De la Thèse								
Soutenance								

2-Materiel :

Dossiers d'hospitalisation

Suivant cette méthodologie, nous avons fait une enquête sur 221 anciens dossiers médicaux d'hospitalisation pour coinfection VIH/TB TPM+ datant du 01 janvier 2006 au 31 mai 2017.

1-Profil épidémiologique

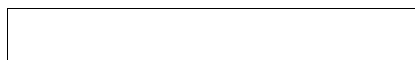


Figure 1: Répartition des patients selon la tranche d'âge par année.

La tranche d'âge [35 - 50] était la plus représentée avec **52,5%** avec un âge moyen de 39 ans et des extrêmes entre 20 ans et 67ans.

Figure 2 : répartition de l'effectif des patients en fonction du sexe.

Le sexe masculin était représenté dans 64% des cas avec un sexe ratio de 1,79.

Tableau XIV : Répartition des patients selon la profession.

<i>Professions</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
Commerçants	63	28.7
Ménagères	58	26.4
Chauffeurs	25	11,4
Cultivateurs	22	10
Ouvriers	11	5
Fonctionnaires	10	4,5
Artisan	9	4,1
Militaire et	8	3,6

policiers	8	3,6
Orpailleurs	7	3.2
Autres		
Total	221	100,0

***Autres** : Miniers, marabouts, géomètres, artistes et élèves et étudiants.

Les **commerçants** et **ménagères** ont été les plus représentés avec respectivement **28,5** et **26,2%**.

Tableau XV : Répartition des patients selon la situation matrimoniale

<i>Antécédents de tuberculose</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
Marié(e) monogame	87	39,4
Marié(e) polygame	69	31,2
Divorcé(e)	13	5,9
Célibataire	21	9,5
Veuf (ve)	17	7,7
Indéterminé(e)	13	5,9
Total	221	100,0

***Indéterminé** : patient dont le statut matrimonial ne figurait pas sur le dossier.

Les monogames étaient majoritaire avec **39,4%**.

2- Antécédents de la tuberculose

Figure 3: Répartition des patients selon les antécédents de la tuberculose

Dans **93,2%** des cas, les patients étaient des nouveaux cas.

3-Clinique

a-Signe général

Tableau XVI : Répartition des patients selon les signes généraux

<i>Signes généraux</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
Anorexie	176	79,6
Amaigrissement	170	76,9
asthénie	139	62,9
Fièvre	184	83,25
Sueur nocturne	84	83,2

***AEG** : asthénie, anorexie, amaigrissement.

L'**anorexie** était présente **chez 79,6%** de nos patients.

b-Signe fonctionnel

Tableau XVII : répartition des patients selon les signes fonctionnels.

<i>Signes fonctionnels</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
toux	156	70,6
douleur thoracique	40	18,1
dyspnée	36	16,3
hémoptysie	6	2,7
Pas de signe fonctionnel	60	27,1

***Pas de signe fonctionnel :** découverte fortuite ou patient déjà sous traitement venu pour une complication.

Dans **70,6 %** des cas, la **toux** était présente au moment du diagnostic.

4-Examens complémentaires

a-Radiographie du thorax

Tableau XIII : Répartition des patients selon les images radiologiques au moment du diagnostic

Images radiologiques	Effectifs (n=167)	Pourcentage
Opacité systématisée	87	52,1
Image pulmonaire normale	25	15
Miliaire	22	13,2
Pleurésie	9	5,4
autres	13	7,8
Infiltrats	6	3,6
caverne	5	3

Les images radiologiques à type d'**opacité** ont été les plus représentées soit **52,1%**.

b-Bacilloscopie

Tableau XIX : Répartition des patients selon la bacilloscopie de dépistage

<i>Crachats BAAR positifs</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentage</i>
-------------------------------	------------------	--------------------

	<i>(n=198)</i>	
1 Croix	34	17,2
2 Croix	60	30,3
3 Croix	50	25,2
Faible	30	15,2
<i>Indéterminé</i>	<i>24</i>	<i>12,1</i>

***Indéterminé** : patient ayant une bacilloscopie positive non spécifiée dans le dossier.

Dans notre étude **30,3%** des patients bacillifères étaient à **2 croix**.

5-Serologie VIH

5-a) Typage

Figure 4 : La répartition des patients le type de **VIH**

Types de VIH	Effectifs	Pourcentage
Type 1	215	98,7
Type 2	1	0,4
Type 1+2	2	0,9
Total	218	100

*indéterminé3 = patient(e)s ayant décédé(e)s avant le typage

Dans **98,7%** des cas, les patient(e)s étaient infecté(e)s par le VIH 1.

5-b) début des ARV

Tableau XX : Répartition des patients selon la durée du traitement ARV au moment du diagnostic de la tuberculose.

Durée du traitement ARV	Effectifs	Pourcentage
<3mois	41	48.2
3-6mois	8	9.4

	6-12mois	8	
	9.4		
	1-2ans		4
	4.7		
	>2ans		24
	28.2		
	Total		85
	100.0		

Sur les **85 patients** sous ARV au moment du diagnostic, **48,2%** n'avaient pas atteint 3 mois de traitement.

5-d) Traitement du VIH

Tableau XXI : Répartition des patients selon le schéma ARV avant ou 14jours après le début du traitement antituberculeux

<i>Schéma ARV</i>	<i>Effectifs</i>	<i>Pourcentages</i>
TDF + 3TC+ EFV	76	34,4
AZT + 3TC + EFV	25	11
TDF + 3TC+ Atz/r	2	0,9
TDF + 3TC + Lpv/r	7	3,17

D4T + 3TC + NVP	13	5,9
AZT + 3TC + NVP	17	7,7
AZT + 3TC + NVP		
Autres	13	5,9
Non reçu	44	20
Indéterminé	24	10,9
Total	221	100

**Autres : ABC + 3TC + EFV, AZT+ 3TC + Lpv/r, TDF+FTC+EFF

***Indéterminé** : Patient dont le traitement n'était pas mentionné dans le dossier.

La majorité des séropositifs au VIH étaient sur TDF+3TC+EFV.

6-Immunologie

Tableau XXII : répartition des patients selon le Taux de CD4

	<i>Taux de CD4</i>	<i>Et</i>
	<i>Pourcentage</i>	
	<i><50</i>	
	<i>49</i>	
	<i>[50-100 [</i>	
	<i>20</i>	
	<i>[100-200[</i>	
	<i>15</i>	
	<i>[200-350]</i>	

	10
	>350
	6

***indéterminé 48:** personnes décédées ou n'ayant pas fait le taux de CD4 plus ou moins 3 mois du diagnostic.

Chez nos patients **49 %** avaient un taux de CD4 < 50 cellules /microlitre.

P= 0,046.

7-Surveillance de l'efficacité des antituberculeux :

7-a) Surveillance clinique

7-aa) Signes généraux

- Apyrexie :

Tableau XXIII : Répartition des patients selon la survenu de l'apyrexie après initiation au traitement

Jours	Fréquences
Pourcentage	

<7jours	126
68,5	
7-15jours	27
14,7	
15-21jours	10
5,4	
>21jours	21
11,4	
Total	184
100	

***Non fait** = patients ne présentant pas de fièvre avant et après le diagnostic de la tuberculose.

Chez nos patients **68,5%** avaient une **apyrexie** avant **sept jours** de traitement antituberculeux.

- **Gain de poids**

Tableau XXIV : Répartition des patients selon le gain de poids après deux semaines de traitement

<i>Gain de poids</i>		<i>Fréquences</i>
<i>Pourcentages</i>		
<i>1-5kg</i>		<i>45</i>
<i>35,7</i>		
<i>6-10kg</i>		<i>7</i>
<i>5,5</i>		
<i><1kg</i>		<i>74</i>
<i>58.8</i>		
<i>Total</i>	<i>126</i>	<i>100</i>

***Non fait** = patients décédés ou dossiers ne mentionnant pas de poids.

Parmi nos patients **58,8%** n'avaient pas pu récupérer **1 kg** après deux semaines de traitements.

7-ab) signes fonctionnels :

Tableau XXV : Répartition des patients selon la surveillance des signes fonctionnels après deux semaines de traitement.

Signes et effectifs jour 0	et au jour 0	Surveillance des signes après 14 Jours	
		disparition	amélioration
Toux 154		117 (76%)	27(17,5%)

10(6,5%)

Dyspnée 61 **35(57,4%)** 15(24,6%)

11(18%)

Douleur thoracique 63 **51(81%)** 10(15,9%)

2(3,1%)

Hémoptysie 6 **6(100%)** **0**

0

Parmi nos patients la toux, la dyspnée, la douleur thoracique ont persistées dans respectivement 6,6%, 18%, 3,1% des cas.

7.c) La bacilloscopie de contrôle

Tableau XXVI : Répartition des patients selon la première bacilloscopie revenue négative

Négativisation de l'expectoration avant l'exeat	Effectifs (n=61)	Pourcentage (%)
--	------------------	-----------------

[1-2 semaines

[

19

31,1		
[2-3 semaines	[35
57,4		
[3semaines – 2 mois	[7
11,5		

Dans **42%** des cas la bacilloscopie de contrôle revenait négative.

8-Tolérance des antituberculeux

8-a) Surveillance biologique

Tableau XXIIIIX : Répartition des patients selon la surveillance des signes biologiques avant et après deux semaines de traitement

	anomalies
--	------------------

Signes biologiques	Avant le traitement	avant deux
	après deux	semaines
	semaines	
Anémie	150 (80%)	98(54,8%)
40(20%)		
ALAT	40(26,1%)	76(44%)
2(2,86%)		
Clairance de la	119(52%)	68(15,9%)
30 (8,1%)		
créatinine		
Uricémie		
7(6,36%)		

***Les pourcentages (%) représentent le pourcentage des patients ayant bénéficiés de cet examen complémentaire parmi nos patients.**

Dans 44% des cas les ALAT étaient augmentés avant deux semaines de traitement. L'uricémie de contrôle est revenue anormalement élevé dans 6,36 % parmi ceux qui ont fait le contrôle.

8-b) Surveillance clinique des effets secondaire

Tableau XXIX : Répartition des patients selon la surveillance de la tolérance clinique.

Effets secondaires des médicaments		Effectifs
Pourcentage		
Mineurs	·insomnie	10
	4,5	
	Vomissement	11
	5	
	· Arthralgies	41
	1,8	
Majeurs	·prurit	2
	0,9	
	· Ictère	23
	10,4	
	· trouble psychiatrique	8
· Neuropathie périphérique	21	9,5

L'ictère était l'effet secondaire le plus dominant à **10,4%** des cas.

9) Fin de la surveillance dans nos services

Tableau XXIX : répartition des patients à la fin de notre surveillance ou à l'arrêt du traitement.

Fin de notre surveillance	Effectifs	Pourcentage
Guérisons		4
1,8		
Décès		75
33,9		

Transférés 63,8	141
Total 100	221

Nous avons enregistré **75 décès** soit **34%** de nos patient au cours de leurs suivies.

10-Facteur influençant sur la survenu du décès :

- **Immunologie :**

Tableau XXX: croisement entre la durée du traitement antituberculeux et la survenue du décès en fonction du Taux de CD4.

Taux de CD4	durée entre le début du traitement antituberculeux et la survenue du décès					TOTAL
	<1 semaine	1-2 semaines	2-4 semaines	1-2 mois	>2 mois	
	<50		8		11	
50-100	5	4	35			
[50-100]	0	6		1	0	0
]100-200]	0	0		2	3	1
]200-350]	0	1	3		0	1
>350			1		2	0

	0	0	3	
TOTAL			18	16
8	6	56		8

*les autres patients non mentionnes avaient un taux de CD4 inconnus

Parmi nos patients décédés 35 personnes soit 62,5% avaient un taux de CD4 < 50 cellule par microlitre de sang.

P=0.046.

Durée du traitement et la présence d'autre pathologie :

Tableau XXXI : croisement entre la survenue du décès en fonction de la durée du traitement antituberculeux et aussi de la présence d'autres pathologies associés à la tuberculose pulmonaire TPM+

durée entre le début du traitement antituberculeux et la survenue du décès	Diagnostics associés à la tuberculose pulmonaire TPM+			Total
	tuberculose multifocale	Autres pathologies	absent	
<1 semaine	1			21
1-2semaines	6	28		
2-4semaines	4			9
1-2mois	4	17		
>2mois	2			5
Total	5	12		
	3			5
	4	12		
	1			3

	2	6	
	11		43
	21	75	

La majorité des décès soit 37,33% sont survenus avant une semaine de traitement et 57,33% des décès étaient associés à d'autre pathologie. P=0,053

VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Il s'agissait d'une étude rétrospective qui nous a permis d'évaluer la tolérance et efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients vivant avec le VIH dans les services de Maladies Infectieuses et de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G.

Les difficultés rencontrées étaient :

- L'inexploitation de certains dossiers due au manque d'information.
- Non suivi des patients jusqu'à la fin du traitement : dans le cadre de l'évaluation de la tolérance du traitement pour ceux qui n'ont pas présenté d'effets secondaires au cours de l'hospitalisation ou d'apparitions de nouveaux signes au cours de l'évolution ou même d'échecs.

Caractéristiques sociodémographiques des patients tuberculeux :

1-Age et Sexe

L'âge moyen de nos patients était de **39 ans** avec des extrêmes de **20 ans et 67 ans**. Ce résultat concorde avec celui de Kougue E [7] qui a trouvé un âge moyen de 38 ans. Dans notre étude nous avons noté une prédominance masculine à **64%** avec un sex-ratio de **1,7**. Ce résultat concorde avec ceux de Guedenon CI [6], Bercion R. [20] et Togo E. [21] au Mali, Yaoundé et Togo qui ont rapporté respectivement un sexe ratio de **1,79, 1,5 et 1,41**.

2-Profession

Les **commerçants** et les **ménagères** représentaient respectivement **28,5%** et **26,2%**. Ces données concordent avec celles obtenues par Kougue E [7] soit respectivement **23,9%** et **22,2%**. Ceux-ci pourraient s'expliquer par la promiscuité de ces deux professions favorisant l'infection par les BK et aussi par la fréquence élevée ces deux professions dans la population malienne en fonction du sexe.

3-Antécédent de tuberculose :

La TB (pulmonaire et extra pulmonaire) a été observée comme antécédent chez 6,8% de nos patients. Ce résultat est supérieur à celui de Kougue E [7] qui a trouvé des antécédents de TB chez 3% des immunodéprimés. Ceci pourrait s'expliquer par l'efficacité du traitement de la tuberculose diminuant ainsi les risques de rechute.

3-Virologie :

- **Antécédent de VIH** Parmi nos patients, 61,5% soit 136 personnes ignoraient leur statut sérologique avant le début de la symptomatologie de la tuberculose. La tuberculose reste toujours l'une des pathologies révélatrice du VIH dans notre pays, comme rapporté par Ansari Y. [22] en 2015 qui

avait retrouvé 55,1% de Tuberculose révélatrice du VIH chez les patients traités pour co-infection VIH/TB.

- **Typage** : Le VIH1 représentait 99% ; ceci s'expliquerait par la prédominance du VIH1 dans le monde, notamment en Afrique de l'Ouest, ce résultat légèrement supérieur avec celui de Fotsi N. [23] en 2016 qui avait retrouvée 93,2%.
 - **ARV** : La majeure partie de nos patients étaient sur TDF+3TC+EFV soit 34,39% cela peut s'expliquer par la recommandation du protocole de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA au Mali qui a opté pour le TDF+3TC+EFV comme traitement de première intention du VIH 1 globalement et de la co-infection VIH1-tuberculose en particulier.

4-Immunologie

Parmi nos patients 49 % avaient un taux de CD4 < 50 cellules /microlitre, ce résultat est proche de celui de Estelle N. [23] en 2016 qui avait trouvée 48,9 %, en plus, plus le nombre de CD4 diminuait plus les patients étaient susceptibles de faire la tuberculose maladie, cela pourrait s'expliquer par l'importance de l'immunité à médiation cellulaire plus spécifiquement CD4 à empêcher la manifestation d'une infection au BK.

5-Signes cliniques:

- **Signes généraux**

Ils étaient représentés par :

- Altération de l'état général (anorexie, amaigrissement, asthénie) avec 86,9%, ceci s'explique par le fait que les malades consultent tardivement et aussi le retard de diagnostic par les agents de santé afin de les orientés

vers un service spécialisé.

- Syndrome infectieux avec la fièvre 81 % ; malgré que les patients pour la plus par ont reçu des antibiotiques avant le diagnostic, ceci pourrait être expliqué par la résistance des BK à la plus par des antibiotiques usuels.
- La sueur était présente chez 36,7%.

Signes fonctionnels

Ils étaient dominés par la:

- Toux chronique (70,6%), ce qui confirme les données à savoir de rechercher une tuberculose chez tous patients toussant depuis plus de 15 jours[6]. Ce résultat est légèrement inférieur aux données de TRAORE B. Y. [25] au Mali en 2005, DIARRA B [24] en 2008 et TOGO E [21] en 2009 qui ont rapporté chacun 90% des cas de toux chronique.
- Douleur thoracique (18,1%)
- Dyspnée (16,3%).

Nous avons eu **27%** des malades qui ne présentaient pas de signe fonctionnel ce qui peut s'expliquer par la fréquence élevée du tableau atypique chez les immunodéprimés au VIH d'où l'importance du dépistage systématique de la tuberculose chez les immunodéprimés au VIH.

Radiographie du thorax

La présence d'opacités systématisées a été le signe radiologique le plus présent chez 52,1% des patients. Ce résultat est similaire au résultat de Estelle N.[23] au Mali en 2016 qui a retrouvée 54,7%, mais différent de Kougue E [7] au Mali qui avait retrouvé une prédominance des

images d'infiltrats et de nodules avec un taux de 43,9% et de Guedenon CI [6] au

Bénin qui avait retrouvé des lésions à type de macronodules avec un taux de 36,7% chez les sujets VIH +.

Surveillance

Clinique

Signes Généraux et fonctionnel

La défervescence thermique a été observée chez **68,5%** des patients avant une semaine de traitement. Mais la reprise de poids n'avait pas dépassé les 35,7% pendant les deux premières semaines du traitement antituberculeux.

Nous avons observé la disparition de la toux, la douleur thoracique, la dyspnée et hémoptysie après une semaine de traitement chez la plupart de nos patients présentant ces signes au début du diagnostic de la tuberculose soit respectivement 76%, 57,4%, 81 et 100%. Ce résultat est inférieur à celui de Belembaogo E [26] où on notait une amélioration évidente de tous les patients à la fin de la 2^e semaine de traitement.

Ces deux faits attestent l'efficacité de ce traitement.

Biologique

Surveillance de la bacilloscopie

Le contrôle de crachats ou du tubage du liquide gastrique réalisé chez 61 personnes soit 42% était revenu négatif avant un moi de traitement. Ce résultat est inférieur à celui de Kougue E [7], où 84,4% des patients ont eu une bacilloscopie négative. Ceci s'expliquerait par le nombre réduit des patients ayant effectué une bacilloscopie de contrôle avant les deux mois selon le PNLT, et aussi les patients décédés et/ou exéatés.

TOLERANCE

- **Tolérance clinique**

Les effets indésirables ont été observés chez 21,93% des malades par contre Belambaogo E [1] a retrouvé 26,9% de patients sur 104. L'ictère et les neuropathies périphériques étaient les plus retrouvés ; ceci pourrait s'expliquer par les interactions médicamenteuses entre les ARV et les antituberculeux.

- **Tolérance biologique**

Les **transaminases** étaient élevées chez 44% des malades pendant les deux premières semaines du traitement mais la majeure partie est redevenue normale avant un mois, seulement **2,86%** ont persistées.

L'**anémie** était retrouvée chez **80%** des malades avant le début du traitement qui après transfusion chez 47,1% est revenue à 20 % après deux semaines, il serait difficile de lier ces **anémies** à l'effet secondaire des antituberculeux; ceci pourrait s'expliquer par l'infection à VIH où la tuberculose elle-même qui entraîne une anémie inflammatoire. La même tendance était observée par Kamissoko (100%) et Diallo (73,3%) au début du diagnostic.

L'hyperuricémie était présente chez 6,36% des patients ayant fait le contrôle.

La clairance de la créatinine est revenue normale chez nombreux d'entre eux.

La tuberculose est une pandémie en Afrique. Son diagnostic doit être établi précocement et un traitement doit être mis en route.

La chimiothérapie courte (2 mois de traitement par l'isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide puis 4 mois de rifampicine et isoniazide) s'est montrée efficace dans la tuberculose associée au VIH. Ce protocole a été utilisé chez **93,2%** des malades dans notre étude avec une bonne réponse.

Le décès a été constaté chez **33,9 %** des patients, ce résultat concorde avec celui de KOUGUE E. [7] qui a trouvé un taux de décès de 38,2%, mais supérieur à celui de Guedenon CI [6] qui a trouvé 14,8% chez les immunodéprimés.

Par contre le taux de décès chez les immunocompétents qui était de 4,4% et 4,8% respectivement chez Guedenon CI [6] et KOUGUE E. [7] est significativement inférieur à celui de nos immunodéprimés.

Ce taux élevé de létalité pourrait s'expliquer par divers éléments dont :

- **l'immunodépression au VIH** elle-même,
- **le diagnostic tardif** dont **37,33%** des décès sont survenus avant **une semaine** avec un Karnofsky assez bas,
- un **taux de CD4 bas**, dans 62,5% des cas le taux de CD4 était inférieur à 50 cellule/ microlitre de sang et plus le CD4 diminuait plus le taux de décès augmentait. Il y avait un lien statistiquement entre le décès et le taux de CD4 avec $P= 0,046$.
 - et enfin les comorbidités (Toxoplasmose, Sepsis,...) associées qui étaient de 57,33%. Ce résultat supérieur à celui Kangalé, Ketzelma [27] et N'Dao O. [28] qui avaient obtenus respectivement 25% et 28,9% de décès. Il n'y avait pas de lien statistiquement entre le décès et la comorbidité $P= 0,053$.

V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

- **Conclusion**

A l'issue de notre étude nous avons les conclusions suivantes : l'association des antituberculeux majeurs (2RHZE/4RH) reste efficace dans le traitement de la tuberculose pulmonaire associée au VIH-Sida avec une nette amélioration de la symptomatologie dès les premiers jours du traitement et la restauration rapide de l'état général, la négativation des crachats et/ou du liquide de tubage gastrique après deux semaines de traitement.

Les antituberculeux administrés sous contrôle sont bien tolérés seulement quelques patients ont présenté des effets indésirables à type d'ictère, neuropathie périphérique, prurit, trouble psychique, vomissement, arthralgie et vomissement ; le plus souvent liée aux interactions médicamenteuses. Ainsi, une surveillance clinique, biologique s'imposent pour une détection précoce de ces manifestations afin de faire une prise en charge appropriée.

Néanmoins un taux de décès considérable a été constaté au cours de l'étude le plus souvent associés à d'autres pathologies.

- **Recommandations**

Aux autorités administratives et politiques

- Renforcer les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH/SIDA.
- Mobiliser les ressources financières et matérielles nécessaires pour intensifier les campagnes de sensibilisation à l'endroit de la population pour un dépistage précoce.

Aux personnels de santé

- Mettre en place un système informatique de nouvelle technologie permettant

de faire un fichier personnel de chaque patient pour un suivi continu des malades et éviter la perte des données.

- Améliorer les dossiers médicaux pour une bonne exploitation.
- Dépister la tuberculose chez tous les sujets vivant avec le VIH et inversement.
- Rechercher systématiquement une tuberculose chez tout patient qui tousse depuis plus de 15 jours.
- Insister auprès des patients de réaliser les examens de suivi pour mieux apprécier l'efficacité et la tolérance des antituberculeux.
- Expliquer aux malades les effets secondaires liés au traitement afin qu'ils puissent les rapporter lors des consultations.

Aux patients vivant avec le VIH :

- Devant une AEG, sueur, fièvre prolongée ou toux de plus de 15 jours de consulter vite un agent de sante.
- Rapporter à toutes les consultations les effets indésirables.

VI- Références

[1] Diabaté S, Baya B, Toloba Y, Dao S, Sanogo M, Diallo S, et al.

Epidémiologie et recherche sur la tuberculose au Mali : Etat des lieux. Revue Malienne d'infectiologie et de microbiologie. 2015; tome 6. P4-6.

[2] **tuberculose** [En ligne]. OMS, [Cité Mar2017]. Disponible : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr>

[3] **CMIT. Tuberculose.** In E. PILY: ALINEA PLUS Ed; 2014: P 342.

[4] **PNLT.** Guide technique de la tuberculose à l'usage des personnels de santé. 4^{ème} édition. Mali 2014 : p12-30.

5. Renoux E, Matan A, Sevre JP, Ali M, Chami D, Vincent V.

L'expérience du programme national de lutte antituberculeux de Djibouti : 1990-1996. Med trop. 2002 ; 62 :171-76

6. Guedenon CI.

Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients infectés par le VIH au CNHPP de Cotonou(Benin) à propos de 923 cas. [Thèse : Med]. Bamako : FMPOS ; 2008.

7. Kougue E.

Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les malades VIH positif et négatif. [Thèse : Med]. Bamako : FMPOS ; 2006.

8 Ananya M. Histoire de tuberculose [En ligne]. News Médical, [Cité oct2017].

Disponible :

<https://www.news-medical.net/health/History-of-Tuberculosis-%28French%29.asp>

x

9. Tuberculose pulmonaire [en ligne]. Enciclopedie-Medicale, [cité mai2016].

Disponible :

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/tuberculose-pulmonaire>.

10. Statistiques mondiales sur le VIH[En ligne]. **ONUSIDA**, [cite juillet 2017]. Disponible :http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017-Global-AIDS-Monitoring_fr.

12. Goita Y.

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et du VIH-SIDA au CHU du Point G [Thèse : Pharm]. Bamako : FMPOS ; 2007 :p40.

13. Saliou M.

Suivi clinique et biologique des patients sous antirétroviral à l'hôpital du Point G. [Thèse : Med]. Bamako : FMPOS ; 2005 :p32.

14. Fondation contre les infections respiratoires et pour l'éducation à la santé (F.A.R.E.S).

Rapport épidémiologique de la tuberculose. Belgique. 2000. 24p.

15. Kora P, Akpamoli A, Houndekon R, Zoungan C, Kouton C, Zountcheme S et al.

Annuaire des statistiques sanitaire au Bénin Année 2007.p202.

16. Samake F.

Les effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte. [Thèse Med], Bamako, 2005; p70.

17- Dubos J et Dubos R.

The white plague. 2ème Edition. New Brunswick : Rutgers University Press, 1987; p54.

18- Eholie SP, Kakou AR et Zephir A.

Association infection à VIH- Tuberculose: cause de décentralisation d'un traitement antituberculeux en côte d'Ivoire. Cahiers Santé 1999 ;p 9 : 218 - 75.

19- Breton G. et coll.

Tuberculose et VIH à Bangui (République Centrafricaine) : forte prévalence et difficulté en charge. *Med Trop.* 2002 ; 62 : 623.

20. Bercion R, Kluban C.

Résistance initiale aux antituberculeux à Yaoundé, Cameroun en 1995, *Int J Tuberculosis Lung Dis* 1997; p 1, 110.

21. Togo E.

Evaluation de l'effet de l'implication des acteurs communautaires dans la lutte contre la tuberculose dans district sanitaire de Koro du 1er Janvier 2006 au 31 Mars 2008. [Thèse de médecine], Bamako 2009 ; P 56.

22. M. Ansari A. Y.

Aspects épidémiologiques et cliniques de la co-infection VIH-tuberculose dans le service des maladies infectieuses du CHU point G [Thèse : Med]. Bamako : FMOS ; 2015 ; p 30.

23. Fotsi N.

Tolérance et efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire chez les personnes vivant avec le VIH-SIDA dans le Service de maladies Infectieuses du CHU point G, [thèse : Med]. Bamako : FMOS ; 2016 ; p 70-83.

24. Diarra B.

Evaluation de l'effet de l'implication des tradithérapeutes dans la détection et la référence des malades suspects de tuberculose dans les districts sanitaires de Sikasso en 2007-2008. [Thèse de Med.], Bamako, 2008.

25. Traore B Y.

Aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative au service de Pneumo-phtisiologie de l'hôpital

du point G. [Thèse de Med.], Bamako, 2005 ;p 54-60.

26. Belembaogo E, Kombila M, Nzenze J, Abiome R, Bouguikouma J, Missounga L et al.

Efficacité et tolérance des antituberculeux à propos de 104 cas. Médecine d'Afrique Noire : 1997, 44 (8/9) : p44.

27. Kangale K Z, Taye N B.

La fréquence de la tuberculose pulmonaire en milieu carcéral, [Thèse de méd], Bamako 2005 – P 84.

28. N'Dao O.

Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose à bacilloscopie négative au cours du VIH/SIDA au CHU du point G, [thèse Med]. Bamako 2008 ; p52.

29. Kamissoko A.

La Co infection par le VIH et le Bacille tuberculeux en commune IV de Bamako. [Thèse : Med]. Bamako, 2006 ; p 80.

V-FICHE D'ENQUETE

N° du dossier

Age (ans)...

Sexe :..... M=1 ; F=2

Profession :.....

Adresse :.....

Délai entre hospitalisation et diagnostique :

Situation matrimoniale :.....a) Marié(e) monogame ; b) Marié(e) polygame ;
c) Divorcé(e) ; d) Célibataire ; e) Veuf (ve)

Date d'entrée :.....

Date

de sortie :

Catégorie du patient : N=Nouveau A=Ancien

Poids :.....(KG)

Motifs de consultation :

Antécédents personnels :

a)BCG ; b) Tuberculose ; c) Ophtalmologique ;

d) Diabète ; e) pathologie rénale ; f) Asthme ; g) HTA ; h)

Drépanocytose.

1-CLINIQUE

1-1-Signes généraux : a) Fièvre ; b) Amaigrissement ; c) Anorexie;

d) Asthénie; e) sueurs nocturnes

1-2- Signes fonctionnels :a) Toux b) Hémoptysie c) Douleur

thoracique d) Dyspnée

2-EXAMEN PARACLINIQUE

2-1-Crachats BAAR positifs : /...../

a) 1 Croix ; b) 2 Croix ; c) 3 Croix ; d) Faible ;2-2-Radiographies du thorax : /.....

a) Image pulmonaire normale b) Miliaire c) Caverne

d) Infiltrats e) Opacité systématisée

e)Autres à préciser

3-SEROLOGIE HIV : /...../ 1- VIH1 2- VIH2 3-

VIH1+2

3-Taux de CD4:/...../ 1- < 200 2-] 200-350 [;3- >350

4- Non définit

4- Charge Virale : /...../ 1- indétectable 2 -< 100milles copies 3- > 100milles copies 4-non fait

4- TRAITEMENT

4-1-Traitement antituberculeux

4-1-1-Regime du traitement : /...../

- a) Nouveaux cas de TP à frottis positif
- b) Nouveaux cas de TP à culture positive seulement
- c) Formes sévères de TP et de TEP
- d) Cas de TP déjà traités par un primo traitement
- c) Rechute
- d) Reprise évolutive après interruption prématurée
- e) Echec

4-1-2-Phase initiale intensive : /...../

- a)2RHZE; b)2RHZES ; c)1RHZ ; d)NON FAIT

4-1-3-Phase de continuation : /...../

- a)4RH ; b) 5RHE ; c)NON FAIT

4-1-4-Observance OUI ; NON ;
NON FAIT

4-1-5-Effets secondaire OUI ; NON ; NON
FAIT

Si oui préciser :.....prise en charge

4-2-Traitement ARV

4-2-1-Debut traitement :

- a) Jours /.... / ; b) Mois/.... / c) An(s) /.... / d) Non préciser /.... /

4-2-1-Schéma ARV : /.... /

a- TDF+3TC+EFV ; b-TDF+3TC+Lopi/r ; c-AZT+3TC+EFV ;
d-AZT+3TC+NVP ; e-TDF+3TC+ATZ/r ; f-TDF+FTC+EFV ;
g-D4T+3TC+NVP ; h-Autres à préciser ; i-Non initié

4-3-Traitement de la coïnfection Tb/VIH

4-3-1-Patient naïf de tout traitement ARV OUI NON

4-3-2-Patient sous ARV depuis :

Semaine/.... / ; b) Mois / / ; c) An (s) /.... / ; Non préciser/.... /

4-3-3-Delai entre début des ARV et les antituberculeux : Jours

5- SURVEILLANCE

5-1-Surveillance clinique

5-1-1-Signes généraux : /.... /

A) Déferescence thermique : /...../

1) 1-7jrs 2) 7-15jrs 3) 15-21jrs 4) plus de 21 jrs

B) Gain de poids a 1mois /...../

1-(1-5kg) 2-(6-10kg) 3(>10kg)

d) Autres à préciser ;

e) Non fait

5-1-2- surveillance des Signes fonctionnels en deux semaines :

(a-Amélioration b-disparition c-) pas d'amélioration

d-non fait)

5-1-2- a) Toux //

5-1-2- b) Douleur thoracique //

5-1-2- c) Hémoptysie //

5-1-2- d) Dyspnée //

5-1-2- e) Autres à préciser :..... //

5-1-3-Syndrome de reconstitution immunitaire :

Apparition de nouveaux signes OUI / ... / (à préciser).....

NON/.... / NON FAIT /.... /

Aggravation de(s) signe(s) OUI/ ... / (à préciser) NON/....

/ NON FAIT /... /

5-2- Surveillance bactériologique

5-2-1- Positivité des crachats a 2mois : /...../

a) 1 croix ; b) 2 croix ; c) 3 croix ; d) négatifs

e) non fait ; f) indéterminé

5-2-2- positivité des crachats a 5 mois : /...../

a) 1 croix ; b) 2 croix ; c) 3 croix ; d) faible ; e) négatifs ; f) non fait ; g) indéterminé

5-2-3- positivité à la fin du traitement : /...../

a) 1 croix ; b) 2 croix ; c) 3 croix ; d) faible ; e) négatifs ; f) non fait ; g) indéterminé

5-2-4- Décision à l'arrêt du traitement : /...../

a) Traitement termine ; b) Guérison ; c) Echec ; d) Perdue de vue ; e) Décès ;

f) Indéterminé ;

5-3- Surveillance radiologique

5-3-2-Radiographie à 3mois de traitement : /...../

a) Caverne ; b) Miliaire ; c) Infiltrat ; d) Opacité systématisée e) Normale ; f)

Autres à préciser g) Non fait.

5-3-3-Fin du traitement : /...../

5-3-4) Caverne ; b) Miliaire ; c) Infiltrat ; d) Opacité systématisée ; e) Normale ; f)

6-2-4 clairance de la créatinine :

- Normale b-60-100ml/min c-30-60ml/min

d-15-30ml/min e-<10ml/min f-Non fait

6-2-4a avant les antituberculeux : /...../

6-2-4b Surveillance de la clairance a une semaine /...../

6-2-4c Surveillance de la clairance a deux semaine /...../

6-2-4d Surveillance de la clairance a un mois /...../

6-2-5 -Le fond d'œil

a) Normal b) Troubles visuels c) Non fait d) Autres à préciser

6-2-5a= avant le traitement : /...../

6-2-5b après un mois:/...../

FIN de la surveillance

Guérison /.... / transfère/...../ Décès /...../

Si décès durée entre antituberculeux et décès :

Présence d'autre pathologie oui/...../ nom/...../

FICHE SIGNALÉTIQUE

NOM : SAMAKE

PRENOM : Ibrahima

TITRE DE LA THESE :

Tolérance et efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients vivant avec le VIH dans les services de Maladies Infectieuses et de Pneumo-phtisiologie du CHU Point G.

VILLE DE SOUTENANCE : Bamako

PAYS D'ORIGINE : MALI

SECTEUR D'INTERET : infectiologie, pneumologie

ANNEE DE SOUTENANCE : 2018

LIEU DE DEPOT : bibliothèque de la faculté de médecine et d'odontostomatologie

RESUME

Notre étude s'est déroulée aux services de maladies infectieuses et la pneumo-phtisiologie du CHU Point G sur une période allant de 2005 au 31-05-2017. C'était une étude transversale, rétrospective au cours de laquelle nous avons colligé 221 patients Coinfectés par la tuberculose pulmonaire TPM+/VIH positif, dans le but d'évaluer la réponse thérapeutique au traitement antituberculeux et observer les différentes complications liées à cette thérapie. L'âge moyen de nos patients était de $38 \pm 20,17$ ans avec une prédominance masculine et plus de la majorité d'entre eux ont été traités par la quadrithérapie (2RHZE/4RH), sur la base d'arguments cliniques et paraclinique avec une surveillance clinique et paraclinique. L'apyrexie a été observée chez la plupart des tuberculeux avant sept jours de traitement. Cependant l'ictère, les neuropathies périphériques de même une augmentation légère du transaminase (ALAT) au début du traitement mais revenu normal après deux semaines, ont été les effets secondaires les plus retrouvés chez nos malades. Avant un mois de traitement 42% des malades ont eu une bacilloscopie de contrôle négative. Nous avons observés un taux de décès augmenté par rapport à l'immunocompétent. En conclusion, la quadrithérapie selon le protocole conseillé par l'OMS est efficace et bien tolérée quel que soit le statut sérologique. Mots clés : **Tuberculose, VIH, Tolérance, efficacité, Bamako, Mali.**