

MINISTERE DE L'EDUCATION
NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But – Une Foi



UNIVERSITE DE BAMAKO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
(FMPOS) N°.....
Année Universitaire 2006-2007
THÈSE

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1 au CHU du Point G

**Présentée et soutenue publiquement le .../.../2007
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie
et d'Odonto-Stomatologie du Mali**

Par M^{re} Yaya GOITA

**Pour Obtenir le grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLÔME D'ÉTAT)**

JURY :

PRESIDENT : Professeur Ibrahima I MAIGA
| - Professeur Benoît Y KOUMARE
| - Dr Seydou M COULIBALY

DIRECTEUR DE THESE : Dr Soukalo DAO

FACULTÉ DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2006 - 2007

ADMINISTRATION

DOYEN: **Anatole TOUNKARA** – PROFESSEUR

1^{ER} ASSESSEUR : **Drissa DIALLO** -MAITRE DE CONFERENCES AGREGÉ

2^{EME} ASSESSEUR : **Sékou SIDIBE** - MAITRE DE CONFERENCES

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Yénimegué Albert DEMBELE** - PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE : **Madame COULIBALY Fatoumata TALL** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou.M KEITA	Pédiatrie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine Interne

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie-Traumatologie, Chef de D.E.R.
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco - Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	O.R.L
Mme Sy Assitan SOW	Gynéco – Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco – Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco - Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie – Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Atologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale et Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	O.R.L
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	O.R.L
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MAKALO	Orthopédie – Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	O.R.L
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco-Obstétrique

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale	
Mr Amadou DIALLO	Biologie	
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique	
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie	
Mr Yénimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique	
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie	Chef de D.E.R
Mr Bakary M. CISSE	Biochimie	
Mr Abdourahmane S. MAIGA	Parasitologie	
Mr Adama DIARRA	Physiologie	
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique	
Mr Mamadou KONE	Physiologie	

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Flabou Bougoudogo	Bactériologie-Virologie
Mr Amagana DOLO	Parasitologie
Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sékou F.M. TRAORE	Entomologie Médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie Biologie Animale
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie - Virologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA	Chimie Organique
Mr Mounirou BABY	Hématologie
Mahamadou A.THERA	Parasitologie
Mr Moussa Issa DIARRA	Biophysique
Mr Kaourou DOUCOURE	Biologie
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie
Mr Souleymane DIALLO	Bactériologie – Virologie
Mr Cheik Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie

4-ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Abdoulaye TOURE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Mouctar DIALLO	Biologie Parasitologie
Mr Boubacar TRAORE	Immunologie
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-Entérologie-Hépatologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Léprologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA	Pneumo-phtisiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastro-Entérologie
Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies Infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R.

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Ababacar I. MAIGA	Toxicologie
Mr Yaya KANE	Galénique

5. ASSISTANTS

Mr Saïbou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEURS

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique
--------------------	----------------

2. MAITRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA	Santé Publique
--------------------	----------------

3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G. TOURE	Santé Publique
-------------------	----------------

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO	Santé Publique
Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Sambou DIOP	Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA	Épidémiologie
Mr Oumar THIERO	Biostatistique
Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA	Botanique
Mr Bouba DIARRA	Bactériologie
Mr Salikou SANOGO	Physique
Mr Boubacar KANTE	Galénique
Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA	Mathématiques
Mr Modibo DIARRA	Nutrition
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA	Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Yaya COULIBALY	Législation
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA	Bromatologie
Pr. Babacar FAYE	Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS	Hydrologie
Pr. Amadou Papa DIOP	Biochimie
Pr Lamine GAYE	Physiologie

Hommages aux membres du jury

A notre maître et président du jury

Professeur Ibrahima I MAIGA

Maître de conférence agrégé de bactériologie et virologie à la FMPOS

Chef de service du laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière du CHU du point G

Cher maître,

Que dire d'un grand maître qui, de part ses qualités humaines particulières épargne de l'orphelinat tout étudiant de la FMPOS.

Notre vocabulaire n'est pas assez riche pour vous témoigner de toute notre sympathie. Vous nous avez accepté dans votre service malgré vos multiples occupations. Il est alors le votre. Merci pour votre enseignement du savoir être et du savoir vivre indispensables pour les adeptes de Galien qui ont obligation du don de soi.

Veillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde reconnaissance.

A notre maître et juge

Dr Benoît Y KOUMARE

Maître de conférence en Chimie analytique à la FMPOS

Pharmacien chef du CHU du Point G

Cher maître,

Votre simplicité et votre rigueur scientifique font de vous un exemple à suivre. Vos qualités exceptionnelles d'enseignant et de chercheur font la fierté de toute une nation. Nos attentes ont toujours été comblées toutes les fois où nous vous avons approché.

Veillez trouver ici cher maître, l'expression de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge

Dr Seydou M COULIBALY

Pharmacien praticien au CHU du Point G

Chargé de radio pharmacie au CHU du Point G.

Chargé de cours de pharmacie à l'INFSS.

Cher maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail, malgré vos multiples occupations.

Votre abord facile, votre désir de transmettre le savoir, votre rigueur dans la démarche scientifique et votre modestie font de vous un homme au-delà du maître auquel nous aimerions ressembler.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre profond attachement.

A notre maître et directeur de thèse

Docteur Sounkalo DAO

Specialiste des Maladies Infectieuses et tropicales

Maitre Assistant en Maladies Infectieuses et tropicales

Cher maître,

Ce travail est le témoignage de la confiance que vous avez placée en nous. Nous avons été séduits par votre simplicité, votre amour pour le travail bienfait et, votre souci constant de la bonne formation des futurs cadres. Nous vous serons toujours reconnaissant pour toutes les opportunités que vous avez offertes.

Par ailleurs, nous vous prions d'accepter nos excuses pour toutes les fois où nous n'avons pas été à la hauteur de mission.

Veillez croire cher maître, en l'expression de notre profonde gratitude.

ABREVIATIONS

ARV : **Antirétroviraux**

BAAR : **Bacille Acido-Alcool-Resistant**

BCG : **Bacille de Calmette et Guérin**

BK: **Bacille de Koch**

CBV: **Combivir**

CDC: **Center of Diseases Control**

CD4: **lymphocytes T4**

CDT: **Centre de diagnostic thérapeutique**

CHU: **Centre hospitalier universitaire**

DDI: **Didanosine**

DOTS: **Directly Observed Therapy Short**

D4T: **Stavudine**

Cp: **Comprimé**

E: **Ethambutol**

EFV: **Efavirenz**

FMPOS: **Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie**

g: **gramme**

g/j: **gramme par jour**

g/l: **gramme par litre**

H: **Isoniazide**

HNPG: **Hôpital National du Point G**

h: **heure**

IDR: **Intradermo réaction**

IM: **Intramusculaire**

INRSP: **Institut National de Recherche en Santé Publique**

IV: **Intraveineux**

LCR: **Liquide céphalo rachidien**

mg: **milligramme**

mg/kg: **milligramme par kilogramme de poids corporel**

ml: **millilitre**

mm³: **millimètre cube**

OMS: **Organisation Mondiale de la Santé**

PNLT: Programme National de Lutte contre la Tuberculose

R: Rifampicine

S: Streptomycine

SIDA : Syndrome Immuno Déficience Acquise

TB: Tuberculose

TEP: Tuberculose extra pulmonaire

TPM+: Tuberculose pulmonaire à microscopie positive

3TC: Lamivudine

**UICTMR: Union Internationale contre la tuberculose et les
Maladies Respiratoires**

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

Z : Pyrazinamide

ZDV : Zidovudine

Sommaire

Introduction	
Objectifs -----	18
I. Généralités sur le VIH -----	20
1. Historique sur le VIH -----	20
2. Epidémiologie -----	20
3. Modes de contamination -----	21
4. Aspects cliniques -----	23
5. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH -----	24
6. Stratégies de dépistage du VIH -----	26
II. La tuberculose -----	28
1 Données de bases sur la tuberculose-----	28
2. Transmission de la maladie -----	28
3. Risque de contamination-----	29
4. Risque d'évolution vers la maladie -----	29
5. Evolution de la tuberculose en l'absence de traitement-----	30
6. Epidémiologie de la tuberculose -----	30
7. Diagnostic biologique de la tuberculose -----	32
8. Test Tuberculinique -----	35
III. Co-infection tuberculose/VIH -----	35
1. Données de base sur la co-infection tuberculose/VIH -----	35
2. Epidémiologie de la co-infection tuberculose/VIH -----	36
3. Formes cliniques particulières -----	37
IV. Aspects thérapeutiques -----	39
1. Traitement antirétroviral et antituberculeux -----	39
1.1. Objectifs du traitement antirétroviral-----	39
1.2. Molécules antirétrovirales -----	40
1.3. Traitement antirétroviral et tuberculose -----	48
1.3.1. Objectifs-----	49
1.3.2. Moyens -----	49
1.3.3. Régimes thérapeutiques en cas de co-infection TB/VIH utilisé au Mali ---	57
1.4. Suivi cliniques et biologique du traitement -----	57
1.5. Principale raison du changement de traitement antirétroviral -----	59

1.6. Elevation des transaminases, uricémie, arthralgie et crise de goutte au cours du traitement antituberculeux -----	60
1.7. Conséquence du VIH pour la lutte antituberculeux-----	61
V. Malades et méthodes -----	62
1. Cadre et lieu d'étude -----	63
2. type et période d'étude -----	63
3. Population d'étude -----	63
4. Echantillonnage -----	63
4 .1. Critères d'inclusion -----	63
4.2. Critères de non inclusion-----	64
5. Variables étudiées-----	64
5.1. Variables qualitatives -----	64
5.2. Variables quantitatives -----	64
5.3. Méthodes d'études -----	64
6. Analyse des données-----	67
7. Aspects éthiques -----	68
VI. Résultats -----	69
VII. Discussions -----	79
VIII. Conclusion -----	85
IX. Recommandations -----	87
Références bibliographiques -----	89
Annexes -----	96

Introduction

Introduction

Le caractère chronique de la maladie lié à l'infection au VIH fait d'elle un véritable problème de santé publique. La prise en charge et son suivi sont individualisés et apparaissent multidisciplinaires. A l'absence de traitement approprié, la mort survient par suite de la destruction progressive des lymphocytes TCD4+ en favorisant la survenue d'infection opportuniste telle la tuberculose. [1]

L'avènement du traitement antirétroviral ainsi que le traitement de l'infection opportuniste ont complètement bouleversé l'évolution naturelle de l'infection du VIH/SIDA. Le traitement antirétroviral permet une amélioration de la survie par un ralentissement important de la dégradation immunitaire et une diminution de la fréquence des infections opportunistes, ainsi que la tuberculose, l'infection la plus fréquente à l'échelon planétaire. [1]

Dans certaines régions, la tuberculose est la première cause de décès liée au sida. Elle est souvent atypique et extra-pulmonaire, précédée souvent de plusieurs mois ou même de plusieurs années les manifestations du SIDA. [2]

En 2001, un tiers environ des 36 millions de personnes infectées par le VIH dans le monde entier le sont également par *Mycobacterium tuberculosis*. [2]

Soixante dix pour cent (70 %) des sujets présentant une co-infection VIH/bacille de Koch vivent en Afrique sub-saharienne. [3]

Une enquête réalisée en 2001 par l'INRSP (Mali) sur 11 patients VIH positifs et sur 104 patients ayant un TPM + a montré que la prévalence de la co-infection tuberculose/VIH à Bamako est de 10,6 %.[4]

Le VIH accroît la sensibilité d'un sujet à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* et favorise l'évolution vers la maladie tuberculeuse chez une personne auparavant infectée par *Mycobacterium tuberculosis*. [3]

L'impact du VIH met en lumière les faiblesses des programmes de lutte antituberculeux. L'épidémie causée par le VIH souligne le besoin de concentrer les efforts sur l'identification et la guérison des malades tuberculeux contagieux. [3]

L'histoire naturelle de l'infection a été profondément modifiée grâce à l'avènement des ARV dans les années 1996. [5]

Les ARV permettent d'obtenir une charge virale basse et maintenir le système immunitaire en élevant le nombre de lymphocytes TCD4+. Ils permettent de réduire la fréquence de complication, améliorer l'état de santé, prolonger la survie des patients et diminuer la fréquence des infections opportunistes. [17]

Malgré ces succès les patients sont exposés aux toxicités des molécules antirétrovirales et du traitement des infections opportunistes particulièrement la tuberculose.

La fréquence globale des effets indésirables des ARV dans les essais était estimée à 20 à 80 % selon les associations. [5]

Une étude Suisse de 1160 patients avait trouvé 47 % d'anomalies cliniques (dont 9 % sévères), 27 % d'anomalies biologiques (dont 16 % sévères), 6 % de consultations motivées par la toxicité des ARV. Toutes les molécules d'ARV disponibles sont reconnues impliquées dans la survenue de ses effets secondaires. [5]

La cohorte sénégalaise après 18 mois de traitement qui a comporté 470 patients avait observé 35 % de neuropathies et 22 % d'anémie. [6]

Malgré l'efficacité reconnue des ARV, des cas de décès peuvent survenir sous traitement. Plusieurs causes sont incriminées :

- Au Botswana, en 2002, 6 cas de décès sur 36 patients inclus ont été rapportés. [7]
- Ainsi Diakhaté et al, au Sénégal, ont noté la survenue de 7 événements classant Sida (candidose oesophagienne, tuberculose, infection à *mycobacterium avium*) et 7 décès. [8]

A notre connaissance au Mali, aucune étude n'a été effectuée sur les effets secondaires rencontrés au cours du suivi des patients traités simultanément aux ARV et aux antituberculeux sur le site du centre hospitalier du point G.

Le but de cette étude consiste à déterminer la toxicité biologique des ARV et antituberculeux chez les patients coinfectés par le BK et le VIH/SIDA au centre hospitalier universitaire du Point G.

Objectifs

Objectifs

1. Objectif général:

Étudier l'évolution des paramètres biologiques chez les patients traités par ARV et par antituberculeux.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence de l'hypertransaminasémie au cours de l'association antituberculeux et antirétroviraux
- Décrire les autres anomalies biologiques associées (anémie, insuffisance rénale et hyperglycémie)

Généralités

Généralités

I. Généralités sur le VIH :

1. Historique du VIH : [1, 2, 3, 8, 9, 13, 18, 19]

Un rétrovirus a été isolé en 1983 par Barre Sanooussi et son équipe à Paris chez un malade présentant une LAV (Lymphadenopathy Associated virus).

En 1984, l'équipe de Gallo aux USA a isolé un virus appelé HTLV3 (Human Cell lymphotropic virus 3). Ces deux virus étaient identiques et reconnus comme l'agent responsable du SIDA : c'est le VIH-1.

EN 1985, Barin et coll. ont montré qu'un autre virus (rétrovirus) humain apparenté au type I circulait en Afrique de l'Ouest : il s'agit du VIH-2.

Le VIH-1 et le VIH-2 sont similaires à quelques différences près.

Le VIH-1 est cosmopolite donc le plus répandu à l'échelle mondiale ; et le VIH-2 a été décrit chez les personnes originaires de l'Afrique de l'Ouest ou y ayant séjourné, il y'a un temps d'incubation plus de (20 à 25 ans) que le type I et s'observe chez les personnes âgées de (45 à 75 ans) mais passe difficilement de la mère à l'enfant.

2. Epidémiologie :

Selon les statistiques de l'ONU/SIDA datant de 2000, il existe 36,1 millions de personnes vivant avec le VIH depuis le début de la maladie dont 34,7 millions d'adultes ; 16,4 millions de femmes et 1.4 millions d'enfants de moins de 15 ans. Dans les pays en voie de développement, l'Afrique subsaharienne occupe la tête avec 70 % des cas (25,3 millions vivant avec le VIH).

La séroprévalence augmente du Nord au Sud avec une forte prévalence dans les pays d'Afrique du centre, de l'Est et du Sud (20 à 30 % de la population).

Au Mali, la séroprévalence nationale est de 1,7 % en 2001 et le nombre de personnes vivant avec le VIH s'élève à 136 000, et le nombre de cas de SIDA cumulés à 5060 (programme national de lutte contre le SIDA).

3. Modes de transmissions:

La transmission se fait selon trois principaux modes :

3.1. Transmission sexuelle : Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccales, vaginales ou rectales lorsqu'elles sont en contact avec les sécrétions sexuelles ou du sang contenant le virus.

3.2. Voie homosexuelle : Fréquente en occident, rare en Afrique compte tenu de la diversité des pratiques sexuelles engagées par un même individu, les séroconversions liées à des pratiques oro-anales ou oro-génitales entre hommes sont rares. Il est cependant hautement probable que, quelques cas de contaminations ont eu lieu.

3.3. Voie hétérosexuelle : Elle est la plus répandue dans le monde. A l'échelon planétaire 75 à 85 % des infections par le VIH ont été acquises à l'occasion des rapports sexuels vaginaux non protégés, contre 5 à 10 % chez les homosexuels. En Afrique subsaharienne (Mali) près de 90 % des cas sont imputables à une transmission hétérosexuelle.

3.4. Transmission sanguine :

Elle se fait par l'intermédiaire du sang contenant le virus.

3.3.1. Transfusion de sang et dérivés : L'amélioration de la sélection des donneurs et l'augmentation de la sensibilité des tests de dépistage ont permis de diminuer considérablement le risque de contamination par cette voie.

3.3.2. Toxicomanie intraveineuse : Les pratiques de partage de seringues ou de produits entre les usagers de drogues par voie injectable (UDVI) permettent l'inoculation d'une petite quantité de sang par voie veineuse d'une personne infectée à une autre, ce qui conduit à la transmission de l'infection à VIH.

3.3.3. Réutilisation des aiguilles non stérilisées.

3.4. Contamination professionnelle : La transmission chez le personnel soignant n'a été documentée que dans les cas d'expositions à du sang. Les accidents ayant entraîné une contamination par le VIH s'étaient produits

principalement au cours des blessures ou piqûres avec du matériel médico-chirurgical contaminé.

Plus rarement, il s'agit d'une projection sur une peau lésée ou sur une muqueuse.

La transmission dans le sens soignant soigné est exceptionnelle.

3.5. Particularités africaines et maliennes : Il s'agit des pratiques traditionnelles comme le tatouage, les scarifications, l'excision, la circoncision.

3.6. Transmission verticale ou materno-fœtale :

La transmission du VIH de la mère à l'enfant peut survenir à des stades différents : in utero dans les semaines précédant l'accouchement (1/3 des cas) au moment de l'accouchement (2/3 des cas) ou pendant l'allaitement (cas isolés).

3.7. Autres modes de transmission :

La transmission peut se faire pendant la transplantation.

Il peut avoir des expositions aux liquides biologiques à partir desquels a été isolé le virus : salive, larmes, urines, liquide céphalo-rachidien, lavage broncho-alvéolaire. Mais la présence du virus n'implique pas automatiquement sa transmissibilité, en raison de la faible concentration virale et de la présence éventuelle de composants inactivant le virus. Pour ces liquides biologiques, le risque de cas de contamination par le VIH par exposition à ces liquides exempts de sang visible n'a pas été publié.

4. Aspects cliniques :

4.1. Historique naturelle de l'infection à VIH :

L'évolution naturelle de l'infection à VIH s'effectue en trois phases :

4.1.1. Primo-infection à VIH :

Les premiers symptômes surviennent 10 à 15 jours après la contamination chez environ 20% des sujets. Il s'agit d'un syndrome mononucléosique, d'une fièvre, d'une pharyngite, des adénopathies cervicales, d'une myélite aiguë, d'une neuropathie périphérique, d'une paralysie faciale et des troubles digestifs.

Tous ces symptômes s'amendent en une dizaine de jours et le patient entre dans la phase asymptomatique dont la durée est de 4 à 10 ans pour le VIH-1 et 20 à 25 ans pour le VIH-2.

Trois à six semaines après la contamination les anticorps deviennent détectables dans le sérum des sujets infectés.

4.1. 2. Phase asymptomatique :

Il s'agit d'une phase cliniquement latente mais biologiquement active. La réplication virale est constante avec une détérioration progressive du système immunitaire. Ceci va déterminer l'apparition des manifestations cliniques de la phase symptomatique. La régression du taux des lymphocytes TCD4+ se poursuit progressivement en quelques années 500 à 350 mm³. Puis suit une phase dite de progression ou la chute des lymphocytes TCD4+ s'accélère pour passer en quelques mois en dessous de 200/mm³. Ceci est un facteur pronostique d'évolution vers le SIDA ou la charge virale est maximale.

4.1.3. Phase SIDA :

Au cours de cette phase surviennent les infections dites opportunistes dont la tuberculose, qui est la première étiologie de l'atteinte pulmonaires chez les séropositifs au VIH en milieu tropical. Sa prévalence est plus élevée au cours de l'infection par le VIH-1 que lors de l'infection à VIH-2.

Ces formes aiguës et disséminées sont fréquentes. Les manifestations cliniques et para-cliniques, la démarche diagnostique et la prise en charge thérapeutique ne diffèrent pas de celles de la tuberculose de l'immunocompétent.

5. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH au laboratoire :

Le virus de l'immunodéficience humaine est constitué d'ARN associé à une transcriptase reverse protégé par une capsid et une enveloppe.

Deux types de virus, VIH-1 et VIH-2 présentant des pronostics et des taux de transmission différents ont été identifiés.

Le VIH affecte les lymphocytes TCD4+ ; la chute progressive du taux des lymphocytes TCD4 au cours de la maladie favorise les infections opportunistes aux conséquences fatales.

Deux tests sérologiques rapides sont utilisés pour le diagnostic du VIH dans ce travail : [30]

- **le GENIE II**
- **L'IMMUNOCOUMB II**

Le GENIE II : [30]

Principe :

Le test GENIE II VIH1/VIH2 est un test immunoenzymatique de double reconnaissance, basé sur la détection spécifique des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2 par des antigènes.

Le test utilise l'immunochromatographie et l'immunoconcentration en combinaison.

Le support de réaction est constitué de deux puits : un puits A de forme circulaire pour le dépôt de l'échantillon et un puits B plus grand et elliptique qui est le puits de réaction.

Le test débute par le dépôt dans le puits échantillon A de l'échantillon dilué. Les anticorps anti-VIH contenus dans l'échantillon se fixe spécifiquement aux antigènes VIH biotinylés et migrent le long de la membrane chromatographique.

Au niveau du puits B les complexes antigenes-anticorps se lient aux antigènes VIH immobilisés au cours d'une étape de double reconnaissance.

Le complexe résultant réagit avec un conjugué streptavidine phosphatase alcaline. L'addition d'un substrat chromatogénique permet la visualisation des résultats sous la forme d'un spot gris bleu. En fin, l'addition de visualisation termine la réaction : l'apparition de deux ou trois spots gris bleu dans le puits B indique la présence d'anticorps anti VIH.

Dans le cas d'un résultat négatif, seul le spot de contrôle interne sera visible.

IMMUNOCOUMB II : [30]

La trousse immunocoumb II VIH-1 et VIH-2 Bispot est un test immunoenzymatique indirect en phase solide (EIA)

La phase solide est un peigne de douze (12) dents ; chaque dent est sensibilisée à sa surface en trois point ou spot de réaction.

- spot supérieur : anticorps de chèvre anti-immunoglobulines humaines (contrôle interne)
- spot médian : peptides synthétiques (HIV-2)
- spot inférieur peptides synthétiques (HIV-1).

Tous les réactifs nécessaires à la réalisation du test sont prêts à l'emploi et pré distribués dans le bac de développement.

Le bac de développement est divisé en 6 compartiments (A-F) de 12 puits chacun ; chaque compartiment correspond à un réactif et une étape du test. Le déroulement du test consiste à transférer le peigne d'un compartiment à un autre.

Le test débute par la distribution des échantillons de sérum ou de plasma dans les puits du compartiment A. le peigne est alors introduit dans les puits du compartiment A, les anticorps peptides synthétiques VIH immobilisés à la surface des dents du peigne.

Parallèlement, les immunoglobulines contenues dans les échantillons sont capturées au niveau supérieur par anticorps anti immunoglobulines humaines (contrôle interne) ; tout anticorps non fixé de façon spécifique lors de cette étape est éliminé au cours d'une étape de lavage dans le compartiment B.

Dans le compartiment C, les immunoglobulines humaines de classe IgG fixées sur les dents de peigne sont reconnues par les anticorps de chèvres anti IgG humains conjugués à la phosphatase alcaline (PA).

Après deux nouvelles étapes de lavage dans les compartiments D et E, la phosphatase alcaline réagit dans le compartiment F avec un composé chromogénique ; cette dernière réaction permet la visualisation des résultats sous formes de spot gris bleu à la surface des dents du peigne.

En 10mn, 3 spots gris bleu doivent être visible sur la dent du contrôle positif.

6. Stratégies de dépistage du VIH [8]

Stratégie de l'OMS :

Depuis l'avènement du SIDA, le diagnostic biologique reposait sur un test rapide ou ELISA confirmé par un Western Blot.

Ceci revenait très cher pour les pays en voie de développement. Pour ce faire l'OMS a recommandé récemment une nouvelle méthode de dépistage destinée à obtenir une exactitude maximale pour un coup minimal.

Ce principe repose sur trois stratégies :

Stratégie I : Les sérums sont testés au moyen d'un ELISA ou d'un test rapide simple. Le sérum trouvé positif est considéré positif pour les anticorps anti-VIH et un sérum négatif est considéré négatif pour les anticorps anti-VIH.

Stratégie II : Elle consiste à retester avec un 2^{ème} ELISA ou un 2^{ème} test rapide simple basé sur une préparation antigénique différente ou un principe diffère les sérums trouvés positifs au premier test. Un sérum trouvé positif avec les deux tests est considéré positif pour les anticorps anti-VIH.

Un sérum négatif à la première épreuve est considéré négatif pour les anticorps anti-VIH de même un sérum positif au premier test et négatif au second test.

Stratégie III : On utilise trois tests de préparation antigénique différentes ou principes actifs différents.

Un sérum positif pour les trois est considéré positif pour les anticorps anti-VIH, un sérum négatif au premier test est considéré négatif pour les anticorps anti-VIH, de même qu'un sérum négatif au 2^{ème} et au 3^{ème} test.

Lorsqu'un sérum est positif au premier test et au second test, mais négatif au troisième test, il est considéré comme douteux, ce qui nécessite un autre test. Si ce résultat est encore douteux, on envisage un test de confirmation au western Blot.

Pour éliminer les erreurs liées à la manipulation ou à l'écriture, l'OMS préconise qu'un nouveau prélèvement soit effectué dès que le diagnostic de séropositivité est établi à partir du prélèvement.

Ces stratégies ainsi décrites par l'OMS seront appliquées dans le dépistage du VIH en fonction de l'objectif visé et de la prévalence de l'infection dans la population.

Recommandation OMS concernant les stratégies de dépistage du VIH en fonction de l'objectif visé et de la prévalence de l'infection dans la population.

Tableau I : Stratégies de dépistage du VIH de l'OMS.

Objectif du test	Prévalence de l'infection	stratégie
Sécurité de transfusion dans l'organisme	Toutes prévalences	I
Surveillance épidémiologique	> 10 %	I
	< 10 %	II
Signes cliniques, symptômes d'infections VIH/SIDA	Toutes prévalences	II
Diagnostic patients asymptomatiques	> 10%	II
	< 10%	III

Source : OMS : Relevé épidémiologique hebdomadaire, N° 20, juillet 1992 : 145-149.

II. La tuberculose [2, 4, 17, 31, 34, 37, 38]

1. Données de base sur la tuberculose.

La tuberculose est une affection bactérienne causée par *Mycobacterium tuberculosis* (et parfois par *Mycobacterium bovis*, ou *Mycobacterium africanum*). Ces micro-organismes sont également appelés bacilles « tuberculeux » (à cause des lésions qu'ils entraînent : des nodules ou tubercules), ou bacilles Acido-Alcool-Resistants (BAAR). Lors de l'examen au microscope des expectorations contenant des bacilles tuberculeux, ceux-ci apparaissent rouges après l'application de certains colorants. C'est parce qu'ils sont Acido-Alcool-Resistants (ils conservent le colorant même après rinçage à l'acide et à l'alcool). Le bacille tuberculeux peut rester inactif dans les tissus pendant de nombreuses années.

2. Transmission de la maladie pulmonaire.

La transmission s'opère par l'intermédiaire de gouttelettes transportées par l'air. A la source de la contamination, on trouve une personne atteinte de tuberculose

pulmonaire et qui tousse. Lorsque les poumons sont atteints, on parle de tuberculose pulmonaire (TP). En général un frottis des expectorations de cette personne est positif. La toux produit de petites gouttelettes infectieuses, jusqu'à 3000 par accès de toux et la transmission a généralement lieu à l'intérieur d'un local où les gouttelettes peuvent rester longtemps en suspension dans l'air. Elles sont éliminées au moyen de la ventilation. La lumière directe du soleil détruit rapidement le bacille tuberculeux, mais celui-ci peut survivre plusieurs heures à l'obscurité. Deux facteurs déterminent le risque de l'exposition pour un individu :

- La concentration de la gouttelette dans l'air contaminé.
- La durée pendant laquelle il respire cet air contaminé.

3. Risque de contamination :

Le risque individuel de contamination dépend de la durée de l'exposition aux gouttelettes et de la sensibilité personnelle.

Le risque de contamination est donc élevé pour un individu sensible se trouvant longtemps à l'intérieur d'un local en contact rapproché avec une personne atteinte de TP à frottis positif.

Le risque de transmission par une personne présentant une TP à frottis négatif est faible, et devient encore plus faible s'il s'agit d'une TP extra pulmonaire.

4. Risque d'évolution vers la maladie :

Une fois infecté par *Mycobacterium tuberculosis*, l'individu le reste pour de nombreuses années et probablement la vie entière. Toutefois, la grande majorité (90 %) des personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* si elles n'ont pas le VIH, ne développent pas de tuberculose.

Pour cette population en bonne santé, asymptomatique, mais contaminée, l'intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine avec un résultat positif constitue la seule mise en évidence de l'infection.

Les personnes infectées peuvent développer la maladie à tout moment. Le risque est le plus fort peu après une autre infection puis diminue régulièrement à mesure que le temps passe. Divers stress physiques ou émotionnels peuvent déclencher l'évolution de l'infection vers la maladie. L'un des plus importants facteurs de déclenchement est l'affaiblissement de la résistance immunitaire, en

particulier par le VIH. La maladie atteint en particulier les poumons, mais peut toucher la plupart des tissus et des organes.

5. Evolution de la tuberculose en l'absence de traitement :

Au bout de cinq (5) ans et en l'absence de traitement, 50 % des sujets atteints meurent, 25 % guérissent (auto-guérison à cause d'un système immunitaire fort) et 25 % présentent une tuberculose chronique contagieuse.

6. Epidémiologie de la tuberculose : [31, 37, 38]

6.1. Dans le monde :

Un tiers de la population mondiale (1,7 milliards) est infecté par le bacille tuberculeux. On estime à 8,4 millions de nouveaux cas de tuberculose en 1999, en augmentation depuis les 8 millions de 1997. Cela est dû principalement à une forte augmentation de l'incidence de 20 % dans les pays africains les plus affectés par l'épidémie de VIH/SIDA.

Dans les pays industrialisés, les personnes à risque de développer une tuberculose sont les personnes infectées par le VIH, les personnes en situation de précarité, les toxicomanes, les locataires de certaines collectivités (milieu carcéral en particulier).

Aux Etats-Unis le nombre de malades était passé de 26 673 en 1992 à 6337 en 2000, soit une diminution de 39 % ; mais le CDC d'Atlanta rapporte que 50 % des cas sont actuellement diagnostiqués.

En France entre 1997 et 1999, environ 7000 cas de tuberculose ont été déclarés chaque année, avec 700 décès.

Si les tendances actuelles persistent, il y aura 10,2 millions de nouveau cas de tuberculose en 2006 et l'Afrique aura plus de cas que n'importe quelle autre région de l'OMS.

Le nombre de pays qui appliquent la stratégie DOTS (au moins partiellement) a augmenté de 9 en 1999.

Environ un quart (24 %) des nouveaux cas frottis positif ont été déclarés utilisant la stratégie DOTS en 1999, contre 22 % en 1998 ; ceci est en accord avec l'augmentation de 120 000 cas chaque année depuis 1994.

Les pays où le fardeau de la tuberculose est le plus lourd ont obtenu 82 % de taux de guérison pour les patients soignés sous DOTS. Cela signifie que 19 % des cas estimés ont été guéris.

Si cette tendance se maintient, l'objectif de détecter 70 % de cas grâce à la stratégie DOTS ne sera pas atteint avant 2013 ; pour atteindre l'objectif en 2005, les programmes DOTS devront amener collectivement sous traitement au moins 300 000 cas frottis positif additionnels chaque année.

Presque tous les progrès dans l'expansion de DOTS, si on en juge par les notifications de cas de frottis positifs, ont été faits dans seulement 5 pays ; 65 % de ces cas additionnels ont été trouvés dans seulement deux (2) pays, l'Inde et l'Afrique du Sud.

Les taux de guérison de nouveaux patients à frottis positifs sont restés élevés sous DOTS, et ont dépassé les 80 % dans les plus récentes cohortes (1998).

En 1999, le Pérou et le Vietnam étaient encore les seuls, parmi les 22 pays entrant dans la catégorie des pays à fardeau tuberculose élevé, qui ont réussi à atteindre les objectifs de l'OMS : 70 % de cas détectés et 85 % de taux de guérison. Cependant plusieurs pays sont en passe d'atteindre ces objectifs.

6.2. En Afrique :

L'Afrique subsaharienne et l'Asie sont les plus touchées avec une incidence et une prévalence plus fortes en Afrique. Les chiffres fournis par l'OMS et l'union internationale de lutte contre la tuberculose et les maladies respiratoires (IUCTMR) témoignent de la haute prévalence de la tuberculose en Afrique au Sud du Sahara :

- deux (2) millions de nouveaux cas par an sur les 8 millions déclarés dans le monde.
- 600 000 décès sur les 2,9 millions recensés dans le monde.

La probabilité de mourir de tuberculose est 5 fois plus élevée en Afrique qu'en Europe. Cette incidence est variable selon les pays.

Au Mozambique, le nombre total de tuberculeux déclarés était de 2255 en 1985, 13863 en 1988 et 15614 en 1993 soit une progression de 89 %.

Au Malawi, alors que le nombre total de cas était à plus de 5000 en 1985, il était presque à 9500 en 1989 soit une progression de 82 % en quatre ans.

En 2000, l'OMS estimait dans les 16 pays de l'Afrique de l'Ouest 527 098 cas de tuberculose toutes les formes confondues dont 241 822 cas de tuberculose pulmonaire à frottis positif. Les cas notifiés étaient de 92 191 dont 60730 contagieux.

6.3. Au Mali :

Au Mali en 1997, 12000 cas de tuberculose ont été estimés dont 4004 dépistés soit 30 %. Le nombre de cas accroît chaque année et seulement 40 % sont déclarés.

Le programme national de lutte contre la tuberculose estimait à 37 000 les nouveaux cas de tuberculose en 2003 soit 16 500 nouveaux cas à frottis positifs.

7. Diagnostic biologique de la tuberculose.

Les explorations diagnostiques se font en fonction du siège de BK traduisant les différentes formes cliniques.

7.1. Diagnostic bactériologique

7.1.1. Examen des frottis d'expectorations :

7.1.1.1. Recueil des prélèvements :^[31]

En cas de suspicion de tuberculose pulmonaire, le recueil des crachats se fait tôt le matin. Les chances de retrouver des BAAR dans les crachats sont plus grandes avec trois échantillons qu'avec deux (2) ou un (1).

La procédure de recueil des échantillons est la suivante :

- 1^{er} jour : échantillon N°1 : le malade fournit sous surveillance et sur place un échantillon lorsqu'il se présente au laboratoire, et on lui remet un crachoir pour l'échantillon du lendemain ;
- 2^e jour : le malade apporte l'échantillon N°2 au laboratoire et on lui remet un crachoir pour le troisième échantillon ;
- 3^e jour : le malade apporte l'échantillon N°3.

7.1.1.2. Examen microscopique des crachats.

7.1.1.2.1. Préparation de frottis pour l'examen direct.

a) L'étalement : se fait sur une lame microscopique neuve à l'aide d'une anse de platine préalablement flambée et refroidie par des mouvements de va et vient permettant de dissocier les éléments.

b). Le séchage : se fait à l'air libre pendant un laps de temps ou sur une plaque chauffante à température douce.

c). Fixation : consiste à recouvrir les lames avec de l'alcool sur le support chauffant. L'alcool s'évapore en quelques minutes.

d). La coloration par la méthode de Ziehl Nielsen :

Le frottis est recouvert de fuschine phéniquée, puis chauffé pour être coloré. Il est ensuite décoloré successivement par de l'acide sulfurique et de l'alcool. Tout le frottis devra être décoloré complètement puis recoloré avec du bleu de méthylène.

Ici le bacille est coloré en rouge par la fuschine et cette coloration résiste à l'acide et à l'alcool, d'où le nom de Bacille-Acido-Alcool-Resistant (BAAR).

Au microscope optique les bacilles tuberculeux apparaissent comme de fins bâtonnets rouges légèrement incurvés, plus ou moins granuleux, isolés par paire ou en amas, se détachant nettement du fond bleu de la préparation.

e). La méthode fluorescence :

Ici la fuschine est remplacée par l'auramine O, de sorte que, observés au microscope à fluorescence sous la lumière bleue ou rayonnement U.V, les BAAR apparaissent comme des bâtonnets jaune vert brillants sur fond sombre, c'est pourquoi les frottis colorés par l'auramine peuvent être examinés avec un objectif de faible grossissement (25).

La surface de chaque champ microscopique observé étant 16 fois plus grande qu'avec un objectif à immersion(100) ; l'examen microscopique est plus rapide, plus aisé et plus sensible.

Notation des résultats :

Le nombre de bacilles présents dans l'expectoration d'un patient est en relation directe avec son degré de contagiosité. Il est donc important de noter le nombre de bacilles observés sur chaque frottis.

Méthode standard de notation des résultats de l'examen direct :

Tableau II : Résultats de l'examen direct d'expectoration

Nombre de BAAR observé sur un frottis	Notation de résultat
Aucun BAAR pour 100 champs	0
1-9 BAAR pour 100 champs	rare
10-99 BAAR pour 100 champs	+ (1+)
1-10 BAAR par champ	++ (2+)
Plus de 10 BAAR par champ	+++ (3+)

Sensibilité de l'examen microscopique des frottis :

L'examen microscopique n'est pas très sensible, puisqu'il faut 5000 à 10000 bacilles par millilitre (ml) de crachats pour que l'on puisse voir au moins un BAAR sur un frottis avec une probabilité supérieur à 95 %.

L'examen de plusieurs échantillons améliore la sensibilité de la technique.

En cas d'infection par le VIH, le taux de positivité des frottis dépend du degré de la déficience immunitaire.

7.1.2. Diagnostic à partir de la culture :

La culture des produits pathologiques (crachats, liquide pleural, liquide d'ascite etc....) est beaucoup plus sensible ; permet l'identification de la mycobactérie en cause ainsi que la mesure de sa sensibilité aux antibiotiques.

Le milieu utilisé est celui de Lowenstein Jensen en raison de sa grande sensibilité. Lors de la primo-culture, les colonies de *Mycobacterium tuberculosis* s'y développent de 21 à 28 jours.

Dès l'apparition des colonies constituées après vérification microscopique de BAAR, les cultures sont déclarées positives.

D'autres milieux de cultures peuvent être utilisés ; mais beaucoup plus coûteux :

- ◆ le milieu de gélose (milieu de Middle brook)
- ◆ le milieu liquide sur lequel les bacilles sont détectés en 8 à 14 jours.

8. Test tuberculinique :

Il consiste en l'injection intradermique de 0.10 ml de tuberculine purifiée à la face antérieure de l'avant bras. On utilise généralement la tuberculine lyophilisée de l'Institut Pasteur (tuberculine IP48, intradermo-réaction à 104).

Ailleurs, on utilise souvent la tuberculine RT23 additionnée de Tween 80 ; 2 unités, conseillée par l'OMS et dont l'action est voisine.

La réaction est positive s'il existe au 3^e jour une induration palpable au point d'inoculation.

L'interprétation exige une grande prudence pour éviter les erreurs par excès ou par défaut.

Le tableau suivant nous donne les résultats attendus.

Tableau III : Notation des résultats de l'I DR

Résultats	Interprétation
Anergie	Absence d'induration palpable
Négative	Diamètre transversal de l'induration inférieur à 6 mm
Positive	Diamètre transversal de l'induration supérieur à 6 mm
Phlyctenulaire	Diamètre transversal de l'induration supérieur à 15 mm.

III. Co-infection tuberculose/VIH: [2, 7, 9, 19, 30, 31, 34, 37, 44]

1. Données de base sur la co-infection TB/VIH :

Le VIH et la tuberculose qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière. Le VIH affaiblit le système immunitaire. Une personne positive pour le VIH qui, infectée par le bacille a beaucoup plus de risques de contracter la tuberculose qu'une personne infectée par le bacille mais qui est négative pour le VIH. La tuberculose est une cause majeure de décès de tous les sujets VIH-positifs. Elle est responsable de 13 % environ des décès par SIDA dans le monde.

En Afrique, le VIH est le principal déterminant de la hausse de l'incidence de la tuberculose dans les dix dernières années.

2. Epidémiologie de la co-infection tuberculose/VIH :

2.1 Dans le monde

L'épidémie de VIH explique en partie la recrudescence de TB dans le monde.

Depuis le début de l'épidémie plus de 20 millions de personnes sont mortes du SIDA.

En fin de 2000, 36 millions de personnes dans le monde avaient le VIH/SIDA, plus du chiffre prédit par l'OMS en 1991.

Plus de cinq (5) millions de personnes ont été infectées par le VIH dans la seule année 2000.

En 2001 toujours au niveau mondial on estimait qu'un tiers des 36 millions de personnes vivant avec le VIH avaient une co-infection par le bacille de la tuberculose ; 70 % de ces personnes co-infectées vivent en Afrique subsaharienne.

Les pays ayant les plus fortes incidences de VIH ont aussi les plus fortes incidences d'infection tuberculeuse par 100 000 habitants :

Cambodge : 540

Kenya : 413

Afrique du Sud : 492

Le VIH fait des ravages en Afrique sub-saharienne où le fardeau de la tuberculose est lourd et les ressources en santé sont rares.

Donc, l'une des priorités des programmes VIH/SIDA doit être la prévention et la prise en charge de la tuberculose.

2.2 En Afrique :

Avec un taux de séroprévalence du VIH dans la population générale estimée à 12%, la Côte d'Ivoire apparaît comme le pays le plus touché par l'épidémie VIH en Afrique de l'Ouest. La répartition selon le taux de séroprévalence du VIH chez les tuberculeux contagieux,

Gambie, Sénégal : 8 et 10 %

Mali, Niger, Bénin, Conakry : 11 et 20 % ;

Togo, Burkina, Côte d'Ivoire : supérieur à 20 %

2.3 Au Mali :

Peu de données existent sur la co-infection TB/VIH. En 2000 Sissouma trouve 14,03 %. Par contre la prévalence de la co-infection à Bamako était de 10,6 % (enquête réalisée en 2001 par l'INRSP). Au CSRéf de la commune V, 14,88 % en 2003.

3. Formes cliniques particulières :

L'épidémie de l'infection par le VIH a accru le poids de la tuberculose, notamment dans les populations où la prévalence de cette dernière est forte chez les jeunes adultes.

3.1. Mode d'évolution de la co-infection :

A mesure que l'infection par le VIH progresse, le nombre et le fonctionnement des lymphocytes TCD4+ déclinent et le système immunitaire est moins apte à enrayer la multiplication et l'extension locale de *Mycobacterium tuberculosis*.

Les formes disséminées et extra pulmonaires de la maladie sont plus courantes.

3.1.1. Tuberculose pulmonaire :

C'est la forme la plus courante de tuberculose. Ses manifestations dépendront du degré de l'immunodépression. Le tableau suivant montre comment l'aspect clinique, les résultats des frottis d'expectoration et la radiographie thoracique varient souvent en fonction du stade, précoce ou tardif, de l'infection par le VIH.

Tableau IV : Variations de la tuberculose pulmonaire en fonction du stade de l'infection par le VIH. [31]

Caractéristiques de la TB pulmonaire	Stade de l'infection par le VIH	
	Précoce	Tardif
Aspect clinique	Ressemble souvent à une TB pulmonaire post primaire	Ressemble souvent à une TB pulmonaire primaire
Résultats du frottis d'expectoration	Souvent positif	Souvent négatif
Radiographie thoracique	Souvent des cavités	Souvent des infiltrations sans cavités

3.1.2. Tuberculose extra pulmonaire:

Les formes les plus courantes sont les suivantes : lymphadénite (TB ganglionnaire), épanchement pleural, péricardite, TB miliaire et méningée.

3.2. Interaction infection VIH et infection tuberculeuse

a) infection par le VIH et risques de tuberculose :

Le VIH accroît la sensibilité d'un sujet à l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* chez une personne déjà infectée par *Mycobacterium tuberculosis*, le VIH est un facteur puissant d'évolution de l'infection vers la maladie.

L'augmentation parallèle de la prévalence de la tuberculose et l'infection par le VIH a été notée dès 1986 dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement. Actuellement la tuberculose est l'infection la plus fréquente associée au SIDA et constitue depuis 1993 un critère clinique entrant dans la définition du SIDA.

L'importance de l'interaction entre l'infection par le VIH et l'infection tuberculeuse a été révélée par l'incidence élevée de la maladie tuberculeuse chez les sidéens. Dans certains groupes de malades atteints de SIDA, l'incidence de la maladie tuberculeuse a été estimée égale à la prévalence de l'infection tuberculeuse.

Une explication importante de cette constatation est que l'on doit s'attendre à une augmentation considérable de l'incidence de la tuberculose.

Pour un individu contaminé par *Mycobacterium tuberculosis*, le risque de développer la TB au cours de sa vie est en fonction de son statut par rapport au VIH :

Tableau V : Statut par rapport au VIH [44]

Statut par rapport au VIH	Risque de développer la TB au cours de la vie
Négatif	5 à 10 %
Positif	50 %

Ainsi le VIH est le facteur le plus puissant d'augmentation du risque de tuberculose que l'on connaisse.

b) Conséquence de la co-infection : Un sujet infecté par le VIH a dix fois plus de risque de développer la tuberculose au cours de la vie, comparé à celui qui n'est pas atteint par le VIH. Les notifications de cas de tuberculose ont augmenté dans certaines parties de l'Afrique sub-saharienne ; le nombre de cas notifiés a triplé au cours de la dernière décennie. La séroprévalence du VIH est de 70 % chez les sujets atteints de tuberculose.

En Afrique sub-saharienne un tiers ou plus des sujets infectés par le VIH sont susceptibles de développer une tuberculose. Le taux élevé du nombre de sujets porteurs de l'infection mixte, risque d'augmenter très fortement les cas de tuberculose évolutive ; ce qui risque de poser de sérieux problèmes tant diagnostiques que thérapeutiques aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose dans les pays touchés par l'une ou l'autre infection.

IV. Aspects thérapeutiques: [8, 10, 13, 15, 16, 18, 24, 31, 32, 37, 45, 46]

1. Traitement Antiretroviral et antituberculeux

1.1. Objectifs :

Un traitement antiretroviral chez les sujets VIH positifs doit rendre leur charge virale indétectable, c'est à dire la rendre la plus basse possible. Cette action aboutit à la restauration immunitaire traduite par l'augmentation du nombre des lymphocytes TCD4+ et la reprise des fonctions de ces derniers.

Il s'en suit les conséquences cliniques suivantes : l'amélioration de la qualité de vie, l'accroissement de la durée de survie, la diminution du nombre d'hospitalisation et de décès des patients du fait de la réduction significative de la fréquence des infections opportunistes.

1.2. Molécules antiretrovirales :

Tableau VI : Inhibiteurs de la Transcriptase Inverse du VIH ou INTI [32]

Molécules	Spécialités	Présentations
<i>Zidovudine</i>	Retrovir cp	60 cp 300 mg, 400 mg, 100 mg
<i>Lamivudine</i>	Epivir	30 cp 300 mg ; 60 cp 150 mg
<i>Emtricitabine</i>	Emtriva	200 mg 60 cp 150 mg, 100 mg, 50 mg 25 mg
<i>Didanosine ou DDI</i>	VIDEX	30 gél 400 mg, 250 mg, 200 mg, 125 mg
<i>Zalcitabine ou DDC</i>	HIVID	90 cp 0.750 mg ; 90 cp 0.375 mg
<i>Stavudine ou D4T</i>	ZERIT	56 gél 40 mg, 30 mg, 20 mg, 15 mg
<i>Abacavir</i>	ZIAGEN	60 cp 300 mg
<i>Tenofovir dosoproxil</i>	VIREAD	30 cp 245 mg

Propriétés

- analogue nucléosidique, inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH, virus-statique sur les rétrovirus humains. L'AZT réduit la mortalité due au VIH et la fréquence et la gravité des infections opportunistes, en association avec d'autres antiviraux.
- Résorption digestive à 65 %, fixation à 35 % aux protéines plasmatiques, assez bonne diffusion dans le LCR, glycuco-conjugaison hépatique, demi-vie de 1 heure, élimination urinaire.

Tableau VII : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse du VIH ou INNTI [32]

Molécules	Spécialités	Présentations
<i>Efavirenz</i>	SUSTIVA	30 cp 600 mg, 90 gél 200 mg, 30 gél 100 mg, 50 mg
<i>Névirapine</i>	VIRAMUNE	60 cp 200 mg

Propriétés

- Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH-1 (INNTI), inactif sur le VIH-2 et les autres rétrovirus, agissant directement sans être phosphorylé (contrairement aux analogues nucléosidiques anti-rétroviraux) ce qui lui permet de rester actif sur des souches de VIH-1 multi-résistantes à ceux-ci ou aux antiprotéases, mais devant toujours être utilisé au sein d'une multithérapie puissante pour éviter l'émergence rapide de résistances (les résistances sont croisées entre les différents INNTI : névirapine, éfavirenz, delavirdine)
- Résorption digestive rapide, très forte fixation aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique intense surtout par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6 du cytochrome P450, élimination urinaire sous forme de métabolites glycuconjugués, demi-vie terminale de 40 à 55 heures, passage transplacentaire et dans le lait maternel

Tableau VIII : Inhibiteurs de la protéase du VIH ou Antiprotéases [32]

Molécules	Specialités	Présentations
<i>Nelfinavir</i>	VIRACEPT	300 cp 250 mg
<i>Indinavir</i>	CRIXIVAN	180 gél 400 mg, 100 mg
<i>Ritonavir</i>	NORVIR	336 capsules 100 mg
<i>Ritonavir + lopinavir</i>	KALETRA capsule	180 cap (133.3 mg de lopinavir + 33.3 mg de Ritonavir)
<i>Saquinavir</i>	INVIRASE	270 gél 200 mg
<i>Amprénavir</i>	AGENERASE	240 cap molles 150 mg 480 cap molles 50 mg
<i>Atazanavir</i>	REYATAZ	60 gél 150 mg, 200 mg

Propriétés

- Inhibiteur de la protéase du VIH (enzyme qui clive les précurseurs viraux protéiniques), relativement bien toléré (inhibiteurs de la protéase le plus utilisé), mais ayant de nombreuses interactions (contre-indiqué avec la rifampicine en particulier, pouvant être associé à la rifabutine mais en diminuant de 50 % la posologie de celle-ci)

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

- Efficacité (diminution de charge virale) : diminution de 2,15 log avec AZT/3TC (il existe des résistances croisées entre les antiprotéases dans 70 à 90 % des cas)
- Biodisponibilité correct (2 à 3 fois meilleurs avec les aliments), très bonne fixation aux protéines plasmatiques, métabolisation hépatique par le cytochrome P450 dont l'iso-enzyme CYP3A, élimination essentiellement fécale

Les Associations de classes en molécule fixe :

- (Lamuidine 150 mg + Stavudine 30 mg + Névirapine 200 mg) :

Triomune 30 comprimés boîte/60

- (Lamuidine 150 mg + Stavudine 40 mg + Névirapine 200 mg) :

Triomune 40 comprimés boîte/60

1.2.1. Présentation des molécules antiretrovirales [45]



C.I.S.I.H. PITIE SALPETRIERE
vices des MALADIES INFECTIEUSES et TROPICALES (F. BRICAIRE) et de PHARMACIE (A. THUILLI

MOLECULES	PRESENTATIONS	POSOLOGIES USUELLES
RETROVIR® 250 mg (AZT) 300 mg		250 mg x 2 / j 300 mg x 2 / j
VIDEX® 250 mg (DDI) 400 mg		250 mg / j < 60 kg 400 mg / j > 60 kg
HIVID®(DDC)0.75 mg EPIVIR® 150 mg (3TC)		0.75 mg x 3 / j 150 mg x 2 / j
ZERIT® 30 mg (D4T) 40 mg		30 mg x 2 / j 40 mg x 2 / j
COMBIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg)		1 cp x 2 / j
ZIAGEN® 300 mg (ABACAVIR)		300 mg x 2 / j
TRIZIVIR® (AZT 300 mg + 3TC 150 mg + ZIAGEN 300 mg)		1 cp x 2 / j
VIRAMUNE® 200 mg (NEVIRAPINE)		1 cp / j pendant 15 j puis 1 cp x 2 / j
SUSTIVA® 200 mg (EFAVIRENZ)		600 mg / j le soir au coucher
NORVIR® 100 mg (RITONAVIR)		600 mg x 2 / j ou en booster pharmacologique à (en doses progressives au début) 100 mg x 2 / j
CRIXIVAN® 400 mg (INDINAVIR)		800 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 IDV 400 mg x 2
VIRACEPT® 250 mg (NELFINAVIR)		750 mg x 3 / j ou 1250 mg x 2 / j
INVIRASE® 200 mg (SAQUINAVIR)		600 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 SAQUI 800 mg x 2
FORTOVASE® 200 mg SAQUI (EOF)		1200 mg x 3 / j RITO 100 mg x 2 EOF 800 mg x 2
AGENERASE® 150 mg (AMPRENAVIR)		1200 mg x 2 / j RITO 100 mg x 2 AMP 600 mg x 2
KALETRA® (LOPINAVIR 133.3 mg + RITONAVIR 33.3 mg)		3 gel x 2 / j
HYDREA® 500 mg		500 mg x 2 / j

Document à usage interne du service
Septembre 2001 C. KATLAMA H. AIT MOHAND M. H. FIEVET G. LECSO
© sous réserve de dosages pharmacologiques

Figure 1 : les molécules antiretrovirales

1.2.2 Posologie des antiretroviraux :

Tableau IX: Posologie des antiretroviraux utilisés chez l'adulte et l'enfant : les INRT [8]

AZT	<i>gél 100 et 250 mg</i>	Adolescents et adultes
Zidovudine	<i>Comprimés 300 mg</i>	300 mg x 2
DDI	<i>Cp : 25, 50, 100,</i>	Adolescent et adulte
Didanosine	150 et 200 mg A JEUN +++	> 60 kg : 200 mg x 2 ou 400 mg x1/ j < 60 kg: 125 mg x 2/ j
3TC	<i>Comprimés</i>	Adolescent et adultes :
Lamuvudine	150 mg	< 50 kg : 2 mg / kg x 2 > 50 kg : 150 mg x 2 Possibilité en 1 prise de 300 mg x 1 / jour
D4T	<i>Gélules :</i>	Adolescent et adulte :
Stavudine	15, 20, 30 et 40 mg	< 60 kg : 30 mg x 2 > 60 kg : 40 mg x 2
ABC	<i>Comprimés:</i>	> 12 ans et adulte :
Abacavir	300 mg	300 mg x 2
Duovir		1cp x 2 / jour
(Zidovudine 300 mg + Lamivudine 150 mg)		
(Zidovudine + Lamivudine + Abacavir)		1cp x 2 / jour
DDC	<i>Comprimés</i>	Adolescents et adultes
Zalcitabine	0.375 – 0.750 mg	0.750 mg x 3

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

Tableau X : Posologie des antiretroviraux utilisés chez l'adulte et l'enfant : les INNTI [8,32]

NVP	<i>Comprimés :</i>	Adolescent et adulte :
Névirapine	200 mg	14 jours : 200 mg x 1 Puis : 200 mg x 2
EFV	<i>Gélules :</i>	Adolescent et adulte :
Efavirenz	50, 100 et 200 mg <i>Comprimé 600 mg</i>	600 mg x 1 Le soir au coucher

Tableau XI : Posologie des antiretroviraux utilisés chez l'adulte et l'enfant : les IP [32]

IDV	<i>Gélules : 200 et 400mg</i>	Adulte :
Indinavir	A jeun Hyperhydratation Booster par Ritonavir	800 mg x 3 (IDV 400 mg + RTV 100 mg) x 2 Indépendant des repas
NFV	<i>Comprimés : 250 mg</i>	adulte :
Nelfinavir	Pendant le repas	1250 mg x 2
Lopimune	<i>Gélules :</i>	Adulte
Lopinavir+ Ritonavir	L 133.3 mg +R 33.3 mg	3 gélules à 133/33 mg x 3/j
Triomune 30 ou 40 mg (Lamuidine150 mg + Stavudine 30 ou 40 mg+ Névirapine 200 mg)	<i>Cp</i>	Adolescent et adulte < 60Kg :(3TC 150 mg + D4T 30 mg + NVP 200 mg) x 2/jour >60Kg: (3TC 150 mg+ D4T 40 mg + NVP200 mg) x 2/jour

1.2.3 Les effets secondaires des ARV

Tableau XII : Effets secondaires des ARV [15, 16]

Effets indésirables	Médicaments en cause
-Myélotoxicité	-AZT, 3TC, IDV
-Intolérance cutanée	-ABC, NVP, EFV, IDV, APV
-Neuropathie périphérique	-DDI, DDC, D4T
-Intolérance digestive	-AZT, DDI Tous les IP
-Atteinte hépatique	-Tous les IP et les INNTI
- Lithiase rénale	-IDV
-Pancréatite	-DDI, DDC, D4T, 3TC
-Troubles neurosensoriels	-EFV
-Trouble du métabolisme lipide	- Tous les IP et les INTI
-Trouble du métabolisme glucidique	-Tous les IP
-Lipodystrophie	-Tous les IP et tous les INTI
-Cytopathie mitochondriale	-D4T et tous les INTI
-Effets tératogènes	-EFV, D4T + DDI

1.2.4 Les interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions sont possibles et s'expriment par la perte ou l'amplification d'une activité thérapeutique ou d'effet indésirable. Les interactions peuvent exister entre les associations d'ARV ou entre les ARV et d'autres médicaments. Il faudra être vigilant dans le choix des associations ARV et lors de chaque prescription s'y ajoutant. Ainsi certaines associations seront déconseillées ou interdites

Les associations ARV-ARV non recommandées sont :

- AZT + D4T : effet antagoniste ;
- DDI + D4T : toxicité majorée
- DDC + 3TC : effet antagoniste ;
- DDC + d4T : toxicité majorée
- DDC + DDI : toxicité majorée

Les associations ARV- Autres médicaments non recommandées

- NVP + Kétoconazole : baisse de la concentration de Kétoconazole de 63 %
- IP ou NNUC + Rifampicine : inefficacité des ARV par baisse de leur concentration
- IP ou EFV + Triazolam (NOCTRAN): risque de sédation prolongée et de dépression respiratoire

1.2.5. Indications :

- chez le patient symptomatique le traitement est indiqué dans tous les cas.
- Chez le patient asymptomatique, la charge virale et le taux de CD4 sont déterminants, on peut envisager de différer le traitement chez les patients ayant de manière stable entre 350 et 500 lymphocytes CD4/mm³ et une charge virale faible (< 1000 copies/ml) sous réserve d'une surveillance trimestrielle.
- Lorsque le taux de CD4 < 350/mm³, quelle que soit la charge virale le traitement est indiqué.
- Lorsque le taux de CD4 > 500/mm³ et charge virale > 30000-50000 copies/ml, la surveillance doit être rapprochée.

L'introduction d'un traitement antirétroviral est loin d'être une urgence. Il faut toujours laisser du temps à la discussion avec le patient, ce qui permet d'individualiser le traitement en tenant compte d'autres paramètres que la charge virale et le taux de lymphocytes et notamment du mode de vie du patient.

A titre prophylactique le traitement est indiqué en cas d'accident d'exposition au sang ; chez la femme enceinte séropositive et chez le nouveau-né de mère séropositive.

1.2.5.1. Bilan pré thérapeutique :

Sérologie VIH confirmée et documentée ; glycémie, créatinémie, transaminases, numération formules sanguines avec plaquettes, taux de CD4, charge virale, radiographie du thorax de face, groupe sanguin.

1.2.5.2. Schémas thérapeutiques :

1.2.5.2.1. Schémas de première ligne pour le VIH-1

Il associe deux Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI) et un Inhibiteur Non Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INNTI).

Le régime préférentiel en première intention, devant couvrir les besoins en traitement de 80 % des malades nouvellement inclus, est le suivant :

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles :

- **Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**
- **Zidovudine (ZDV) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)**
- **Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)**

Ils seront utilisés en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs molécules du schéma de première ligne. La molécule incriminée sera ainsi remplacée selon les modalités suivantes, en tenant compte de la sévérité de l'effet secondaire :

- En cas de toxicité hépatique ou dermatologique imputable à la névirapine, cette molécule est remplacée par l'Éfavirenz.
- En cas de neuropathie imputable à la Stavudine, cette molécule est remplacée par de la zidovudine.
- En cas d'anémie imputable à la zidovudine, cette molécule est remplacée par la Stavudine.
- En cas de troubles neurologiques imputables à l'Éfavirenz, cette molécule est remplacée par la névirapine.

1.3. Traitement antirétroviral et tuberculose :

Si le patient est sous traitement antirétroviral ou doit commencer les antituberculeux contenant la rifampicine, le même schéma peut être prescrit, mais il faut prendre en compte le nombre de CD4 et l'état clinique du patient, accroître les doses d'Éfavirenz à 800 mg en une prise au lieu de 600 mg. La

névirapine n'est pas recommandée en raison de son hépatotoxicité additive à celle des antituberculeux.

1.3.1. Objectifs :

- Guérir les malades ;
- Eviter qu'ils ne meurent de la tuberculose ou de ses effets tardifs ;
- Eviter les rechutes ;
- Diminuer la transmission de la tuberculose à d'autres personnes.

Il est essentiel d'atteindre ces objectifs tout en évitant la sélection de bacilles résistants chez les patients contagieux.

1.3.2. Moyens :

Les moyens utilisés sont les drogues antituberculeuses et antiretrovirales.

1.3.2.1. Les molécules antituberculeuses de première ligne :

- Isoniazide ;
- Rifampicine ;
- Pyrazinamide
- Ethambutol ;
- Streptomycine ;
- La thiocetazone.

Les antituberculeux essentiels ont trois propriétés essentielles :

Etre bactéricide, stérilisant et capable de prévenir l'apparition des résistances. Ils possèdent des caractéristiques à des degrés divers.

L'isoniazide et la rifampicine sont les bactéricides les plus puissants et ils sont actifs contre toutes les populations de bacilles tuberculeux.

Le Pyrazinamide est actif en milieu acide, contre les bacilles situés à l'intérieur des macrophages. La streptomycine est active de son côté contre les bacilles se multipliant rapidement dans le milieu extracellulaire.

L'Ethambutol et la thiocetazone sont des bactériostatiques utilisés en association avec des bactéricides plus puissants pour éviter l'apparition de bacilles résistants.

D'autres médicaments utilisés, identifiés comme antituberculeux mineurs sont :

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

L'éthionamide, la kanamycine, la cyclosporine, la capréomycine, les quinolones et l'acide para-amino-salicylique retiré aujourd'hui du marché.

1.3.2.2. Présentation des médicaments de première ligne :

Tableau XIII : Isoniazide : code = H. [31]

DCI	Isoniazide
Nom de spécialité	Rimifon
Famille	Pyridine
Présentation orale	Cp : 50 mg, 100 mg
Présentation parentérale	IM, IV : 500 mg
Posologie	5 mg/kg/jour
Mode d'action	Bactéricide, actif sur le BK intracellulaire
Bio transformation	Acétylation hépatique non inductible
Pic de transformation	2h
Demi-vie plasmatique	80 mn (acétyleurs rapides) 180 mn (acétyleurs lents)
Liaison aux protéines	0
Excrétion	Urinaire en partie sous forme active, biliaire inactivée
Diffusion	Plasma et tissus (LCR, placenta, lait)
Spectre d'activité	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. avium</i>
Contre indication	Insuffisance hépatique sévère, début de grossesse, allergie

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

Tableau XIV : Rifampicine : code = R. [31]

DCI	Rifampicine
Spécialité	Rifadine, Rimactan
Famille	Rifamycine
Présentation orale	Gel 300 mg, sirop 100 mg
Posologie	10-20 mg/kg/jour
Mode d'action	Bactéricide
Bio transformation	Desacetylation hépatique (reste active)
Pic de concentration	2-3 h
Demi-vie plasmatique	2 h
Liaison aux protéines	75-80 %
Excrétion	Biliaire
Diffusion	Bonne pénétration
Spectre d'activité	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. leprae</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i>
Contre indication	Insuffisance hépatique, ictère franc, porphyries

Tableau XV: Pyrazinamide : code = Z. [31]

DCI	Pyrazinamide
Spécialité	Pyrilène, Tebrazide
Famille	Pyrazine
Présentation orale	Cp 500 mg
Posologie	25-35 mg/kg/jour
Mode d'action	Bactéricide sur le BK intracellulaire uniquement surtout en milieu acide
Bio transformation	En acide pyrazoïde et hydroxypyrazoïde
Pic de concentration	2h
Demi-vie plasmatique	6h
Excrétion	Urinaire
Diffusion	Intracellulaire
Spectre d'action	BK
Contre indication	Insuffisance hépatique, rénale, porphyries, hyper uricémie, grossesse et allaitement

Tableau XVI : Ethambutol : code = E. [31]

DCI	Ethambutol
Spécialité	Dexambutol, Myambutol
Famille	Ethylenediamine
Présentation orale	Cp : 250 mg, 400 mg, 500 mg
Présentation parentérale	Perfusion : 500 mg
Dose	20 à 30 mg/kg
Mode d'action	Bactériostatique, actif sur le BK intra et extracellulaire
Bio transformation	Hépatique, 20 % métabolisé par l'alcool déshydrogénase
Pic de concentration	2 à 4 h
Demi-vie plasmatique	6h
Liaison aux protéines	25 %
Diffusion	Plasma et tissus
Excrétion	Rénale sous forme inchangée
Spectre d'action	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Contre indication	Insuffisance rénale, allergie,

Tableau XVII : Streptomycine : [32]

DCI	Streptomycine
Spécialité	Streptomycine diamant
Famille	Aminoside
Présentation parentérale	1 g
Posologie	1 g/jour en IM
Mode d'action	Bactéricide
Bio transformation	Pas de métabolisme
Pic de concentration	1h
Demi-vie plasmatique	2 à 5h
Liaison aux protéines	35 %
Diffusion	Plasma, poumon, rein, bile, placenta
Excrétion	Urinaire sous forme active
Spectre d'action	<i>M. tuberculosis</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
Contre indications	Allergie, grossesse, myasthénie

1.3.2.3. Effets secondaires des antituberculeux

Tableau XVIII : Effets secondaires des antituberculeux. [31]

Médicaments	Effets secondaires
Isoniazide	- Neuropathie périphérique par carence en vitamine B6 - Hépatite surtout en association avec RH
Rifampicine	- Digestifs : anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales - Hépatite - Diminution de l'effet des contraceptifs oraux
Pyrazinamide	- Douleurs articulaires par hyper uricémie - Hépatite
Streptomycine	- Lésion du VIIIème nerf crânien fonction auditive et/ou vestibulaire (y compris pour le fœtus) - Lésion rénale
Ethambutol	- Névrites optiques, arthralgies

1.3.2.4. Précautions d'emplois des antituberculeux

TABLEAU XIX : Précautions d'emplois des antituberculeux. [32]

Médicaments	Précautions d'emploi
Isoniazide	Bilan hépatique avant traitement, hebdomadaire pendant un mois puis mensuel Arrêt du traitement en cas d'élévation des transaminases Réduire la dose en cas d'insuffisance rénale
Rifampicine	Surveiller : NFS, bilan hépatique et rénale au 8 ^e jour, à la fin du 1 ^{er} mois puis tous les 2 mois Réduire la posologie en cas d'insuffisance hépatique Espacer les prises en cas d'insuffisance rénale et vérifier la rifampicinémie à j2 et j3
Pyrazinamide	Bilan hépatique, rénale et dosage de l'uricémie avant traitement par la suite, bilan hépatique régulier
Streptomycine	Surveiller les fonctions rénales et cochléovestibulaire, et utiliser seulement en cas d'indication impérative chez les insuffisants rénaux
Ethambutol	Bilan rénal avant traitement Examen ophtalmologie, risque de névrite optique en cas de surdosage Risque d'hyper uricémie

1.3.3. Régimes thérapeutiques en cas de co-infection TB/VIH utilisé au Mali

Tableau XX: Régime thérapeutique de la tuberculose associée à l'infection VIH/SIDA. [13]

2RHZE/6EH Tuberculose associée au SIDA

Tableau XXI: Traitement antirétroviral en cas de co-infection tuberculose/VIH [24]

Situation	Recommandations
TB pulmonaire et numération des CD4 < 200 cellules/mm³ TB extra pulmonaire	Démarrer le traitement anti-TB. Mettre en route l'un des traitements suivants dès que le traitement anti-TB est toléré : <ul style="list-style-type: none">• ZDV/3TC/EFV• D4T/3TC/EFV• ZDV/3TC/ABC
TB pulmonaire et numération des CD4 200-350 cellules/mm³	Démarrer le traitement antituberculeux, après deux mois mettre en place l'un des traitements suivants : <ul style="list-style-type: none">• ZDV/3TC/EFV• ZDV/3TC/ABC• D4T/3TC/EFV
TB pulmonaire et numération des CD4 > 350 cellules /mm³	Traiter la tuberculose. Surveiller le nombre de CD4 si possible. Commencer le traitement antirétroviral en suivant le schéma de première ligne.

1.4. Suivi clinique et biologique du traitement :

Vu le coût des examens qui encadrent la prescription des antiretroviraux, il faut proposer aux patients, un paquet clinique et biologique minimal financièrement accessible. Ainsi à l'initiation du traitement (MO) :

- Un examen clinique complet doit être fait, pour mentionner l'existence ou non d'infections opportunistes, le poids corporel, le score de Karnofsky et la taille surtout pour les enfants.

- Le bilan complémentaire recommandé comporte une radiographie pulmonaire, le comptage des CD4 (exprimé en pourcentage chez l'enfant), l'hémogramme, les transaminasémies, la créatinémie, la glycémie et l'amylasémie si orientation clinique. La charge virale est utile mais chère et non indispensable.

- Un mois après le début du traitement (M1), puis trois mois après (M4), ensuite tous les trois mois le patient subira uniquement un examen clinique complet. Le bilan biologique systématique n'est pas jugé nécessaire à M4 mais pourrait être fait à la demande en fonction du contexte clinique.

- Dans le cas d'utilisation d'un schéma thérapeutique incluant la Zidovudine, et compte tenu de valeurs d'hémoglobine parfois limite dans la population malade la numération formule sanguine (NFS) peut être réalisée selon le calendrier suivant : SA2, SA6 M3.

A partir de ce niveau le rythme des examens est normalisé par rapport à d'autres schémas.

- Tous les six mois (M6, M12, M18) après l'initiation du traitement, le patient fera un bilan clinique complet et un bilan biologique comprenant le taux d'hémoglobine, la créatinémie, les transaminases, l'amylasémie et le comptage des CD4.

Si le nombre de CD4 obtenu à ces étapes est inférieur à celui obtenu au précédent comptage (par exemple : si le contrôle se fait à M6, le précédent comptage aura été fait à M0), on réalisera si possible une charge virale (sauf chez le sujet VIH-2) afin d'apprécier la réponse virologique au traitement.

Si le nombre de CD4 est identique à celui obtenu au comptage précédent ou supérieur à celui-ci, la charge virale ne sera pas réalisée

- A toutes les visites médicales effectuées par le patient, le prescripteur et le dispensateur doivent toujours et impérativement surveiller l'observance au traitement et de remplir avec rigueur les fiches de suivi.

On rappelle qu'une observance optimale est essentielle à l'efficacité traitement ARV.

- La question à l'adhésion et de l'observance au traitement revêt d'une importance capitale. Il faut la percevoir comme une responsabilité et non comme un phénomène relevant uniquement de la volonté des patients. Ainsi elle doit concerner à la fois :

Le patient lui-même qui doit être informé sur l'importance de l'observance (une observance de plus de 95 % = succès du traitement) et les effets indésirables.

Le médecin et l'ensemble de l'équipe médicale pour renforcer le message sur l'observance par des conseils, l'écoute et l'accompagnement constant.

- Le recours aux schémas simplifiés et plus maniables permettant la diminution du nombre de prises, de la fréquence des effets indésirables, la simplification des prises par rapport aux repas et la diminution des interactions médicamenteuses. Une fois le traitement antirétroviral institué, il est utile d'établir une surveillance régulière, d'abord chaque semaine pendant 8 semaines, chaque 15 jours après le début du traitement pendant 4 semaines puis chaque mois pour évaluer à la fois :

- L'observance du traitement en demandant au patient combien de fois il n'aurait pas pu prendre ses médicaments au cours de la dernière semaine voire sur le dernier mois.

- La tolérance, en interrogeant le patient quant aux effets secondaires imputables aux antirétroviraux (nausées, vomissements, diarrhée, crampes, rash, prurit, céphalées, cauchemars, vertiges et troubles de sommeil).

- L'efficacité du traitement sur les éléments cliniques (poids corporel, indice de Karnofsky, survenue d'infection opportunistes classant SIDA ou décès) et sur le taux de CD4.

1.5. Principale raison de changement du traitement antirétroviral

Toxicité ou intolérance malgré l'efficacité :

En maintenant les posologies initiales des autres molécules de l'association, on remplace le médicament fortement mis en cause par un autre mieux toléré. Sinon, une nouvelle association peut être mise en place.

1.5.1. Mauvaise adhésion/observance :

Une telle situation impose la réévaluation de la situation et une rediscussion centrée sur l'importance de l'observance avec le patient par rapport à son mode de vie, ses habitudes alimentaires, ses voyages, ses activités et son entourage familial, scolaire ou professionnel. L'usage des schémas en une ou deux prises peut aider à améliorer l'observance.

1.5.2. Réponse non optimale (échec) avec une charge virale devenue basse puis augmentant progressivement :

Il faut d'abord analyser les conditions d'observance et éviter de modifier le traitement si : CV < 4 log, CD4 augmentés et absence de manifestations cliniques. Mais si l'échec est confirmé et s'il ne relève pas de l'inobservance du patient, il faut réajuster le traitement en optant pour une nouvelle combinaison.

1.6. Elévation des transaminases Uricémie, Arthralgie et Crise de goutte au cours du traitement antituberculeux :

Vérifier la posologie des médicaments rapportée au poids, notamment celle du pyrazinamide.

1.6.1. Elévation des transaminases :

Une élévation du taux des transaminases supérieur à 6 fois la normale impose l'arrêt immédiat des deux médicaments les plus suspects, à savoir l'isoniazide et le pyrazinamide.

On conserve alors rifampicine et éthambutol jusqu'à normalisation des transaminases.

Cette thérapie n'expose pas au risque de sélection de mutants résistants en raison de la rareté de la résistance primaire à chacun de ces deux antibiotiques. Après normalisation des transaminases l'isoniazide peut être repris à une posologie plus faible (ex : 3mg/kg) avec une surveillance hépatique rapprochée (2 fois par semaine)

Si une réintroduction secondaire du pyrazinamide est tentée, elle doit l'être à posologie réduite (15 à 20 mg/kg), en milieu hospitalier et sous surveillance stricte pluri hebdomadaire du bilan hépatique

Si réintroduction du pyrazinamide entraîne une élévation des transaminases, il doit être immédiatement arrêté et définitivement écarté

L'absence de pyrazinamide dans l'association antibiotique impose alors de prolonger la durée totale du traitement jusqu'à 9 mois (dont 2 mois de trithérapie initiale)

1.6.2. Elévation de l'uricémie, arthralgie et crise de goutte :

Au cours du traitement par le pyrazinamide, il a une augmentation de l'uricémie par compétition au niveau de l'élimination rénale

L'hyperuricémie, conséquence normale du traitement, peut parfois entraîner des arthralgies, rarement de véritables crises de goutte

Les arthralgies, qui cèdent habituellement à un simple traitement antalgique (aspirine), ne nécessitent pas l'arrêt du pyrazinamide

A contrario, les crises de goutte sont traitées par un uricosurique et peuvent imposer l'arrêt du pyrazinamide si l'adaptation de la posologie n'est pas suffisante pour éviter leur réapparition

La surveillance systématique de l'uricémie sous traitement est utile, l'hyperuricémie étant l'un des indicateurs de l'observance du traitement

Une neuropathie périphérique, signalée par des paresthésies distales des membres inférieurs, habituellement causées par l'isoniazide, peut survenir chez les dénutris et éthyliques. La vitamine B6 (50 mg/j) permet de remédier à cet effet secondaire

Elle doit être administrée préventivement chez les malades à risque, c'est-à-dire en cas de grossesse, d'exogénose, de dénutrition, de diabète, d'insuffisance rénale et d'infection par le VIH.

1.7. Conséquences du VIH pour la lutte antituberculeuse :

Elles se résument par :

- Le diagnostic en excès des TB pulmonaires à frottis négatif ;
- Un faible taux de guérison ;
- Un taux élevé d'abandon à cause des effets secondaires des médicaments ;
- Un taux élevé de mortalité durant le traitement ;
- Un taux élevé de rechutes ;
- Un risque d'augmentation du nombre de cas à bacilles résistants.

Méthodologie

V. Malades et méthodes

1. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude a eu lieu au centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G dans les services de maladies infectieuses, de médecine interne, de la pneumo-phtisiologie et du laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière.

Le centre hospitalier universitaire (CHU) du Point G est un hôpital de 3^e niveau de la pyramide sanitaire du Mali. Il regroupe en son sein plusieurs services repartis entre les spécialités suivantes : le laboratoire de biologie médicale et hygiène hospitalière, la Chirurgie (chirurgie générale et urologie), Gynécologie-obstétrique, Anesthésie-réanimation, Médecine Interne, Hémato-oncologie, Maladies Infectieuses, Pneumo-phtisiologie, Cardiologie, Néphrologie, Neurologie, Psychiatrie, Radiologie et Imagerie Médicale, et la Pharmacie, Rhumatologie.

2. Type et période d'étude :

C'est une étude prospective qui a porté sur la toxicité biologique des ARV et des antituberculeux chez les patients co-infectés par le VIH et le BK pendant la période allant de janvier 2006 à novembre 2006.

3. Population d'étude :

Notre étude a concerné les patients co-infectés par le VIH et le BAAR hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans les services de Maladies Infectieuses, de Pneumo-phtisiologie et de Médecine Interne au CHU du Point G

4. Echantillonnage :

L'étude a été exécutée selon un échantillonnage de type exhaustif par inclusion de tous les patients répondant à nos critères d'inclusion et ayant été hospitalisés ou suivis pour infection du VIH et de la tuberculose pendant la période d'étude.

4.1. Critères d'inclusion:

Il s'agit des patients co-infectés par le VIH-1 et le BK qui ont reçu des traitements simultanés ARV et antituberculeux dans les services de Maladies infectieuses, de Pneumo-phtisiologie et de Médecine interne.

4.2. Critères de non inclusion: Les patients n'étant pas inclus dans l'étude :

- les patients VIH positif sans tuberculose.
- les patients atteints de tuberculose sans infection à VIH.
- les patients non consentants
- les patients infectés par le VIH-2

5. Variables étudiées

5.1. Variables qualitatives :

Le sexe, la profession, l'observance, les schémas thérapeutiques.

5.2. Variables quantitatives :

L'âge, le taux de CD4, le taux des paramètres biologiques (transaminases, créatininémie, glycémie, NFS), le nombre de décès.

5.3. Méthodes d'études :

Les plus systématiques ont été le dosage de l'activité sérique des aminotransférases, l'hémogramme, la créatininémie et la glycémie.

A la fin de la deuxième semaine, nous avons effectué le dosage de l'activité sérique des aminotransférases à la recherche d'une cytololyse hépatique, un hémogramme à la recherche d'une anémie, une créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale.

Après inclusion des ARV associés aux antituberculeux, nous avons effectué le dosage de l'activité sérique des aminotransférases à la recherche d'une cytololyse hépatique, un hémogramme à la recherche d'une anémie, une créatininémie à la recherche d'une insuffisance rénale plus la glycémie.

a) Transaminases : Toutes les valeurs (ASAT/GOT et ALAT/GPT) < 31UI/l étaient considérées comme normales dans les 2 sexes.

Toutes les valeurs > 31UI/l étaient considérées comme pathologiques

Par ailleurs les valeurs supérieures à plus de 5 fois la normale nous paraissaient critiques.

Nous nous sommes intéressés à ALAT/GPT pour interpréter les résultats, car une élévation des ALAT/GPT témoigne d'une cytololyse hépatique.

b) Créatininémie : La fourchette normale était de 62-120 $\mu\text{mol/l}$ pour le sexe masculin et 53-100 $\mu\text{mol/l}$ pour le sexe féminin

Toutes les valeurs supérieures à la fourchette normale étaient considérées comme signe d'insuffisance rénale.

c) Glycémie : La fourchette normale était de 4,1-6,1 mmol/l.

Toutes les valeurs inférieures à 3 (< 3 mmol/l) étaient considérées comme une hypoglycémie.

Toutes les valeurs supérieurs à 8 mmol/l (> 8 mmol/) étaient considérées comme une hyperglycémie.

d) Hémogramme : Nous nous sommes intéressés au résultat de l'hémoglobine (Hb) pour interpréter l'anémie.

Toutes les valeurs > 10,5 g/dl étaient considérées comme normale par contre toutes les valeurs < 7,9 g/dl étaient considérées comme anémie sévère.

5.3.1. Matériels pour le prélèvement :

- Salle de prélèvement
- Chaises
- Gants stériles
- Garots
- Seringue à usage unique
- Tubes secs
- Tubes avec anticoagulants (EDTA)
- portoirs
- Coton hydrophile
- Alcool
- Bic feutre (marqueur indélébile)

5.3.2. Matériels et réactifs :

- Semi-automates de biochimie VISUAL (BioMérieux) et BASIC (Secomam)
- Appareil d'analyse biochimie (secomman et
- Colorimètre Spectrum-Lab
- Centrifugeuse
- Enzyline[®] ASAT/GOT 50 monoréactif
- Enzyline[®] ALAT/GPT 50 monoréactif
- Portoirs tubes d'échantillons pour les prélèvements

- Marqueur indélébile
- Pipettes
- Gants de protection
- Cones jaunes et bleus pour pipette
- Chronomètres
- Eau de javel
- Etuve
- Eau distillée
- Papier hygiénique
- Poubelles

5.3.3. Principe : Ce principe est basé sur la détermination cinétique de l'activité de l'aspartate aminotransferase et de l'alanine aminotransferase avec couplage à une réaction indicatrice à NAD réduit selon les réactions suivantes

ASAT/GOT:

$L\text{-aspartate} + \alpha\text{-cetoglutarate} \leftrightarrow \text{oxalo-acetate} + L\text{-glutamate}$

$\text{Oxalo-acetate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow L\text{-malate} + \text{NAD}^+$

ALAT/GPT:

$L\text{-alanine} + \alpha\text{-cetoglutratre} \leftrightarrow \text{pyruvate} + L\text{-glutamate}$

$\text{Pyruvate} + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow L\text{-lactate} + \text{NAD}^+$

Valeurs usuelles dans le sérum

Hommes à 37°C ≤ 40 UI/l

Femmes à 37°C ≤ 31 UI/l

5.3.4. Technique de fonctionnement du Semi-automate BASIC "Secomam"

Le Semi-automate BASIC est destiné à la lecture des analyses biochimiques.

1. mettre l'appareil en marche à l'aide d'un interrupteur
2. choisir le paramètre biochimique et faire aspirer de l'eau distillée en appuyant sur la touche F1, pour que l'appareil prenne la température de 37 °c
3. dès que l'appareil est à 37 °c, faire aspirer le blanc en appuyant sur F1 et attendre 3 minutes

4. Appuyer sur valider et faire aspirer en appuyant sur F1 le réactif contenant le zymotrol pour le contrôle de qualité et attendre 3 minutes. Si le résultat affiché est dans la zone d'acceptation (ASAT compris entre 118-136 et ALAT compris entre 108-115) on commence la lecture des échantillons ; au cas contraire, on reprend le zymotrol jusqu'à ce que le résultat soit dans la zone d'acceptation
5. Appuyer sur (Val) pour valider le résultat.
6. faire aspirer le réactif + échantillon (1 ml + 100 µl) en appuyant sur F1 et attendre 3 minutes pour lire le résultat de l'échantillon
7. Après lecture des échantillons, appuyer sur ESC pour mettre fin au paramètre choisi
8. Rincer l'appareil avec de l'eau distillée en appuyant sur F1.
9. Pour la lecture des transaminases, on passe à la lecture des ASAT/GOT et enfin les ALAT/GPT.

5.3.5. Mode opératoire :

Préparation du réactif

Reprendre un flacon de réactif 2 par :

Enzyline[®] 50 monoréactif le contenu d'un flacon de réactif 1 à l'aide d'un bouchon adaptateur.

Cette préparation est identique pour les 2 réactifs ASAT/GOT et ALAT/GPT

Stabilité : 5 jours à 20-25 °C

1 mois à 2-8 °C

Introduire dans un tube ou une cuve de mesure thermostatée à 37°C :

Réactif 2 repris → 1 ml

Réactif 2 repris → 1 ml

Zymotrol → 100 µl

Echantillon → 100 µl

Mélanger ; attendre 1 minute et faire la lecture.

6. Analyses des données :

Les données sont analysées sur Epi-info version 6. La saisie des données est effectuée sur Word.

7. Aspects éthiques :

Les données recueillies sont personnelles et confidentielles.

Cette confidentialité a été primordiale et a été partagée uniquement avec le personnel participant aux soins. L'inclusion à l'étude a été volontaire et conditionnée à la signature d'une fiche de consentement éclairée libre et volontaire.

Résultats

VI. Résultats : Notre étude qui portait sur la toxicité biologique du traitement simultané de la co-infection tuberculose/VIH/SIDA a abouti aux résultats suivants :

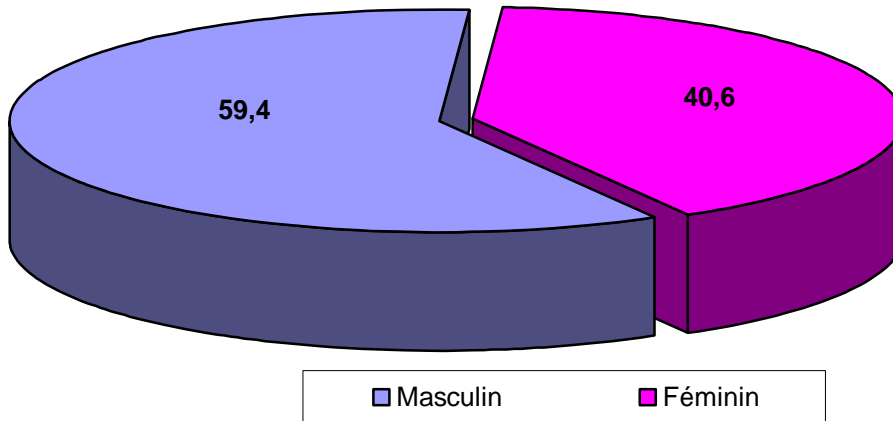


Figure 2 : Répartition de la population selon le sexe

Le sexe masculin était le plus représenté avec 59,4 % soit 57 patients, le sexe ratio était de 1,46 en faveur des hommes

Tableau XXII : Répartition de la population selon l'âge

Age	Fréquence	Pourcentage
16-25 ans	9	9,4
26-35 ans	35	36,5
36-45 ans	30	32,2
46-55 ans	17	17,7
>55 ans	4	4,2
Total	95	100

L'âge moyen était de 38 ans avec des extrêmes de 16 et 75 ans.

La tranche d'âge la plus représentée était de 26-35 ans avec 36,5 % soit 35 patients

Tableau XXIII : Répartition de la population selon la profession

profession	Fréquence	Pourcentage
Ménagères	29	30,5
Commerçants	16	17,0
Elèves/étudiants	5	5,2
Ouvriers	12	12,5
Chauffeurs	11	11,5
Fonctionnaires	10	10,4
Libérales	12	12,5
Total	95	100

Les femmes au foyer étaient les plus représentées avec 30,5 % suivi des commerçants avec 17,0 %

Tableau XXIV: répartition de la population selon le taux de CD4 à l'inclusion

Taux de CD4 à l'inclusion	Fréquence	Pourcentage
< 200	91	95,8
≥ 200	4	4,2
Total	95	100

À l'inclusion, 95,8 % des patients avaient un taux de CD4 < 200 cellules/mm³.

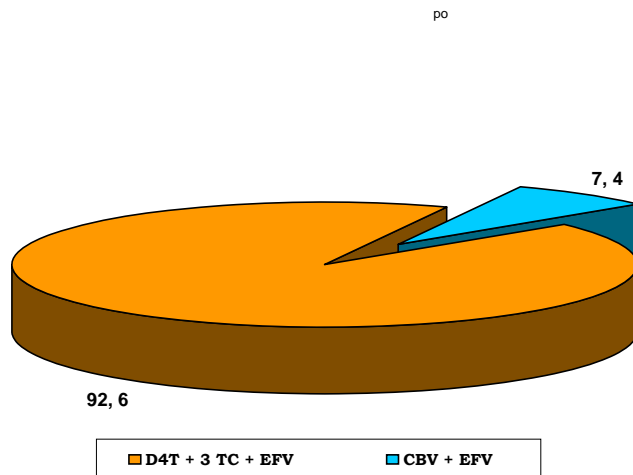


Figure 3 : Répartition de la population selon le schéma thérapeutique des ARV

La presque totalité des patients étaient sous le régime D4T + 3TC + EFV soit 92,6 %

Tableau XXV : Répartition de la population selon le taux des ALAT de l'inclusion en fonction de l'âge

ALAT à l'inclusion	Age en années				
	15-25	26-35	36-45	46-55	>55
	%	%	%	%	%
Normale	44,4	34,3	35,5	64,7	25,0
Elevée	55,6	65,7	61,3	35,3	75,0
Critique	0	0	3,2	0	0
Total	100	100	100	100	100

Le taux critique des ALAT a été observé chez 3,2 % des patients dans la tranche d'âge 36-45 ans.

Tableau XXVI : Répartition de la population selon la créatininémie et par sexe à l'inclusion

Créatininémie Préthérapeutique	Sexe	
	Masculin	Féminin
	N=57	N=38
	%	%
< Normale	36,8	17,9
Normale	49,2	66,7
Elevée	14,0	15,4
Total	100	100

Le taux de créatininémie élevé était de 15,4 % dans le sexe féminin soit 38 patients, contre 14,0 % dans le sexe masculin soit 57 patients

Tableau XXVII : Répartition de la population selon le taux des ALAT à la première phase de surveillance en fonction de l'âge

ALAT à la première surveillance	Age en années				
	15-25	26-35	36-45	46-55	>55
	%	%	%	%	%
Normale	11,1	25,7	6,7	41,2	0
Elevée	88,9	71,4	90,0	58,8	100
Critique	0	2,9	3,3	0	0
Total	100	100	100	100	100

Un taux critique des ALAT a été observé chez 6,1 % dans la tranche d'âge 26-45 ans

Tableau XXVIII : Répartition de la population selon la créatinémie et par sexe à la première phase de surveillance.

Créatininémie surveillance1	Sexe	
	Masculin N=57 %	Féminin N=38 %
< Normale	29,8	15,4
Normale	56,2	71,8
Elevée	14,0	12,8
Total	100	100

A la première phase de la surveillance, 14,0 % des patients de sexe masculin avaient un taux élevé de créatininémie contre 12,8 % de sexe féminin.

Tableau XXIX : Répartition de la population selon le taux des ALAT à la deuxième phase de surveillance en fonction de l'âge

ALAT à la deuxième surveillance	Age en années				
	15-25 %	26-35 %	36-45 %	46-55 %	>55 %
Normale	50,0	25,8	14,8	37,5	0
Elevée	50,0	74,2	81,5	62,5	100
Critique	0	0	3,7	0	0
Total	100	100	100	100	100

Un taux critique des ALAT a été retrouvé chez 3,7 % dans la tranche d'âge 36-45 ans.

Tableau XXX: Répartition de la population selon la créatininémie et par sexe à la deuxième phase de surveillance.

Créatininémie surveillance 2	Sexe	
	Masculin N=57 %	Féminin N=38 %
<Normale	32,7	11,8
Normale	46,9	73,5
Elevée	20,4	14,7
Total	100	100

Un taux élevé de créatininémie a été observé chez 20,4 % dans le sexe masculin contre 14,7 % dans le sexe féminin.

Tableau XXXI : Répartition de la population selon le taux d'hémoglobine de l'inclusion à la deuxième phase de surveillance.

Anémie	Préthérapeutique (N=95) %	Surveillance 1 (N=95) %	Surveillance 2 (N= 86) %
	Sévère	55,8	53,7
Modérée	9,5	9,5	9,3
Absence	34,7	36,8	33,7
Total	100	100	100

- L'anémie sévère a été retrouvée chez 55,8 % des patients à l'inclusion des antituberculeux.

- L'anémie sévère a été retrouvée chez 53,8 % des patients à la surveillance 1.

- L'anémie sévère a été retrouvée chez 57,0 % des patients à la surveillance 2.

Tableau XXXII : Répartition de la population selon le taux de glycémie de l'inclusion a la deuxième phase de surveillance.

Glycémie	Pretherapeutique (N=94) %	surveillance1 (N=92) %	Surveillance2 (N=80) %
Hypoglycémie	45,8	41,3	46,2
Normale	46,8	51,1	48,8
Hyperglycémie	7,4	7,6	5,0
Total	100	100	100

- Une hypoglycémie a été observée chez 45,8 % des patients contre 7,4 % d'hyperglycémie soit 94 patients **à l'inclusion**
- Une hypoglycémie a été observée chez 41,3 % des patients contre 7,6 % d'hyperglycémie soit 92 patients à la **surveillance 1**
- Une hypoglycémie a été observée 46,3 % des patients contre 5,0 % d'hyperglycémie soit 80 patients à la **surveillance 2**

Tableau XXXIII : Répartition des patients selon le profil évolutif

Evolution	Fréquence	Pourcentage
Favorable	64	67,4
Défavorable	8	8,4
Décès	23	24,2
Total	95	100

- L'évolution favorable a été retrouvée chez 67,4 % de nos patients contre un taux de décès de 24,2 % de patients.

Tableau XXXIV : Répartition du taux des ALAT en fonction du profil évolutif

ALAT	Evolution		
	Favorable	Non amélioration	Décès
	(N=64) %	(N=8) %	(N=23) %
Normale	32,1	12,5	13,7
Elevée	67,9	87,5	81,8
critique	0	0	4,5
Total	100	100	100

- Un taux normal des ALAT a été observé chez 32,1 % des patients en état d'évolution favorable
- Un taux critique des ALAT a été observé chez 4,5 % des patients décédés.

Tableau XXXV : Répartition du taux d'anémie en fonction du profil évolutif

Anémie	Evolution		
	Favorable	Non amélioration	Décès
	(N=64) %	(N=8) %	(N=23) %
Sévère	41,8	75,0	87,0
Modérée	12,7	12,5	0
absence	45,5	12,5	13,0
Total	100	100	100

- L'absence d'anémie a été observée chez 45,5 % des patients en état d'évolution favorable par contre 87,0 % des patients décédés avaient l'anémie sévère

Tableau XXXVI: Répartition du taux de la créatininémie en fonction du profil évolutif

Créatininémie	Evolution		
	Favorable (N=64)	Non amélioration (N=8)	Décès (N=23)
	%	%	%
< Normale	16,1	0	50,0
Normale	69,6	62,5	31,8
Elevée	14,3	37,5	18,2
Total	100	100	100

- Un taux normal de la créatininémie a été retrouvé chez 69,6 % des patients en état d'évolution favorable, par ailleurs 18,2 % des patients décédés présentaient des signes d'insuffisance rénale

Discussions

VII. Discussions

Nous avons mené une étude prospective de janvier 2006 à novembre 2006 dans le but d'évaluer la toxicité biologique des patients traités simultanément aux ARV et antituberculeux sur le site du centre hospitalier universitaire de Point G.

La taille de l'échantillon était de 95 répondant aux critères d'inclusions de l'étude.

Cette évaluation a concerné la toxicité biologique et l'évolution de la maladie.

Données sociodémographiques :

Dans notre étude les hommes étaient les plus représentés : 59,6 % avec un sexe ratio de 1,46 en faveur des hommes. Plusieurs auteurs ont noté cette prédominance masculine avec respectivement un sexe ratio de 2,8 pour Kougué [34], 1,8 pour Diallo. [37] et 1,96 pour Tosi. [36]

Ceci pourrait s'expliquer par la difficulté d'accès au CHU de Point G obligeant la majorité des femmes aux foyers sans revenu substantiel, à se faire prendre en charge en périphérie dans les CDT (centre de diagnostic thérapeutique) de Bamako. D'autres facteurs liés à certains déterminants socioculturels (le faible pouvoir économique, certains tabous et préjugés entre autres) ; pourraient expliquer cette prédominance masculine. Par contre, Breton en République centrafricaine [52] a trouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,21.

L'âge moyen de nos patients est de 38 ans avec des extrêmes de 18 et 75 ans. Ce résultat est identique à celui de Kougué [34] qui rapporte un âge moyen de 38 ans avec des extrêmes de 13 et 80 ans. Coulibaly et al [33], dans leur étude obtiennent un âge moyen de 35 ans avec des extrêmes de 19 et 63 ans. La tranche d'âge de 26-45 ans représente plus de la moitié de nos patients soit 68,8%. Cette tranche d'âge constitue la couche la plus active de la population.

Les femmes au foyer et les commerçants représentent respectivement 30,5 % et 17,0 % de nos cas. Ces données sont comparables à celles obtenues par Kougué [34] avec respectivement 30,3 % et 24,2 % des cas. Pour ce qui est des femmes, ceci pourrait s'expliquer par leur vulnérabilité, leur absence de pouvoir de décision, le contexte socioculturel et leur constitution génitale exposant plus facilement à l'infection à VIH.

Quant aux commerçants, leur grande mobilité en rapport avec de nombreux voyages et déplacements hors de leurs foyers, représentent un facteur de risque à l'infection à VIH.

A l'inclusion des antituberculeux, 91 patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ soit 95,8 %. Ce résultat est légèrement supérieur à une étude faite en Côte d'Ivoire en 2005 par Coulibaly et al [33] : 74 % des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

Au terme de notre étude 92,6% des patients étaient sous D4T+3TC+EFV. Ce résultat est supérieur à ceux obtenus par BENSNGHIR et al [50] au Maroc en 1999 et Saliou [8] avec respectivement 44% et 50,4%. Ce résultat s'explique par la toxicité hépatique de l'éfavirenz moins élevée en association avec les antituberculeux qui présentent en grande partie des inducteurs enzymatiques au niveau du foie et aussi par la présence d'anémie sévère dans notre échantillon.

Données biologiques à l'inclusion des antituberculeux :

A l'inclusion des antituberculeux 3,2 % soit 4 patients présentaient une cytolysse hépatique. Dans une étude menée par Samaké [41] et TORALBA [53], des hépatotoxicités ont été observées avec respectivement 8,1 % et 5,1 %.

L'analyse détaillée de la créatininémie a permis de noter au total 29,4 % de signes d'insuffisance rénale. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Sissoko [8] 24,4 % de signes d'insuffisance rénale.

Les manifestations hématologiques ont permis de noter 55,8 % d'anémies. Ce résultat est comparable à celui obtenu par Diallo [37], dans son étude 61,1 % d'anémie.

Nous avons observé 7,4 % d'hyperglycémie.

Données biologiques après inclusion des antituberculeux :

A la première surveillance 6,2 % au total soit 7 patients ont présenté une cytolysse hépatique. Ce résultat est inférieur à celui obtenu par Pukunyte et al [47] 21,4 % de cytolysse hépatique.

L'association Isoniazide + Rifampicine + Pyrazinamide confirme que l'Isoniazide + Pyrazinamide sont responsables d'hépatite cytolytique, dont le mécanisme

semble toxique pour des petites doses (INH : 3 mg/kg/j ; Z : 20 mg/kg/j), contrairement à la Rifampicine (rarement toxique) est un inducteur du cytochrome P450, elle augmente le métabolisme de nombreux médicaments, c'est le cas de son association avec l'isoniazide, car augmente le risque de l'hépatotoxicité à l'isoniazide. La rifampicine est plus responsable d'une hépatite cholestatique n'entraînant pas forcément seul une élévation des transaminases [40]

Les manifestations hématologiques représentaient 53,7 % d'anémie sévère. Une étude faite par Diallo [37] montre 73,3 % d'anémies.

La présence d'anémie est classique dans la tuberculose. Elle se rencontre dans les infections par le VIH en dehors du SIDA 10 à 20 % et dans le SIDA, des taux de 70 % d'anémie sont rapportés par Bouscary et al. [39].

Données biologiques après inclusion des ARV :

L'introduction des ARV associés au traitement antituberculeux a donné 3,7 % de cytolysse hépatique. Nos résultats sont comparables à ceux de Rose et al [46] qui ont observé 2 à 8,5 % de cytolysse hépatique.

Les auteurs ont conclu qu'un traitement ARV et associé aux antituberculeux semblent agir de manière synergique chez les patients infectés par le VIH en augmentant le risque d'hépatite fulminante, une pathologie rare mais souvent fatale.

Dans notre série, des signes d'insuffisance rénale ont été observés dans les deux sexes avec respectivement 20,4 % (sexe masculin) et 14,7 % (sexe féminin). Nos résultats sont supérieurs à ceux de Sissoko, [42] qui rapporte 7,7 % d'insuffisance rénale chez les patients sous ARV et Devriese et al. [48] en Belgique qui rapportent 48 cas où la rifampicine a été jugée responsable de la défaillance rénale.

L'étiopathologie de l'insuffisance rénale chez les patients co-infectés est très controversée. Il peut s'agir d'une insuffisance rénale aigue consécutive aux troubles électrolytiques si fréquente chez les patients VIH positifs, parfois d'une toxicité en rapport avec d'autres médicaments comme les antituberculeux administrés en même temps que les ARV.

En parallèle des répercussions hépatiques et l'insuffisance rénale, plusieurs toxicités ont été observées. Parmi celles-ci :

L'hyperglycémie était de 5%. Une étude menée par Samaké ^[41] a montré deux (2) cas de diabète. Une étude indienne avait montré 0,32 % de cas diabète ^[43]

L'anémie était de 57,6 % soit 86 patients ; 9 patients n'ont pas eu de NFS pendant la surveillance biologique. Nos résultats sont supérieurs à celui obtenu par Samaké ^[41] 50 % d'anémies.

Toutefois les causes d'anémie sont nombreuses :

Les manifestations hématologiques de l'infection par le VIH sont aussi aggravées par la tuberculose, aussi les cytopénies observées sont-elles dues à :

- la déviation du fer vers les foyers inflammatoires ;
- la destruction périphérique exagérée des cellules matures ;
- l'insuffisance de production par atteinte directe ou indirecte des progéniteurs hématologiques ou micro-environnement ^[39]

Evolution du traitement

Dans notre série, une létalité de 24,2 % a été observée. Ce constat se rapproche de l'étude faite par Coulibaly et al ^[33] et Kougué ^[34], qui trouvent respectivement 34 % et 38,2 %.

La toxicité médicamenteuse grave semble responsable d'une mortalité chez les tuberculeux séropositifs car une bonne observance a été retrouvée pendant le suivi. Une dernière explication pourrait être le rôle de l'infection VIH elle-même sur la mortalité.

Il ressort de l'analyse des résultats du traitement 67,4 % d'évolution favorable. Nos résultats sont inférieurs à ceux obtenus en Côte d'Ivoire par Coulibaly et al ^[33] et Kassim ^[35] qui trouvent respectivement un taux favorable de 97 % et 85 % au traitement des tuberculeux séropositifs. Une étude faite au Mali en 2005 par Kougué ^[34] trouve 16,8 % de succès favorable.

Cependant nos observations se rapprochent de Tosi ^[36] au Tchad qui trouve 59,6 % de succès favorable chez les tuberculeux immunodéprimés.

Nos observations confirment l'influence de la toxicité hépatique, hématologique et rénale des antituberculeux et ARV chez les patients tuberculeux séropositifs, ainsi que l'efficacité d'une mortalité élevée chez les tuberculeux séropositifs avec

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1

4,5 % de cytolysse hépatique, 87,0 % d'anémie et 18,2% de signes d'insuffisance rénale ont été observé chez les patients décédés.

Conclusion et recommandation

VIII. Conclusion

La co-infection TB/VIH reste un problème majeur de santé publique au Mali. Les antituberculeux administrés sous DOTS sont bien tolérés chez les séropositifs. Le traitement antituberculeux reste tout de même efficace quel que soit le statut VIH.

Tous les patients étaient sous le régime 2RHZE/6EH et plus de la moitié sous D4T+3TC+EFV

En conséquence la toxicité des ARV et des antituberculeux est apparue comme une cause importante de mortalité et de morbidité chez les patients co-infectés par la tuberculose et le VIH. Elles sont devenues un facteur majeur à considérer pour l'instauration et la conduite d'un traitement ARV et antituberculeux.

Compte tenu de l'épidémiologie de ces deux (2) infections et à la lumière de plusieurs grands essais thérapeutiques prospectifs et randomisés, récemment rapportés ; la connaissance de la toxicité des ARV et antituberculeux revêt une importance primordiale :

Elle comprend la connaissance des toxicités intrinsèques de chaque classe thérapeutique antirétrovirale et antituberculeux ; en particulier la toxicité hépatique et hématologique, les incidences de ces mêmes traitements chez les patients co-infectés, l'impact des infections VIH et TB l'une sur l'autre et l'impact des traitements antirétroviraux et antituberculeux l'un sur l'autre. La notion bénéfice-risque doit faire l'objet d'une haute surveillance et la stratégie pour chaque patient doit passer par la surveillance rigoureuse des bilans biologiques

IX. Recommandations

Eu égard aux résultats au terme de notre étude, nous nous permettons de formuler les recommandations suivantes :

Au PNLT et HCNLS :

- Organiser des campagnes d'éducation, d'information et de sensibilisation de la population.
- Renforcer et équiper des laboratoires pour l'examen direct des crachats, des produits pathologiques et la culture plus antibiogramme et la sérologie VIH.
- La place du dosage des bilans biologiques ; pour cela :
 1. un prélèvement sanguin dans des bonnes conditions optimales afin d'éviter des faux résultats
 2. la disponibilité des kits biologiques au niveau des laboratoires afin de réaliser le bilan indispensable à l'analyse.
- Le recyclage des techniciens de laboratoires
- Le dépistage du VIH chez les patients tuberculeux

Au Médecin prescripteur et pharmacien

- Informer les patients quant à l'apparition des signes d'intolérance
- Assurer une surveillance maximale de l'activité sérique des bilans biologiques avant et au cours du traitement.
- Surveiller les malades externes au tant que possible pendant toute la durée du traitement pour dépister les effets secondaires source d'abandon de traitement.
- Prendre en charge les intolérances au cours du traitement.
- Rechercher les médicaments responsables
- Impliquer activement les pouvoirs publics pour une meilleure connaissance des effets secondaires et les méthodes de prise en charge.

Aux patients :

- de faire confiance à leurs médecins et pharmaciens en leur rapportant tout effet secondaire constaté en vue d'une bonne prise en charge et d'un accompagnement adéquat.
- De ne pas faillir devant certains effets secondaires en abandonnant le traitement.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. DENIS F, M'BOUP S, SANGARE A, LEONARD G, VERDIER M et RANGER S.

Les virus de l'immunodéficience humaine. Structure, organisation génétique, réplication. In : ROZENHEIM M et ITOUA-NGAPORO A, eds. SIDA/Infection à VIH : aspects en zone tropicale. Paris : Ellipses/AUPELF, 1989 ; 12-34.

2. MICHON C ET MORTIER E. La tuberculose. In : GIRARD PM, KATLAMA CH, PIALOUX G, eds. VIH, 6^e édition. Paris : Doin, 2004; 229-38.

3. OMS.

Tuberculose et VIH : manuel clinique. Genève : OMS, 1996.

4. OUOLOGUEM OK.

Elévation de la prévalence de l'infection à VIH chez les malades tuberculeux et de la résistance et de la résistance des mycobactéries à Bamako.

Thèse Pharm, Bamako, 2002.

5. BRUNO S.

Observance du traitement antirétroviral In : GIRARD PM, KATLAMA CH, PIALOUX G, eds. VIH, 6^e édition. Paris : Doin, 2004; 351-7.

6. SOW PS, DIOP BM, DIAKHATE N, NGOM GUEYE NF, BA FALL K, TOURE-KANE NC et al.

Stratégies d'utilisation des antiretroviraux dans la prise en charge des personnes vivants avec le VIH/SIDA dans un contexte de moyens limités : l'exemple de l'initiative sénégalaise d'accès aux antiretroviraux. Med Trop 2002; **62** (3): 212-7.

7. HONE NH.

Highly active antiretroviral therapy in Botswana in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain.

July 7th-12th, 2002 (Abstract MoPeB 3218).

8. SALIOU M.

Suivi clinique et biologique des patients sous antiretroviraux à l'hôpital du point G. Thèse Med, Bamako, 2005.

9. TRIEMBRE T.

Association tuberculose péritonéale et VIH : aspect épidémiologiques cliniques, para cliniques et évolutifs. Med Afr Noire 1997 ; **44** : 565-7.

10. DIAKHATE N, NGOM GUEYE FN.

Faisabilité, efficacité, observance, toxicité et résistance au traitement antirétroviral en Afrique : leçon de l'initiative sénégalaise in XIIème CISMA, Burkina, Décembre 10th-13th, 2001 (ABSTRACT 10DT3-5).

11. ISCHRIV SS, PARFE L, BALLEREAU F.

Les médicaments du sida Paris: Marketing, 1995; 124p.

12. DOUMBIA O.

Etude bibliographique des recherches sur les IST au Mali de 1987 à 2001.
Thèse Pharm, Bamako, 2001.

13. PNLS.

Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA.
Janvier 2006.

14. OMS-ONU/SIDA.

Présentation des antiretroviraux. Genève, 1998 ; 1 : 12-15.

15. KENGNE NEMBOT GG.

Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte. Thèse Med, Bamako, 2004 ; N° 28.

16. DIALLO S.

La co-infection VIH/TB au centre tuberculeux du Point G.
FMPOS/NIAD, HIV, clinical trial. Workshop, Bamako, 2003.

17. DICKO S.

Etude des effets antituberculeux dans le service de médecine interne et de pneumo-phtisiologie de l'hôpital du Point G.
Thèse Med, Bamako, 2000 ; 540p.

18. EHOLIE SP, KAKOU AR, ZEPHYR A.

Association infection à VIH-tuberculose: cause de décentralisation du traitement antituberculeux en Côte d'Ivoire. Cahiers Santé 1999 ; 5 :1-6.

19. ROGEAUX P et GENTILINI M.

Tuberculose et infection par le VIH en Afrique.
Sida Afrique, 1993 ; 14 : 7-15.

20. OUEDRAGO M, BAMBARA M, ZOUBGA A Z, OUEDRAGO S M, BIRBA E.

Internet et contraintes des traitements antiretroviraux dans un pays en développement. Med Trop 2001, 48: 321-4.

21. DORMONT J.

Stratégies d'utilisations des ARV dans l'infection par le VIH. Paris: Flammarion, 2000; 540p.

22. CERTAIN A, GUESSANT-FLAMBARDS.

Médicament et SIDA. Paris : Arnette, 1994 ; 296p.

23. BRYSKIER A.

Antibiotique, agents antibactériens et antifongiques. Paris : Ellipses, 1999 ; 1916p.

24. GUIDE D'UTILISATION DES MEDICAMENTS ANTIRETROVIRAUX.

Tableau 5 : avantage et inconvénients des différents schémas thérapeutiques. Si le patient est sous traitements ou doit commencer les antituberculeux.

www.santetropicale.com/minisant/ctrs4htm. 2005.

25. FATTORUSSO V, RITTER O.

Vademecum clinique du diagnostic au traitement, 16^e édition. Paris : Masson, 2001 ; 1951p.

26. BOUVET E, CASALINO E.

Guide des antiretroviraux, 2^e édition. Paris : GlaxoSmithKline, 2000 ; 231p.

27. RAYMOND D, RALAINRO D, BOTSY J, RAKOTOMANGA JDM, RAKOTONDRAJOANA NH, RABESON DR.

Lutte antituberculeuse et aspects épidémiologiques de la tuberculose : province de Toliara 1995. Arch. Inst Pasteur Madagascar 1998 ; **64** (1&2) : 37-40.

28. DAIX T, DOMOUA K, COULIBALY G, KISSI H, BEUGRE-SY L, YAPI A.

Echec du traitement antituberculeux et infection due au VIH à Abidjan (côte D'Ivoire). Bull Soc Path Exot 2003 ; **96** (1) : 39-40.

29. COULIBALY G, DOMOUA K, DAIX T, KANGOU C, DOULHOUROU C, YAPI A.

Caractéristiques des perdus de vue au cours du traitement antituberculeux en Côte d'Ivoire. Rev Mal Resp 2002 ; **19** : 71.

30. SISSOKO BF.

Contribution à l'étude de l'influence du type de virus sur les aspects épidémiologiques, cliniques, radiologiques et bactériologiques de la tuberculose associée à l'infection à VIH en milieu hospitalier spécialisé de Bamako.

Thèse Med, Bamako, 1993.

31. DEMBELE JP.

Aspects épidémiologiques de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive au Mali pendant la décennie 1995-2004. Thèse Med, Bamako, 2005.

32. DOROSZ PH.

Guide pratique des médicaments, Paris : Maloine, 2006 ; 1891p.

33. COULIBALY G, DOMOUA K, DAIX T, BAGAYOKO A, KASSI A, M'BOUANDI H, et al.

Rechute de la tuberculose pulmonaire bacillifère dans le contexte de la co-infection tuberculose- VIH à Abidjan (Côte d'Ivoire). Disponible sur : www.pathexo.fr/pdf/articles-bull/2005/2005n2/T98-2-2556-2p.pdf.

34. KOUGUE E.

Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les malades VIH positifs et VIH négatifs. Thèse Med, Bamako, 2005.

35. KASSIM T.

AIDS 1995; 312-4.

36. TOSI CH.

Etude de la séroprévalence du VIH chez les patients atteints d'une tuberculose pulmonaire au Tchad. Med Trop 2002 ; **62** : 627-33.

37. DIALLO HA.

Influence du VIH/SIDA sur l'épidémiologie de la tuberculose maladie dans les six communes de Bamako. Thèse Med, Bamako, 2006.

38. KAMISSOKO A.

La co-infection par le VIH et le bacille tuberculeux en commune IV de Bamako. Thèse Med, Bamako, 2004.

39. BOUSCARY D.

Manifestations hématologiques au cours de l'infection à VIH. In : TOULON R et DREYFUS F, eds. Sida. Paris : Doin, 2000 ; 125-35.

40. MITCELL JR, ZIMMERMAN HJ.

Isoniazide-associated hepatitis 114 patients. Gastro-entérol, 1975; **69**: 289-302.

41. SAMAKE F.

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

42. SISSOKO M.

Les complications rénales au cours du VIH et du traitement par les ARV à l'hôpital national du Point G. Thèse Med, Bamako, 2005.

43. MANJAR JK.

Addressing issues of antiretroviral therapy (ART) in India in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain.

July 7th-12th; 2002 [Abstract MoPeB3219].

44. TOGOLA M.

Contribution à l'étude de la co-infection tuberculose/VIH.

Thèse Med, Bamako, 1999.

45. DIAMOUTENE A.

Evaluation de l'observance du traitement antirétroviral au centre hospitalier universitaire du Point G. Thèse Pharm, Bamako, 2006.

46. ROSE F, SOYER A, TEICHER E, SEBAGH M, AZOULAY D, SAMUEL D

et al. Toxicité des antrétroviraux chez les patients co-infectés par le VIH et la tuberculose au service de biochimie et de biologie moléculaire. Hôpital Paul Brousse. Université de Paris-XI. Juin 2006.

Disponible sur : www.sciencedirect.com

47. PUKENYTE E, VIGET N, BACLET V, GERARD Y, AJANA F,

LAISKONIS A et al. Incidence et facteur de risque de toxicité hépatique sous traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH.

www.infectiologie.com/site/medias/JNI/2005/CL/col2-1-pukenyte.pdf.

48. DEVRIESE AS, ROBRECHT DL, VANEHOLDER RC.

Rifamicin associated acute failure: pathophysiologic and clinical features.

Am J Kidney Dis 1998; **31**: 108-15.

49. MACTAR K.

Association Tuberculose-VIH: Bilan de dix (10) années de surveillance sentinelle à la clinique de Pneumologie CHU FANN.

Thèse Med, Dakar, 2003, N° 47.

50. BENSGHIR R, MARIH L, SODQI M, CHAKIB A, HIMMICH H.

Antirétroviral therapy in limited resource countries: Example of Morocco in XIV international AIDS conference, Barcelona, Spain.

July 7th-12th, 2002 [Abstract MoPeB3231].

51. OMS.

Le traitement de la tuberculose : principes à l'intention des programmes nationaux. Deuxième édition, 1997 (WHO/TB/97.220).

52. BRETON G.

Tuberculose et VIH à Bangui (République centrafricaine) : forte prévalence et difficulté en charge. Med Trop, 2002; **62**: 623-6.

53. TORALBA M.

Evaluation of toxicity and adverse events related to Efavirenz (EFV) and Nevirapine (NVP) containing regimens in clinical practice, Hospital 12 de October Madrid Spain. 14th international AIDS conference, Barcelona, December 2001; [A TuPeB4520]: P396.

Annexes

FICHE SIGNALETIQUE

Nom: GOITA

Prénom: Yaya

Titre de la thèse: Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1 à Bamako

Année universitaire: 2006 - 2007

Ville de soutenance: Bamako

Pays d'origine: Mali

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la faculté de médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie de Bamako

Secteurs d'intérêt: Maladies infectieuses, pneumo-phthisiologie.

RESUME

Notre étude était prospective. Elle concernait la toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et de l'infection par le VIH-1 au Mali allant de janvier 2006 à Novembre 2006.

Durant cette période, les adultes jeunes étaient les plus touchés. Les femmes au foyer et les commerçants étaient majoritaires.

A l'inclusion des antituberculeux, la cytolysé hépatique était de 3,2 %.

Au cours du traitement, la cytolysé hépatique était de 3,7 %, l'anémie sévère 57,6 %, les signes d'insuffisance rénale et l'hyperglycémie: 35,1 % et 5,0 %.

Le taux d'évolution favorable et de décès était de 67,4 % et 24,2 %.

La synergie entre le VIH et la tuberculose signifie que nous pouvons nous attendre à plusieurs millions de nouveaux cas de tuberculose supplémentaires dans les années à venir tandis que le VIH continue son ascension dans les pays à forte prévalence.

Ainsi, il est vital de mettre des programmes de contrôle de la tuberculose très efficaces; c'est particulièrement urgent dans les pays ravagés par le VIH.

Mots clés : toxicité biologique, traitement, co-infection VIH/TB, cytolysé hépatique, Mali.

IDENTIFICATION SHEET

Name: GOITA

First name: Yaya

Thesis title: the biological toxicity of the concomitant treatment of the tuberculosis and HIV infection.

University year: 2006-2007

Town of the defence: Bamako

Country of origin: MALI

Place of deposit: the library of the faculty of medicine, pharmacy and odontology in Bamako

Interest sectors: infectious diseases, pneumo-phthisiology.

Abstract

Our survey was prospective. It concerned the biological toxicity of the simultaneous treatment of the tuberculosis and the HIV infection in the active Mali of January 2006 to November 2006.

During this period, the young adults were the more touched. The homemakers and the tradesmen were majority.

To the inclusion of Antitubercular, the hepatic cytolyses was of 3,2 %. During the treatment, the hepatic cytolyses was of 3,7 %, the stern anemia 57,6 %, the signs of renal insufficiency and the hyperglycaemia 35,1 % and 5 %.

The rate of death was 24,2 %.

The synergy between the HIV and the tuberculosis means that we can expect several millions supplementary new cases of tuberculosis in the years to come whereas the HIV continues its ascension in the country to strong prevalence.

Thus, it is vital to put program of control of the very efficient tuberculosis, it is especially urgent in the countries ravaged by the HIV.

Key words: biological toxicity, treatment, HIV, tuberculosis, hepatic cytolyses, Mali.

Fiche d'enquête

N° D'identification :

Service :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Profession :

Ethnie :

Domicile :

Niveau de vie :

Nature de la maladie

- VIH-1 VIH-2 VIH-1+VIH-2

- Taux de CD4 au moment du traitement :

Début du traitement des antiretroviraux

Schéma des ARV prescrits :

Posologie des ARV prescrits

1 correct

2 pas correct

Date de traitement antituberculeux :

Délai entre traitement antituberculeux et ARV :

Schéma des antituberculeux prescrit :

Posologie des antituberculeux prescrire :

1. Correct

2. Pas correct

Effets secondaires des ARV

Biologiques

1. transaminases	1 ^{er} :
	2 ^e :
2 créatinémies	1 ^{er} :
	2 ^e :
3. glycémies	1 ^{er} :
	2 ^e :
4. Anémies	1 ^{er} :
	2 ^e :

**Effets secondaires des antituberculeux.
Biologiques**

1. transaminases	1 ^{er}
	2 ^e
2. créatinémies	1 ^{er}
	2 ^e
3. Glycémie	1 ^{er}
	2 ^e
4. Anémies :	1 ^{er}
	2 ^e

Evolution des manifestations secondaires :

1. Favorable, **2.** Défavorable, **4.** Décès

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

JE LE JURE