



République du Mali
Un Peuple – Un But – Une Foi



UNIVERSITÉ DE BAMAKO
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO – STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2011-2012

N°.....

TITRE

**EFFETS SECONDAIRES DES
MÉDICAMENTS ANTITUBERCULEUX
CHEZ LES PERSONNES
CO-INFECTÉES PAR TUBERCULOSE /VIH**

**Présentée et soutenue publiquement le .../.../2011 devant la
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie**

Par M.Ibrahim L COULIBALY

**Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)**

Jury

Président:

Pr. Souleymane DIALLO

Membres:

Dr. SANGO Fanta SANGHO

Codirecteur :

Dr. Sékou BAH

Directeur de thèse: *Pr. Elimane MARIKO*



DEDICACE

Au terme de ce travail, mes remerciements, et mes reconnaissances vont à ceux qui m'ont soutenu, moralement, physiquement, matériellement et m'ont accompagné de leurs bénédictions.

Je dédie ce travail :

A ALLAH, le tout puissant, le miséricordieux par essence et par excellence.

Ce travail, comme moi, ont vu le jour par ta grâce. O ! Mon DIEU, O cause des causalités. O ! Le détenteur des clés (portes). O ! Toi qui entends les plaintes (voies). O ! L'exauceur des demandes. O ! Toi qui résous des problèmes, fait que je sois satisfait de ce qui est licite afin que je sois pas tenté par l'illicite ; et par ta grâce rends-moi au large de tout ce qui est autre que toi. Amen !

Au prophète MOHAMED (P.S.L)

Imam de tous les confiants en DIEU

“Que DIEU rends grâce et paix à notre prophète MOHAMED et ses parents et à tous ses compagnons” Amen !

A ma Mère Naba Keita :

Chère Mère ta bravoure, ton courage, ta dignité, ton savoir faire et ta responsabilité ont fait de toi une femme exceptionnelle et unique en ton genre. Les mots me manquent pour t'exprimer toute l'affection et la considération que j'éprouve pour toi. Tu es la meilleure des possessions qu'ALLAH nous a offert. Tu as consenti d'énormes sacrifices pour nous tes enfants et nous en sommes conscients. Nous sommes convaincus de ton amour maternel. Je ne saurai te remercier assez ; seul DIEU peut te gratifier pour tout ce que tu as fait pour nous. Qu'ALLAH te récompense de tes biens faits et t'accorde longue vie et bonne santé. Amen !

A Mon père Lassine Coulibaly :

Papa, les mots me manquent pour t'exprimer ma profonde gratitude. Je serai sûrement triste tout le restant de mes jours si tu n'étais pas fier de moi. Tu as toujours été là pour nous. Tu es ce père dont tout enfant aurait aimé avoir surtout sur le plan éducatif. Tu nous as inculqué des valeurs et principes qui ont fait de nous des hommes. Qu'ALLAH t'accorde encore beaucoup de jours en bonne santé. Amen !

A mon oncle Moussa Coulibaly :

Tu as toute ma reconnaissance, ma gratitude, mes remerciements pour la bonne réalisation de cette thèse qui est et restera la tienne. Ton savoir vivre, tes soutiens qui ne m'ont jamais manqué font de toi un homme de qualité et de principe. Jamais je ne t'oublierai

A Ma femme Kadiatou Keita :

Avec toi se réalise la pensée qui dit : "En toute femme se trouve un homme et en tout homme se trouve une femme".

Cet homme en toi qui fait de toi une battante.

Cette femme que tu es pleine de générosité et de sensibilité".

Ce travail est le tien car tu as été présente à mes cotés.

Ton soutien sera toujours pour moi un second souffle.

Sois rassurée de mon amour.

A Mes frères et sœurs :

Niakalé, Fatoumata, Koman, Maramba, Fousséni, Massaran, Sidiki, Daman, Mariam, Salimata, Seybou, Sitan, Namory, Drissa.

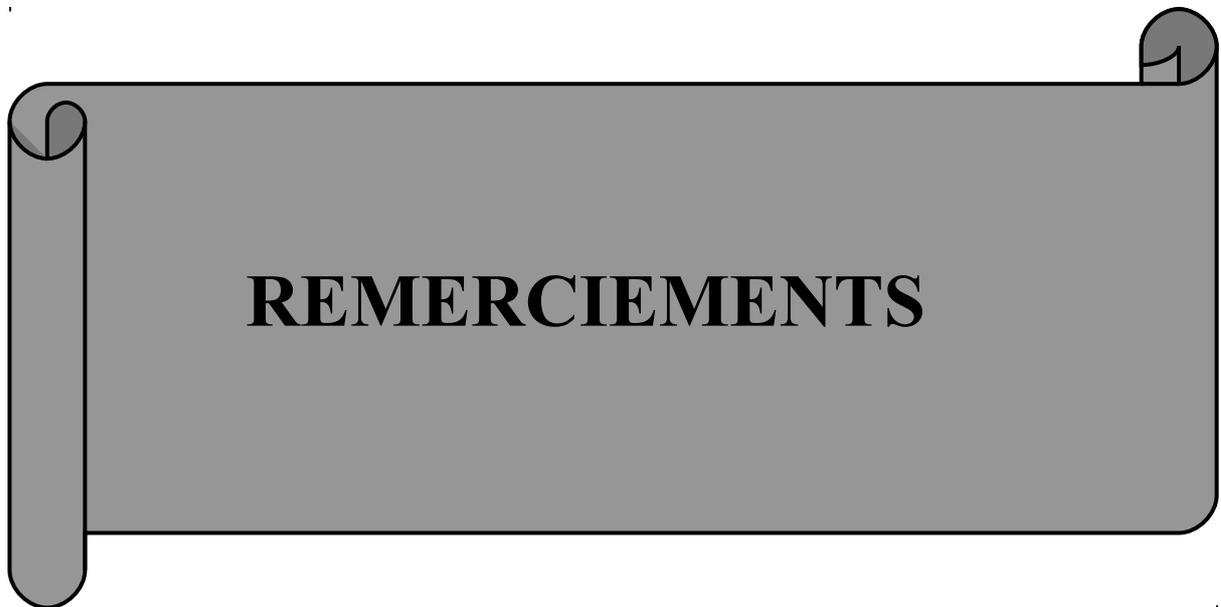
Votre clairvoyance, votre persévérance et votre rigueur ont été pour moi un stimulant de réussite. Les mots me manquent pour vous remercier, car ce travail est le votre. Le lien de sang est sacré. Je suis fier de vous. Ensemble, nous constituons une vraie équipe. Restons solidaires.

A mes oncles et toutes mes tantes :

Ce travail est le fruit de vos remarques pertinentes et de vos bénédictions qui n'ont jamais manqué, recevez ici toute ma reconnaissance.

A mes cousins et cousines :

Seul une union forte et inaltérable nous fera surmonter tous les obstacles. Que le goût de l'effort et de la volonté nous guident toujours. j'ai fait ce travail en pensant à vous.



Les remerciements :

A mon tuteur Namakan Bagayoko et sa famille :

Je vous remercie pour l'hospitalité que vous m'avez offerte pendant mon séjour dans votre famille. Je trouve en vous un éducateur de talent et envié d'amour pour les enfants d'autrui.

A tous les enseignants, de toutes les écoles par où je suis passé

Merci pour les enseignements reçus, et sachez que ce travail est le votre

A tous mes amis (es) :

Je vous offre ce travail sur un plateau garni. Considérez-le comme le votre mes compagnons de tous les jours.

A tout le personnel du service de pharmacie du CHU du point G :

Merci pour votre soutien et franche collaboration, ma profonde gratitude pour votre disponibilité indéfectible.

A tout le personnel de l'unité de prise en charge des tuberculeux du CSRèf CI :

Mes remerciements sincères à tous ceux qui, de loin ou de près ont contribué à la réalisation de ce travail pour leur dire que <<l'oubli>> du nom n'est point celui du cœur



- **A notre maître et Président du jury : Pr. Souleymane DIALLO**
 - **Maître de conférences en pneumo phtisiologie**
 - **Colonel des forces armées maliennes**
 - **Chef de service de pneumo phtisiologie**
 - **Investigateur clinique au CEREF0**
 - **Président de la société malienne de pneumologie (SOMAP)**
 - **Président de l'association nationale de formation continue en allergologie (ANAFORCAL)**

Cher, maître

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce travail. Cela témoigne de votre disponibilité et de votre souci pour la formation des jeunes. Nous avons pu apprécier vos qualités humaine et scientifique tout au long de notre séjour à la FMPOS. Permettez nous cher maître de vous exprimer toute notre gratitude et notre profonde reconnaissance.

- **A notre maître et juge, Dr. SANGO Fanta SANGHO**
 - **Maître Assistant en Santé Publique-Spécialité Santé Communautaire à la FMPOS**
 - **Chef Division Assurance Qualité et Economie du Médicament à la Direction de la Pharmacie et du Médicament**
 - **Responsable de cours de sante publique en deuxième année Pharmacie**

Cher maître,

Nous avons été très honorés que vous ayez accepté de siéger dans le jury de cette thèse. Vous nous avez séduit par vos immenses qualités humaines, scientifiques et pédagogiques. Votre rigueur scientifique, votre grande disponibilité et votre grande culture pharmaceutique imposent respect et admiration. Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de nos très sincères remerciements

- **Au co-directeur de thèse, Dr Sékou BAH**
 - **Maître Assistant de Pharmacologie à la FMPOS.**
 - **Pharmacologue à la Pharmacie Hospitalière du CHU du Point G.**
 - **Titulaire d'un Master en Santé Communautaire Internationale.**
 - **Titulaire d'un PHD en pharmacologie.**

Cher, maître

Sensible à la confiance et à l'amical honneur que vous nous avez accordé en nous confiant et sous votre direction ce travail, nous espérons en avoir été digne. Vos larges connaissances pharmaceutiques, votre honnêteté intellectuelle, votre grand abord facile ont satisfaits notre admiration. Nous sommes très fiers et très honorés d'être comptés parmi vos disciples.

Cher maître c'est un immense plaisir de vous manifester ici, solennellement notre profonde gratitude et notre sincère remerciement

- **A notre maître et Directeur de thèse : Professeur Elimane Mariko**
 - **Professeur de pharmacologie à la FMPOS,**
 - **Colonel-Major de l'Armée Malienne,**
 - **Chargé de mission au Ministère de la défense et des Anciens combattants,**
 - **Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la défense et des anciens combattants.**

Cher maître,

C'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant l'encadrement de ce travail malgré vos multiples occupations.

Votre modestie, votre simplicité, votre rigueur scientifique, votre grande pédagogie (à transmettre votre connaissance) et vos qualités de chercheur font de vous un des maîtres les plus appréciés de la faculté.

Veillez accepter cher maître, nos sentiments d'estime, de respect et de reconnaissance.



ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxy-Ribo Nucléique

ARN : Acide Ribo Nucléique

ARV : Anti Retro Viral

AZT : Zidovudine

BAAR : Bacille Acido-Alcool-Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

BK : Bacille de Koch

CDT : Centre de Dépistage et de Traitement

CNHPP : Centre National Hospitalier de Pneumo- Phtisiologie

CV: Charge Virale

DOTS: Directly Observed Traitement Short course

ELISA : Enzyme Linked Immune Sorbent Assay

E: Ethambutol

H: Isoniazide

INRT : Inhibiteurs Nucléosidiques ou Nucléotidique de la Réserve
Transcriptase

INNRT : Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Réserve Transcriptase

IP : Inhibiteurs Protéases

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymérase Chain Reaction

PNLT: Programme National de Lutte contre la Tuberculose

R: Rifampicine

RT: Reverse Transcriptase

S: Streptomycine

TB: Tuberculose

TPM+: Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Positive

TPM- : Tuberculose Pulmonaire à Microscopie Négative

Z: Pyrazinamide

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

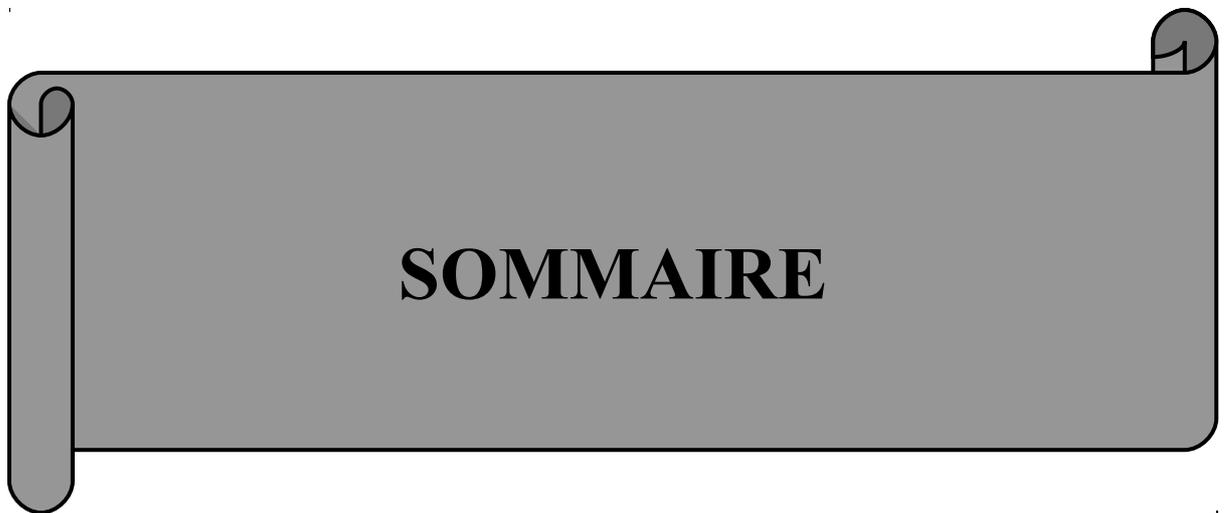
CSRéf : Centre de Santé de Référence

C I : Commune 1

FMPOS : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

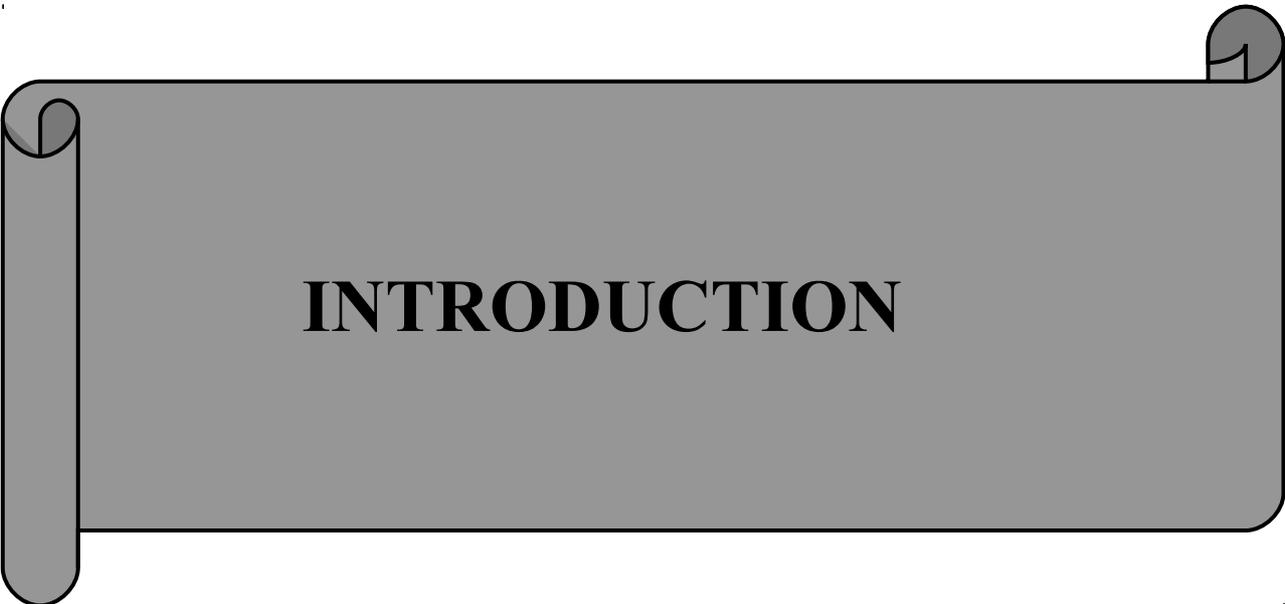
SIDA : Syndrome Immuno-Déficience Acquise



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	3
I-GENERALITES.....	5
1. Epidémiologie	6
2. Définition.....	7
3. Physiopathologie.....	10
4. Diagnostic de la tuberculose.....	12
5. Traitement de la tuberculose.....	13
6. Effets secondaires	15
7. Définition.....	16
8. Physiopathologie de l'infection au VIH/SIDA.....	17
9. Signes cliniques de l'infection au VIH.....	19
10. Diagnostic du VIH.....	21
11. Traitement de l'infection au VIH/SIDA.....	22
12. Prise en charge de la co-infection TB/VIH.....	25
II- METHODOLOGIE.....	27
1. Cadre et lieu d'étude.....	28
2. Type et période d'étude.....	28
3. Population d'étude.....	28
4. Critères d'inclusion.....	28
5. Critères de non inclusion.....	28
6. Collecte des données.....	29
7. Déroulement de l'étude.....	29
8. Définition des variables.....	30
9. L'éthique.....	32

III- RESULTATS.....	33
IV- COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	41
V- CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS.....	48
VI- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	52
- ANNEXES.....	



INTRODUCTION

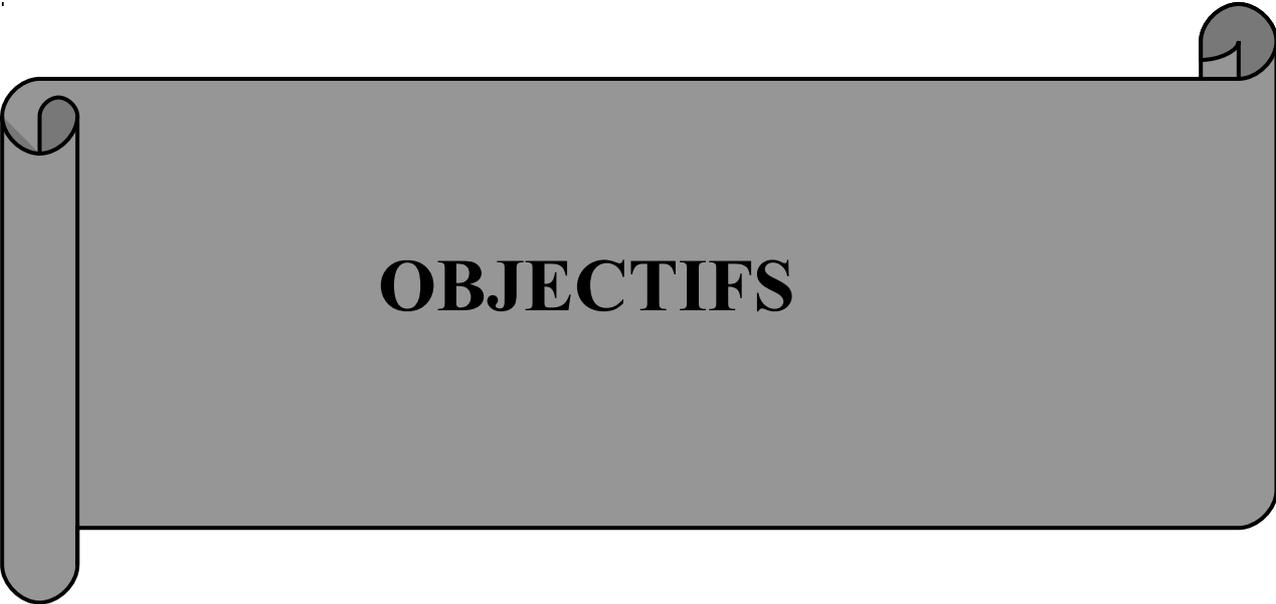
Classée urgence mondiale par l'OMS depuis 1993, la tuberculose représente à l'échelle mondiale un problème majeur de santé publique. En Afrique, elle prend des proportions alarmantes selon le 9^{ème} rapport annuel de l'OMS et le Mali n'est pas épargné [1].

D'après ce rapport, il y a :

- Une nouvelle infection par le bacille tuberculeux chaque seconde dans le monde.
- Un tiers de la population mondiale est infecté par le bacille de Koch.
- 1.7 millions de décès dû à la tuberculose en 2003 soit près de 5000 personnes par jour.

La tuberculose ne cesse de progresser surtout en Afrique malgré la chimiothérapie gratuite dans certains pays de l'Afrique et de l'Asie du SUD EST. Cette augmentation des cas de tuberculose est favorisée par l'épidémie de VIH/sida, apparue au début des années 1980. L'infection par le VIH favorise l'éclosion de la tuberculose en affaiblissant les défenses immunitaires de l'organisme. Le VIH et la tuberculose constituent une association meurtrière. L'OMS estime que le nombre de cas de la tuberculose diminuerait dans le monde de 1,5% par an en absence de VIH. D'autres facteurs surajoutés à l'infection à VIH peuvent expliquer la recrudescence de la tuberculose dans le monde tels que la pauvreté, la croissance démographique galopante naturelle aggravée par les phénomènes migratoires. Ces facteurs sont majorés par la mauvaise gestion des systèmes de santé liée aux programmes d'ajustement structurel. Les tendances épidémiologiques indiquent que la tuberculose est en progression.

Plusieurs études menées au Mali ont prouvé l'efficacité du traitement anti tuberculeux chez les tuberculeux immunocompétents. Il nous a paru intéressant de mener une étude portant sur la co infection Tuberculose/VIH afin de déterminer les effets secondaires des antituberculeux en fonction de la sérologie.



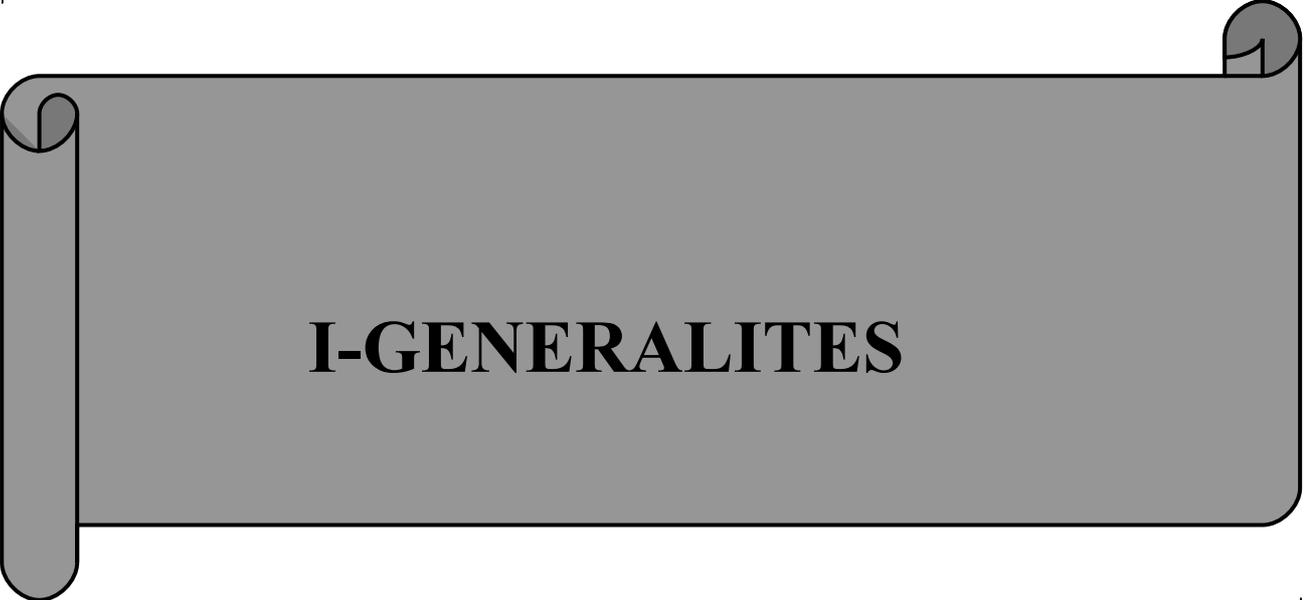
OBJECTIFS

A- Objectif général :

Etudier la prévalence des effets secondaires des médicaments antituberculeux chez les personnes co-infectées par la Tuberculose/ VIH

B- Objectifs spécifiques :

1. Déterminer les régimes de la chimiothérapie antituberculeuse en fonction du VIH
2. Déterminer les principaux effets indésirables des molécules antituberculeuses
3. Déterminer le taux de succès du traitement antituberculeux chez les personnes séropositives.
4. Identifier la prise en charge des effets indésirables.
5. Identifier le profil des patients co-infectés TB/VIH



I-GENERALITES

1- Epidémiologie :

Les dernières estimations de l'OMS évaluent à 40 millions le nombre de personnes infectées par le VIH dans le monde, dont 25 millions en Afrique. La tuberculose représente la complication infectieuse la plus fréquente chez les malades infectés. Il en résulte qu'une proportion variable des malades tuberculeux est co-infectée par le VIH. Si cette proportion est faible dans les pays occidentaux, où l'infection tuberculeuse est rare dans la population d'adultes jeunes, elle est beaucoup plus élevée dans les régions où la tuberculose et le VIH touchent la même classe d'âge. Globalement, 11% des cas de tuberculose sont co-infectés par le VIH, mais la proportion s'élève à 38% en Afrique et peut atteindre 75% dans certains pays comme le Malawi et le Zimbabwe, où l'incidence de la tuberculose a passé de 60 cas pour 100 000 habitants en 1980 à 400 pour 100 000 habitants en 2004 [2]. A l'inverse, une forte proportion des malades porteurs du VIH développera une tuberculose (entre 30 et 75% selon le risque annuel d'infection dans la population locale) [3]. Il existe ainsi une relation entre la prévalence du VIH dans la population générale et la proportion de cas positifs parmi les tuberculeux de la même région [4]. L'interaction entre le VIH et la tuberculose, longtemps négligée, est considérée actuellement comme le facteur déterminant pour l'évolution future de la tuberculose dans le monde. Dans les régions du monde où la prévalence du VIH dans la population générale est inférieure à 4%, l'incidence de la tuberculose est stable ou en baisse. Dans les régions où la prévalence dépasse 4%, l'incidence de la tuberculose augmente, et cela même dans les pays qui disposent d'un programme efficace de lutte antituberculeuse (stratégie DOTS de l'OMS) (figure 1) [5]. Les pays occidentaux sont indirectement touchés par le biais des migrants provenant de zones à haute endémie, qui peuvent être porteurs de l'une ou l'autre infection, voire des deux [6].

Tuberculose chez les séropositifs

Dans les populations où les tuberculeux sont fréquemment co-infectés par le VIH, on assiste à une augmentation progressive de la proportion de femmes parmi les malades, donc à une augmentation du risque de transmission de la tuberculose (et du VIH) de la mère à l'enfant. Chez les enfants séropositifs, la tuberculose représente également une cause fréquente d'infection respiratoire aiguë [7]. Dans l'ensemble, les séropositifs ont cependant plus souvent des formes de tuberculose extrapulmonaire, non contagieuse, donc leur influence sur la transmission de la maladie dans la population générale semble plus faible que celui des tuberculeux séronégatifs [8]. La co-infection complique également le traitement de la tuberculose, en raison de la fréquence élevée des intolérances médicamenteuses observées chez les patients séropositifs et des interactions médicamenteuses entre les antituberculeux (en particulier la rifampicine) et certains antirétroviraux [9]. Un document impressionnant relate l'expérience personnelle d'un soignant atteint simultanément d'un sida et d'une tuberculose multirésistante [10].

L'impact de la tuberculose sur la progression de l'infection VIH est peu clair. La tuberculose favorise la réplication du virus VIH *in vitro* et il semble que les séropositifs atteints de tuberculose ont une charge virale plus élevée que les non-tuberculeux, mais il n'est pas possible de dire s'il s'agit d'un effet direct de la tuberculose ou d'une sensibilité accrue des malades en stade avancé envers la tuberculose.

2- Définition :

La tuberculose est une maladie infectieuse due au *Mycobacterium tuberculosis* et plus rarement due au *Mycobacterium bovis* [11]. On distingue généralement deux types de tuberculose [12] :

2.1. Tuberculose pulmonaire

Cette tuberculose est caractérisée par des lésions pulmonaires. Il existe deux formes.

- Tuberculose pulmonaire à microscopie positive ou TPM+ :

Elle se définit par :

* Au moins deux échantillons de crachat positif pour le BARR à la microscopie directe ;

* Au moins un échantillon de crachats positifs pour le BARR à la microscopie directe avec des anomalies radiologiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire évolutive ;

* Au moins un échantillon de crachats positifs pour le BARR à la microscopie directe et mise en évidence du bacille de Koch par culture sur cet échantillon.

- Tuberculose pulmonaire à microscopie négative ou TPM- :

Elle se définit par

*Au moins trois échantillons de crachats négatifs pour le BAAR en microscopie directe avec des anomalies radiologiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire évolutive étendue ;

*Au moins deux séries des trois échantillons de crachats négatifs pour le BAAR en microscopie directe avec des anomalies radiologiques compatibles avec une tuberculose pulmonaire active et persistante malgré un traitement antibiotique à large spectre non spécifique ;

*Au moins un échantillon de crachat négatif pour le BAAR en microscopie directe et dont la seule culture est positive pour le BAAR.

2.2- Tuberculose extra pulmonaire

Elle atteint des organes autres que le poumon, le plus souvent la plèvre, les ganglions lymphatiques, la colonne vertébrale, les articulations, les voies génito-urinaires, le système nerveux, l'abdomen et la peau.

2. a - Agent Pathogène :

Les mycobactéries peuvent être classées en deux groupes très différents malgré leur appartenance au genre *Mycobacterium* [13,14] :

- ❖ Les mycobactéries tuberculeuses ;

M. tuberculosis hominis;

M. bovis;

M. africanum

- ❖ Les mycobactéries non tuberculeuses.

2. b- Mode de contamination :

2.b1- Contamination directe

Elle se fait par :

- ❖ La voie aérienne, d'un sujet tuberculeux pulmonaire à un sujet sain. Lors d'un effort de toux ou d'un éternuement, le patient tuberculeux contagieux expulse dans l'air des gouttelettes microscopiques contenant des bacilles appelées des gouttelettes de Pflüger qui peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs heures [15,16].
- ❖ La voie entérogène par l'intermédiaire de certains aliments.

2.b2- Contamination indirecte

Elle se fait généralement par l'intermédiaire de crachats desséchés expectorés par les malades et remis en suspension par les mouvements de l'air [17,18].

3- Physiopathologie :

3.1- Tuberculose infection :

Dans 97% des cas, la contamination tuberculeuse se fait par voie aérienne. Le sujet tuberculeux émet lors de la toux un aérosol de particules contenant des bacilles tuberculeux ou *gouttelettes de Pflüger*. Les plus petites particules pénètrent au niveau alvéolaire. Les bacilles tuberculeux vont se multiplier dans les macrophages et déterminer la formation d'un *chancre d'inoculation* au niveau des lobes [19]. La dissémination se fait d'abord par voie lymphatique et ganglionnaire, puis sanguine

avec localisations secondaires, dont la plus importante au niveau pulmonaire se situe aux apex [20]. Dans la majorité des cas, cette infection évolue favorablement.

3.2- Tuberculose maladie :

Les défenses de l'organisme étant insuffisantes ou dépassées, les bacilles se multiplient : c'est la phase de la tuberculose maladie. Elle est due soit à

- une réinfection de l'organisme par les bacilles de Koch (BK)
- une activation des BK restés quiescents dans l'organisme.

A ce stade de la tuberculose maladie, on note la présence de signes cliniques et de signes radiologiques [21].

3.2-1 Clinique :

a- Primo infection tuberculeuse

Les manifestations du premier contact d'un organisme avec le BK peuvent être cliniques [22, 23]:

- ❖ Une altération de l'état général : asthénie, amaigrissement, baisse du rendement scolaire.
- ❖ L'érythème noueux ou « érythème induré de Bazin » est un peu plus fréquent. Il s'agit d'une éruption de nodosités dermo-hypodermiques contusiformes, un peu douloureuses, siégeant souvent à la face tibiale des jambes, évoluant par poussée, avec parfois une fébricule et des arthralgies.
- ❖ La kérato conjonctivite avec l'œil rouge larmoyant unilatéral qui est de nos jours rare.

Dans la majorité des cas, cette primo infection est latente.

b- Tuberculose pulmonaire commune

Les signes les plus fréquents de tuberculose pulmonaire sont [24, 25] :

- ❖ une toux persistante pendant 3 semaines ou plus. Tout patient âgé de 15ans ou plus, se présentant dans une formation sanitaire avec ce symptôme est un cas « suspect de la tuberculose »
- ❖ une hémoptysie ;
- ❖ une dyspnée ;
- ❖ des douleurs thoraciques ;
- ❖ une anorexie ;
- ❖ un amaigrissement ;
- ❖ une asthénie ;
- ❖ une hypersudation ;
- ❖ parfois une hyperthermie ;

Tout patient présentant ces symptômes, et ayant été en contact avec un tuberculeux contagieux est susceptible de souffrir de tuberculose [26].

c- Tuberculose extra pulmonaire

Les symptômes de tuberculose extra-pulmonaire dépendent de l'organe atteint. Des douleurs thoraciques en cas de pleurésie tuberculeuse, une adénopathie, une déformation à angle aigu de la colonne vertébrale sont les signes les plus fréquents de tuberculose extra-pulmonaire [24].

4-Diagnostic :

4.1. Circonstance de découverte :

- Consultation spontanément dans une formation sanitaire, pour des symptômes évocateurs de la tuberculose ;
- Contact avec un tuberculeux dont l'examen de crachats est positif ;
- Réalisation d'une radiographie du thorax qui montre une anomalie évoquant une tuberculose [27].

4.2. Diagnostic de la tuberculose :

A l'heure actuelle, le seul moyen de diagnostiquer une infection tuberculeuse latente est de pratiquer un test tuberculinique.

Le diagnostic de la tuberculose-maladie nécessite le recours à plusieurs types d'examen mais sa confirmation n'est obtenue qu'après la mise en évidence de BK dans les expectorations ou dans tout autre prélèvement humain. [28]

- Radiographie pulmonaire

La localisation pulmonaire de la tuberculose étant plus fréquente, une radiographie pulmonaire constitue un examen de base. Toute image suspecte peut faire l'objet d'investigations radiologiques complémentaires.

- Examens bactériologiques

Quelle que soit la localisation de la tuberculose, il faut effectuer des examens bactériologiques pour obtenir la confirmation de la tuberculose. La recherche des BK se fait sur des expectorations matinales ou sur tout autre prélèvement spécifique de la localisation extra pulmonaire.

Les échantillons envoyés au laboratoire sont examinés au microscope, puis mis en culture [29].

- Autres examens

En dernière instance, des techniques d'identification permettent de différencier les mycobactéries tuberculeuses des autres bactéries du même genre. Ces examens demandent un certain temps et la confirmation de la tuberculose ne peut être obtenue qu'après quinze et trente jours.

5-Traitement :

5-1- But :

- ❖ Guérir le malade de sa tuberculose ;
- ❖ Eviter le décès entraîné par la tuberculose évolutive ou ses complications ;
- ❖ Prévenir les rechutes de la tuberculose ;
- ❖ Eviter le développement de la pharmaco résistance ;
- ❖ Diminuer la transmission de la maladie à d'autres personnes donc sa dissémination [30, 31].

5-2- Moyens médicamenteux :

Le traitement de la tuberculose repose sur la polychimiothérapie. Le traitement des cas de tuberculose à frottis positifs comprend deux phases.

Une phase initiale de traitement ou phase intensive qui comporte quatre médicaments à savoir l'éthambutol (E), la rifampicine (R), l'isoniazide (H) et le pyrazinamide (Z). Parfois on ajoute la streptomycine (S) aux quatre molécules ci-dessus lors de la phase initiale. Cette phase a l'avantage d'être très efficace pour éliminer les bacilles et réduire la résistance aux antituberculeux [32]. Elle dure deux ou trois mois.

La phase de continuation est nécessaire à la guérison définitive du patient. Elle permet d'éviter la rechute de la tuberculose à l'arrêt du traitement. Elle ne nécessite pas autant de médicaments, mais sa durée doit être suffisamment longue pour être efficace voire quatre mois [30].

5-3- Tableau I : Catégorisation des malades et régime thérapeutique [9]

Catégorie	Définition	Régime de traitement
Catégorie I	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive (TPM+)	2mois ERHZ et 4mois de RH OU 2mois ERHZ et 6mois de EH
Catégorie II	Retraitement de TPM+ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Echec ▪ Rechute ▪ Reprise du traitement après abandon. 	2mois SERHZ + 1mois ERHZ+ 5mois RH OU 2mois de ERHZ et 4mois de ERH.
Catégorie III	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire à Microscopie négative Tuberculose extra pulmonaire	2mois de RHZ + 4 mois RH 2mois RHZ + 6 mois EH.
Catégorie IV	Echec après retraitement	

Légende :

SERHZ : Association de Streptomycine, Ethambutol, Rifampicine, Isoniazide et de Pyrazinamide.

ERHZ: Association de Ethambutol, Rifampicine, Isoniazide et de Pyrazinamide.

RH : Association de Rifampicine et Isoniazide.

ERH : Association de Ethambutol, Rifampicine et Isoniazide.

RHZ : Association de Rifampicine, Isoniazide et Pyrazinamide.

5-4- Résultats du traitement :

A l'arrêt du traitement dans un Centre de Dépistage et Traitement CDT, le malade sera classé dans une des catégories suivantes : [1, 20]

Guéri : patient qui a deux frottis négatifs successifs et dont le dernier est réalisé à la fin du traitement.

Traitement terminé : patient ayant suivi jusqu'au bout son traitement, mais qui n'a pas bénéficié d'une bacilloscopie à la fin de son traitement.

Echec : patient en traitement dont les frottis sont positifs à cinq mois, ou plus tard au cours du traitement.

Décès : patient décédé pendant le déroulement de la chimiothérapie.

Perdu de vue : patient n'ayant pas pris ses médicaments pendant deux mois consécutifs.

Transféré : patient enregistré dans un CDT et qui est adressé à un autre CDT pour y poursuivre son traitement.

6- Effets indésirables :

Le traitement antituberculeux entraîne soit des réactions secondaires nécessitant un arrêt du traitement, soit une hospitalisation du malade. Il s'agit des :

- Réactions d'hypersensibilité aux antituberculeux se manifestant par un prurit, une éruption cutanée ;
- Réactions généralisées comme un choc, un purpura ;
- Troubles de la vision.

Les vertiges peuvent être consécutifs à des lésions vestibulaires [19].

7-Définition de l'infection au VIH :

C'est une infection virale transmissible, causée par le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) qui infecte les lymphocytes TCD4 entraînant leur destruction [33]. Ces derniers étant en effet des cellules coordinatrices de la réponse immunitaire.

Par ailleurs, les cellules infectées exposent à leur surface membranaire des protéines virales qui sont reconnues par des cellules immunitaires saines. Il s'en suit un processus de « baiser de la mort » (kiss of death) par lequel la cellule saine est détruite par activation de la voie de l'apoptose.

L'infection au VIH évolue en trois phases :

- ❖ de primo infection ;
- ❖ asymptomatique ;
- ❖ de la maladie : Sida.

7-1- Agent pathogène de l'infection au VIH :

L'agent pathogène de cette infection est le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il existe le VIH1 et le VIH2 qui sont tous des rétrovirus de la famille des lentivirus infectant l'homme et responsable du Syndrome d'Immuno Déficience Acquise (SIDA) [34]. Les agents pathogènes à l'origine du SIDA et la forme clinique que prend celui-ci dépendent du stade de l'infection et de l'importance du déficit immunitaire qui lui est associé.

7-1-1 Structure :

Ce sont des virus à ARN dimérisés, de forme sphérique. Le VIH possède une enzyme transcriptase inverse lui permettant de transcrire son ARN en ADN pro viral et une enzyme intégrase favorisant l'intégration de l'ADN pro viral à l'ADN de la cellule hôte [35]. Le VIH possède des gènes de régulation.

7-1-2- Variation antigénique :

Le VIH1 est divisé en trois groupes : Groupe M, Groupe O et Groupe N.

Le groupe M (majeur), universel, comprend neuf sous types de A à K sauf E et I;

Les groupes N et O limités au Cameroun et aux pays voisins, comprend 5 sous types de A à E [33].

7-2- Mode de contamination :

Depuis le début de la pandémie, trois modes de transmission ont été observés :
[36, 37]

- ❖ La transmission par voie sexuelle ;
- ❖ La transmission par voie sanguine ;
- ❖ La transmission mère – enfant.

L'allaitement présente de nos jours, un risque supplémentaire de contamination du bébé.

7-3- Facteurs de risque de l'infection :

- ❖ La pauvreté ;
- ❖ Les facteurs culturels ;
- ❖ Les facteurs liés au sexe [35].

8- Physiopathologie de l'infection au VIH / SIDA :

8-1- Entrée et multiplication des virus :

8-1-1- Cellules cibles :

Parmi ces cellules, on distingue :

- les cellules cibles principales constituées des lymphocytes T CD4+, des macrophages, des monocytes, des cellules microgliales du cerveau, des cellules dendritiques des ganglions [38, 39].
- Les cellules cibles associées telles que les cellules précurseurs de la moëlle, les anthérocytes.

8-1-2- La multiplication :

Le virus du Sida a besoin des lymphocytes T CD4 + pour sa multiplication. L'affinité du virus à cette cellule est due à la présence de 6 corécepteurs, substances chimio – attractantes, à sa surface. Les plus importants sont :

Le corécepteur CxCR4 appelé fusine, exprimé à la surface de bon nombre de cellules et n'est reconnu que par le VIH.

Le corécepteur CCR5, exprimé surtout à la surface des macrophages et des lymphocytes T mémoires.

Grâce à ces corécepteurs, on a l'adhésion du virus aux lymphocytes T CD4 +. Cette adhésion favorise la fusion de l'enveloppe du virus avec la membrane cellulaire. Il s'en suit la décapsidation du virus.

8-1-3- Le cycle de réplication du virus dans la cellule :

- ❖ Transcription de l'ARN viral en ADN pro viral grâce à la RT ;
- ❖ Intégration de l'ADN pro viral dans le génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale ;
- ❖ Transcription ADN pro viral en ARN par l'ARN polymérase II puis sa migration du noyau viral vers le cytoplasme ;
- ❖ Assemblage des composants du virus ;
- ❖ Maturation des virions ;
- ❖ Bourgeonnement au niveau de la membrane cellulaire entraînant la libération des virus.

Par cette multiplication, nous avons 1 – 10 milliards de nouveaux virus par jour chez le sujet immunodéprimé.

8-1-4- Les conséquences de la multiplication virale :

Les cellules du système contrôlent la réplication virale dès le début de l'infection au VIH. Cette réponse est instable et n'est pas durable. Elle sera vite débordée par le VIH qui continuera sa progression.

Les lymphocytes T CD4 sont activés, infectés puis détruits en masse. On parle de destruction de l'immunité cellulaire.

L'organisme hôte stimule donc le système immunitaire à produire des lymphocytes T CD4 jusqu'à épuisement de ses capacités. A ce stade d'épuisement, alors que la réplication virale continue son ascension, nous assistons à un déficit immunitaire. C'est alors qu'apparaissent les infections opportunistes, les cancers. Nous avons à ce stade une évolution vers la maladie : le Sida.

9-Signes cliniques de l'infection au VIH :

Les signes cliniques de l'infection au VIH varient considérablement selon le stade de l'évolution de l'infection. Dans son livre « Des virus et des Hommes », le professeur Luc Montagnier indique que cette maladie n'a aucun symptôme spécifique constant.

9-1 Primo infection ou phase aiguë :

La durée moyenne d'évolution de la primo infection est égale à deux semaines et le risque contagieux est fort. La charge virale est élevée au cours de la primo infection. Les symptômes à cette phase sont peu spécifiques. Ils apparaissent entre un(1) et six(6) semaines après la contamination sous forme de syndrome pseudo grippal ou mononucléosique [40].

La fièvre est quasi existante accompagnée de céphalées de myalgies, d'asthénie.

Les signes cutanéomuqueux associés, sont une angine érythémateuse ou pseudomembraneuse, une éruption cutanée maculo-papuleuse touchant essentiellement le tronc et la face [41]. Peuvent s'y associer des ulcérations cutanéomuqueuses superficielles, surtout génitales et buccales.

Dans la moitié des cas, apparaissent au cours de la deuxième semaine des adénopathies multiples, cervicales axillaires et inguinales. Des manifestations digestives à type de diarrhée avec douleurs abdominales sont présentes dans un tiers des cas [42].

9-2-Phase asymptomatique ou phase chronique:

Elle est de durée variable quelques semaines à plusieurs années. Elle résulte de l'équilibre entre les lymphocytes T CD4 détruits et la compensation en CD4. Durant cette période la virémie est faible. Le sujet infecté ne présente pratiquement aucune manifestation clinique.

9-3-Phase symptomatique :

❖ Phase pré Sida :

Elle témoigne d'une immunodépression modérée avec baisse progressive des lymphocytes T CD4. La lymphadénopathie chronique est fréquent à ce stade. Ce sont des adénopathies cervicales indolores et isolées.

❖ Phase de Sida :

A ce stade apparaissent les infections opportunistes et les tumeurs. Le Sida se définit comme le syndrome de l'immunodéficience acquise.

9-4-Classification de l'infection au VIH selon l'OMS :

STADE I : Patient asymptomatique

Adénopathie persistante.

STADE II : Perte de poids inférieur 10% du poids corporel

Manifestations cutanéomuqueuses mineures

Zona au cours des 5 dernières années

Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures.

STADE III : Perte de poids supérieur 10% du poids corporel

Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois

Fièvre prolongée inexplicée pendant plus d'un mois

Candidose buccale (muguet)

TBC pulmonaire dans l'année précédente

Infections bactériennes sévères.

STADE IV : Pneumocystose

Toxoplasmose cérébrale

Maladie de Kaposi

Lymphome

Mycobactériose atypique généralisée.

10-Diagnostic :**10-1-Diagnostic indirect :**

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

- **Méthode d'ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) [43] :**

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

- **Tests rapides :**

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

- **Western blot :**

C'est un test de confirmation dans le but d'éliminer le risque de résultat faussement positif.

Le sujet est considéré séropositif si l'on dépiste une fois des anticorps dirigés contre les protéines constitutives du virus et contre les protéines internes du virus [44].

Tous ces tests de dépistage comportent des risques de fausses positivités.

10-2-Diagnostic direct :

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

- **Détection de l'Ag p24 :**

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

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

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

10-3-Autres méthodes diagnostiques :

- ❖ Isolement du VIH en culture de cellules
- ❖ Détection des acides nucléiques viraux.

11- Traitement de l'infection au VIH / SIDA :

11-1-Buts du traitement :

- ❖ Réduction maximale et durable de la charge virale ;
- ❖ Réduction du risque de la transmission ;
- ❖ Restauration du système immunitaire ;
- ❖ Amélioration de la qualité de vie ;
- ❖ Augmentation de l'espérance de vie des séropositifs [45, 46].

11-2-Moyens : la prise en charge de l'infection au VIH/SIDA comprend deux phases

11.2.1 - Phase introductive :

Il n'existe pas encore de vaccination efficace contre le VIH. La prévention réside dans les mesures suivantes :

- ❖ La prévention de la transmission sexuelle ;
 - L'abstinence sexuelle ;
 - La fidélité ;
 - L'utilisation des préservatifs ;
 - La réduction du nombre de partenaires sexuels ;
- ❖ Sécurité des injections ;
- ❖ Recours aux médicaments pour prévenir la transmission mère – enfant [36, 47].

11.2.2 -Phase médicamenteuse :

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

❖ Les inhibiteurs de fusion :

Ils agissent à un stade précoce de la réplication du virus. Ils empêchent la fusion du virus à la cellule hôte voire leur pénétration. [46]

- ##### **❖ Les inhibiteurs de la Reverse Transcriptase :** Ils sont divisés en deux groupes qui sont :

- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase (INRT) : ce sont des prodrogues qui inhibent la RT par inhibition d'élongation de l'ADN en se substituant aux nucléosides normaux. Ils ont une demie vie courte et agissent aussi bien sur VIH1, que sur VIH2 [47]
- Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques de Reverse Transcriptase (INNRT) : ils sont directement actifs avec une excellente bio - disponibilité. Ils n'agissent pas sur les VIH2 et les VIH1 de groupe O. Ils ont une bonne pénétration cérébrale et placentaire d'où leur importance dans la prévention de la transmission mère – enfant. [36]

❖ **Les inhibiteurs de l'intégrase :**

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

❖ **Les inhibiteurs de la protéase :**

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

11-3-Indications :

Les traitements ne débutent pas systématiquement dès qu'on se rend compte de la séropositivité d'un sujet. Il est nécessaire d'effectuer des bilans sanguins tels que le taux de CD4, la charge virale, parfois même le taux de lymphocytes totaux.

11-4-Critères d'initiation du traitement ARV :

- **Tableau II** : En fonction du taux des CD4

Taux de CD4	Conduite à tenir
CD4 < 200 / ml	• Traitement sans considération du stade clinique
200/ml < CD4 < 350/ml	• Traitement si CV > 100000 copies / ml

	<ul style="list-style-type: none"> • Initier le traitement avant la chute de CD4 < 200/ ml • Surveillance du taux de LT CD4 tous les 3 – 6 mois.
CD4 > 350 / ml	<ul style="list-style-type: none"> • Différer le traitement surtout chez les patients asymptomatiques • Si sujet symptomatique initier le traitement.

- **Tableau III** : En fonction de la classification de l'OMS 2005-2006

STADE	CD4 DISPONIBLE	CD4 NON DISPONIBLE
I	Traiter si le taux de CD4 est inférieur à 200 copies /ml.	Pas de traitement
II	Traiter si le taux de CD4 est inférieur à 200 copies /ml.	Si le taux lymphocytes totaux est inférieur à 1200/mm ³ commencer le traitement
III	Discuter le traitement si CD4 < 350 copies/ml. Démarrer le traitement si CD4 < 200 copies/ml.	Traiter
IV	Traitement indiqué	Traiter

11-5-Stratégies thérapeutiques :

- **2INRT + 1INNRT [34]:**

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

- **2INRT + 1IP [48, 49]:**

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

- **3INRT [50]:**

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

NB : Avant la mise en route de cette trithérapie, il est nécessaire de faire un bilan pré thérapeutique. Le but de ce dernier est de diagnostiquer une éventuelle infection opportuniste et une défaillance viscérale pré existante.

12-Prise en charge de la co-infection TB/VIH :

Il peut être difficile de prendre des médicaments contre la tuberculose et le VIH à la fois.

Bon nombre de médicaments anti-VIH ont un effet sur ceux que l'on emploie pour combattre la tuberculose et vice versa.

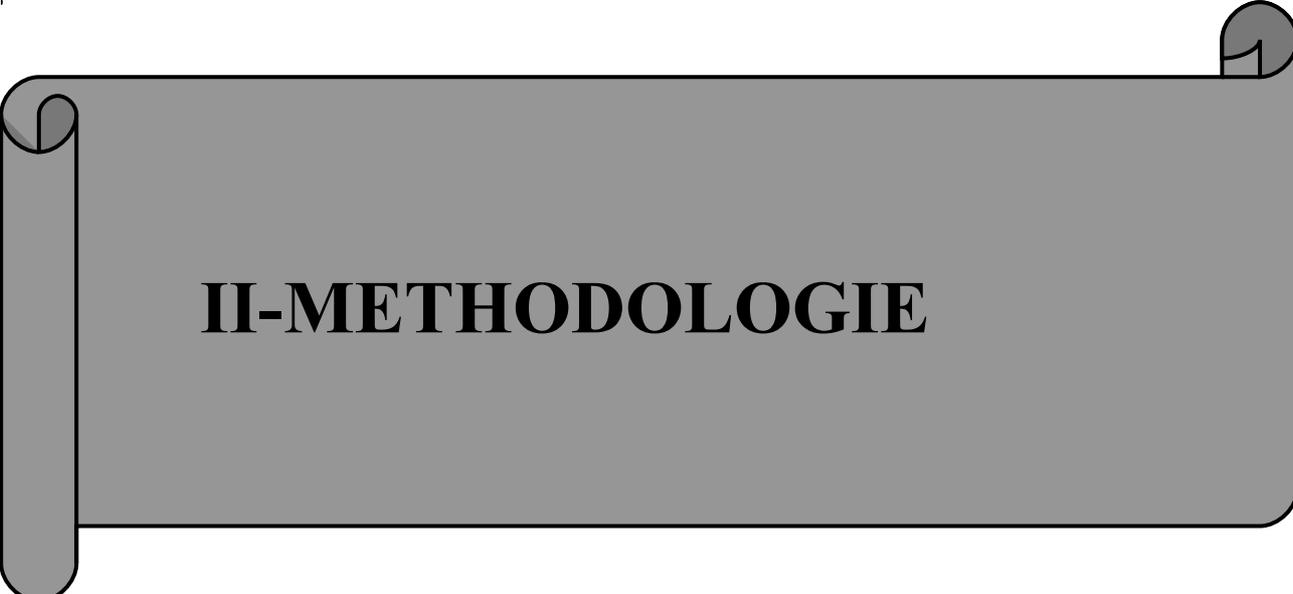
Les médicaments comme Rifampicine ou la Rifabutine, couramment utilisée contre la tuberculose, peuvent diminuer la concentration des médicaments anti-VIH dans le sang au point de leur faire perdre toute efficacité.

Les médicaments anti-VIH peuvent à eux augmenter la concentration des médicaments antituberculeux dans le corps au point de provoquer des effets secondaires graves.

Si traitement tuberculose/VIH, il faut suivre les consignes particulières, en collaborant avec les médecins ou professionnels de santé.

➤ Malade co-infecté qui ne suit pas un traitement ARV

- Traiter immédiatement la Tuberculose
- Donner du Cotrimoxazole
- Faire la numération des CD4
 - $CD4 < 200/mm^3$: débuter les ARV entre 2 semaines et 2 mois après le début du traitement antituberculeux
 - $200 < CD4 < 350$: débuter les ARV à la fin du 2ème mois ou si possible à la fin du traitement antituberculeux
 - $CD4 > 350/mm^3$: différer la mise sous ARV et attendre la fin du traitement anti tuberculeux [50]
- Malade sous ARV dépisté tuberculeux
 - S'assurer de l'observance et de la tolérance
 - Mettre sous traitement anti-tuberculeux
 - En substituant l'Inhibiteur de Protéase ou la Névirapine par l'Efavirenz si nécessaire.
 - Ou instituer un traitement fait de 3INRT.
 - Hospitaliser quelques jours pour surveillance [50].



II-METHODOLOGIE

1-Cadre et lieu d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le service de la tuberculose au centre de santé de référence de la commune I (CS.Ref CI) du district de Bamako.

Le CSRef CI comprend 11 services.

Le service des tuberculeux comprend (3) trois salles.

Le personnel était composé :

- ❖ D'un médecin généraliste.
- ❖ De trois internes Hospitalier.
- ❖ D'une infirmière major.
- ❖ L'équipe était appuyée par les infirmiers bénévoles et les stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

1. Type et période d'étude :

Il s'agissait d'une étude rétrospective basée sur l'étude de la prévalence des effets secondaires des médicaments antituberculeux chez les personnes co-infectées par le VIH/SIDA sur une période de 12 mois du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2009.

Les données ont été recueillies du 15 Novembre au 20 Décembre 2010

4. Population d'étude :

Elle a concerné tous les patients suivis pour tuberculose/VIH et ayant reçu un traitement antituberculeux.

5. Critères d'inclusions :

- Tuberculose/VIH documenté sur le plan biologique et radiologique, quelque soit la forme de la tuberculose
- Dossier clinique complet.
- Recevant un traitement antituberculeux.

6. Critère de non inclusion :

- Tuberculeux non infectés par le VIH
- Dossier incomplet

- Malade non consentant
- Cas chroniques

7. Collecte des données :

Nous avons utilisé des fiches d'enquêtes individuelles et les dossiers des malades. Les données sur les dossiers des malades ont été rapportées sur les fiches d'enquête confectionnées à cet effet

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SPSS 12.0. Le document thèse a été saisi sur le logiciel Microsoft Word 2003.

8. Déroulement de l'étude :

Pour mener à bien cette étude nous avons procédé à :

- ❖ L'identification du patient : l'âge, le sexe, la résidence
- ❖ La détermination des différents types de Tuberculose (pulmonaire et extrapulmonaire).
- ❖ Des molécules utilisées.
- ❖ Des catégories thérapeutiques en fonction du type de tuberculose.
- ❖ La nature des effets secondaires selon leur classe (majeurs, mineurs).
- ❖ Les principaux effets secondaires (L'hépatite médicamenteuse, les réactions cutanées, névrite optique rétrobulbaire, atteinte cochléovestibulaire, douleurs articulaires, vomissement, état confusionnel...).
- ❖ Les effets secondaires mineurs tels que, anorexie, nausée et douleurs abdominales entraînés par la rifampicine. Ces effets peuvent être évités en prenant les comprimés juste avant de dormir. Pour calmer les douleurs articulaires et sensation de brûlure dans les pieds on donne respectivement de l'aspirine et de la pyridoxine à la dose de 100 mg/j. Pour les urines teintées en rouge-orangé, il faut rassurer le malade.

- ❖ Les effets secondaires majeurs tels que démangeaisons, éruption cutanée, surdité, troubles visuels... imposent l'arrêt du médicament responsable.
- ❖ L'anémie a été la pathologie sanguine la plus fréquente constatée au cours de notre étude.
- ❖ Un examen pulmonaire pathologique était le syndrome de condensation
- ❖ L'échantillonnage est exhaustif pour toute la durée de l'étude.

9. Définition des variables :

- Les molécules antituberculeuses : Etambutole (E), Rifampicine (R), Isoniazide (I), Pyrazinamide (Z) et Streptomycine (S).
- Les schémas thérapeutiques :
 - * 2RHZE/6EH *2RHZE/4RH *2SRHZE/1RHZE/5RH, et cela durant les 8mois de traitement dans un premier temps, six mois avec le nouveau protocole datant de Janvier 2009. les schémas thérapeutiques supérieurs à 8mois ne figurait pas dans notre étude.

➤ **Tableau IV : Catégorisation des malades et régime thérapeutique: [9]**

Catégorie	Définition	Régime de traitement
Catégorie I	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive (TPM+)	2mois ERHZ et 4mois de RH OU 2mois ERHZ et 6mois de EH
Catégorie II	Retraitement de TPM+ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ehec ▪ rechute ▪ reprise du traitement après abandon. 	2mois SERHZ + 1mois ERHZ+ 5mois RH OU 2mois de ERHZ et 4mois de ERH.
Catégorie III	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire à Microscopie négative Tuberculose extra pulmonaire	2mois de RHZ + 4 mois RH 2mois RHZ + 6 mois EH.
Catégorie IV	Ehec après retraitement	

➤ Nature des effets secondaires :

*mineurs (anorexie, nausée, douleurs articulaires...)

*majeurs (démangeaisons, ictère, surdité, troubles visuels...)

➤ Effets secondaires rapportés

➤ Type de tuberculose :

*tuberculose pulmonaire

* tuberculose extra pulmonaire

Les effets secondaires selon les organes :

- . Digestifs : Anorexie, nausée, vomissement, douleurs abdominales...
- . Neurologiques : brûlure, fourmillement, décharge électrique, tiraillement, engourdissement, douleur fulgurante, convulsion.
- . Peau : éruption cutanée, réactions lupoides, démangeaisons...
- . Foie : hépatite, ictère, ...
- . Œil : troubles visuels

10. L'éthique :

- L'identité du malade ne sera pas dévoilée.
- Les dossiers des malades sont consultés sur place dans la plus discrétion.
- Les effets secondaires des antituberculeux : apparaissent après l'administration des médicaments et qui disparaissent ou diminuent d'intensités qu'après avoir donné un traitement adjuvant ; de plus on reconnaît ses effets secondaires à partir des plaintes du malade.

L'étude des dossiers à été effectuée dans le respect de codes de la déontologie.



III-RESULTATS

A l'issue de notre étude nous avons enregistré 352 cas de tuberculose toute forme confondue ; qui ont bénéficiés d'un traitement antituberculeux :

* 53 patients ont répondu aux critères d'inclusion soit 15,05%

-dont 43 (81,10%) patients présentaient une tuberculose pulmonaire

-10 (18,90%) patients présentaient une tuberculose extrapulmonaire

Tableau I : Répartition des patients en fonction des caractéristiques socio-démographiques

Caractéristiques	Fréquence	Pourcentage
Age		
21 à 40 ans	30	56,6
41 à 60 ans	17	32,1
0 à 20 ans	5	9,4
61 et plus	1	1,9
Total	53	100
Sexe		
Masculin	31	58,5
Féminin	22	41,5
Total	53	100
Statut matrimonial		
Marié	34	64,2
Célibataire	15	28,3
Veuf	3	5,7
Divorcé	1	1,9
Total	53	100
Profession		
Ménagère	16	30,2
Commerçant	13	24,5
Autres	10	18,9
Fonctionnaire	5	9,4
Elève et étudiant	5	9,4
Cultivateur	4	7,5
Total	53	100

La tranche d'âge la plus fréquente a été de 21 à 40 ans avec 56,6% des cas.

Le sexe masculin était le plus fréquent avec un sexe ratio de 1,4 en faveur des hommes.

Les patients mariés étaient plus fréquents avec 64,2% des cas.

Les ménagères étaient les plus fréquentes avec 30,2% des cas.

Tableau II : Répartition des patients en fonction de la notion de contagé

Notion de contagé	Fréquence	Pourcentage
Non	50	94,3
Oui	3	5,7
Total	53	100

96,2% des patients étaient de nouveaux cas.

Tableau III : Répartition des patients en fonction de l'examen pulmonaire

Examen pulmonaire	Fréquence	Pourcentage
Syndrome de condensation	39	73,6
Normal	14	26,4
Total	53	100

Le syndrome de condensation était présent chez 73,6% des cas

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des lésions radiologiques

Lésion radiologique	Fréquence	pourcentage
Absente	42	79,2
Miliaire	5	9,4
Nodule	2	3,8
caverne	2	3,8
Autres	2	3,8
Total	53	100

Les lésions radiologiques étaient absentes chez 79,2% des cas.

Tableau V : Répartition des patients en fonction du taux de CD4

Taux de CD4	Fréquence	Pourcentage
Inf à 200	26	49,1
200 à 350	22	41,5
Sup. à 350	5	9,4
Total	53	100

49,1% de nos patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200.

Tableau VI : Répartition des patients en fonction de la mise sous ARV

Sous ARV	Fréquence	Pourcentage
Non	43	81,1
Oui	10	18,9
Total	53	100

Plus de la moitié de nos patients n'étaient pas sous ARV avec 81,1%

Tableau VII : Répartition des patients selon le traitement ARV

Type ARV	Fréquence	Pourcentage
-----------------	------------------	--------------------

Non	43	81,1
Lami+Zido+Efan	7	13,2
Lami+Zido+Lopi/rito	2	3,8
Atriplat	1	1,9
Total	53	100

Lami+Zido+Efan était le plus fréquent avec 13,2%

Tableau VIII : Répartition des patients en fonction de la catégorie de malade

Catégorie	Fréquence	Pourcentage
I	40	75,5
III	10	18,9
II	3	5,7
Total	53	100

La catégorie I était la plus fréquente avec 75,5% des cas.

Tableau IX : Répartition des patients en fonction du régime de traitement antituberculeux

Régime	Fréquence	Pourcentage
2RHZE/4RH	50	94,3
2SRHZE/1RHZE/5RHE	3	5,7
Total	53	100

Le régimes 2RHZE/4RH était le plus utilisé avec 94,3% des cas.

Tableau X : Répartition des patients en fonction du délai de survenu des effets secondaires

Délai de survenu	Fréquence	Pourcentage
M1	27	50,9
M3	16	30,2
M2	10	18,9
Total	53	100

Les effets secondaires survenaient chez la majorité des patients au premier mois du traitement avec 50,9%.

Tableau XI : Répartition des patients en fonction des effets secondaires
N : 53

Type d'effet secondaire	Fréquence	Pourcentage
Vomissement	41	77,1
Douleurs abdominales	39	73,6
vertige	35	66
Neuropathie périphérique	28	52,8
Céphalée	15	28,3
Nausée	13	24,5
Urine teintée	4	7,5
Trouble visuel	1	1,9

Le vomissement a été l'effet secondaire le plus fréquent avec 41 cas.

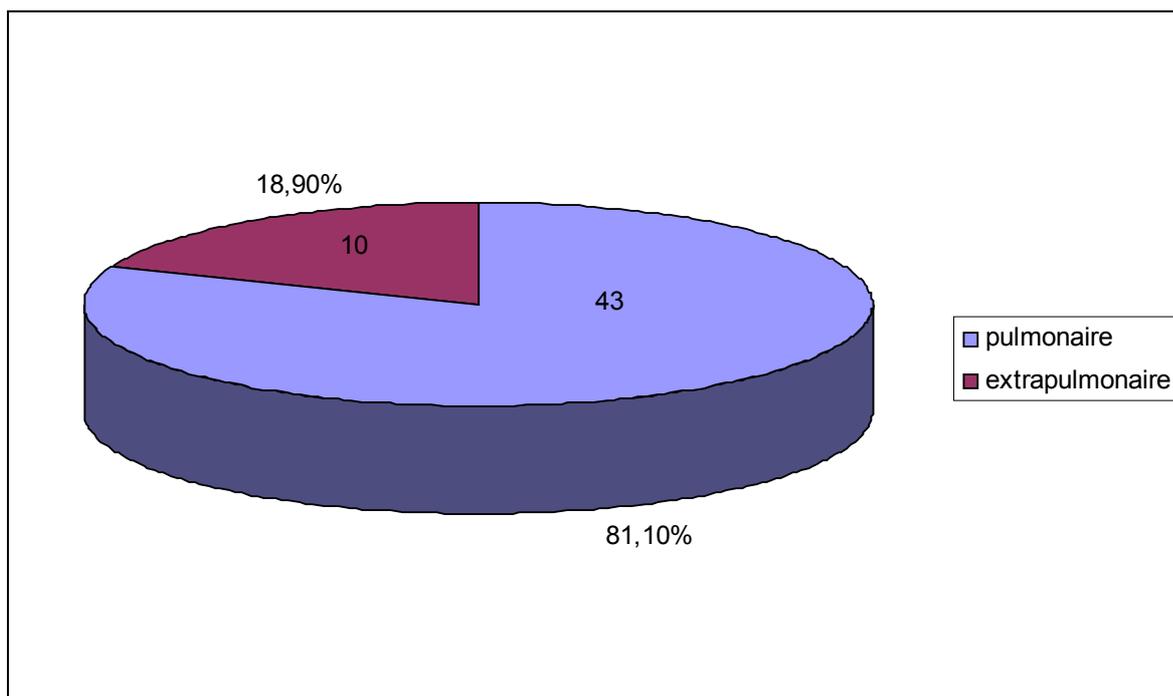
Prise en charge des effets secondaires :

Tableau XII : Répartition des patients en fonction de la prise en charge des effets secondaires

	Antalgique		AINS		Vitamine		Antiémétique		Antidépresseurs	
Oui	42	79,2%	15	28,3%	27	50,9%	28	52,8%	19	35,8%
Non	11	20,8%	38	71,7%	26	49,1%	25	47,2%	34	64,2%
Total	53	100%	53	100%	53	100%	53	100%	53	100%

Les antalgiques ont été les plus utilisés avec 79,2

- Paracétamol : 60mg/kg réparti en 4 prises
- Novalgin : 2comprimés 1à 3 fois/jour chez l'adulte
- Pimpéran : 1à 2 cuillère-mesure par prise en 3fois/jour ou 1comprimé/20kpg
- B. complexe : 1 à 3 comprimés par jour
- Ibuprofèn : 6comprimés à 400grammes par jour

Secteur I : Répartition des patients en fonction de la forme clinique de la tuberculose

La forme pulmonaire était la plus fréquente avec 81,1%.

Les formes extra pulmonaires se répartissent comme suite :

- Miliaires 5 cas
- Pleurale, mal de pott, abdominale, ganglionnaire et spondylodiscite (respectivement 1 cas)

Tableau XIII: Répartition des patients en fonction de l'évolution de la maladie.

Evolution	Fréquence	Pourcentage
Guérison	33	62,3
Perdu de vue	10	18,9
Décès	8	15,1
Echec	2	3,8
Total	53	100

La plupart de nos patients sont guérie avec 62,3% des cas.



**IV-COMMENTAIRES
ET
DISCUSSION**

A- Difficultés : Notre étude a concernée les patients suivis pour tuberculose/VIH dans le centre de santé de référence de la commune I. Elle est essentiellement descriptive et souffre de certaines limites notamment :

- ❖ Son caractère rétrospectif amenant la perte de certains renseignements importants ;
- ❖ L'insuffisance de plateau technique. En effet la limitation des moyens d'investigations ne permet pas le plus souvent d'éliminer de façon formelle l'apparition d'autres effets secondaires ;
- ❖ Le manque de données précises relatives à l'apparition et à la chronologie des effets secondaires ;
- ❖ L'absence de données antérieures sur notre thème qui a limité nos commentaires et discussion.

B- Malades :

B-1-Sexe : nous avons trouvé 31 hommes soit 58,5% contre 22 femmes soit 41,5% avec un sexe ratio de 1,4 en faveur des hommes. Ce résultat est proche de celui de GUEDENON. S [9] qui trouve 53,1% pour les hommes et 46,9% pour les femmes.

Cette forte population masculine des patients tuberculeux/Vih pourrait s'expliquer par les difficultés économiques des femmes, les obligeant à rester à la maison malgré les symptômes. Par contre, G.BRETON en République Centrafricaine a trouvé une prédominance féminine avec un sexe ratio de 1,21 [50].

B-2-Age : la tranche d'âge 21 à 40 ans était la plus représenté avec 56,6%. L'âge moyen de nos patients était de 31ans avec des extrêmes de 6ans et 80ans. Ce résultat est comparable à celui de E. KOUGUE qui a trouvé un âge moyen de 38ans avec des extrêmes 12 ans et 80 ans [51].

B-3- Profession :

La prévalence de l'infection par le VIH a été plus élevée chez les ménagères que chez les autres catégories socio professionnelles. Ceci peut s'expliquer par le fait que certaines activités pourraient exposer les individus à l'infection au VIH. L'analphabétisme le plus souvent associé à l'ignorance pourrait être une explication. D'autre part la négligence de la prévention chez les personnes lettrées a été décrite dans la littérature.

C- Aspect clinique :**1. Tuberculose :****1-1 Formes cliniques :**

La tuberculose pulmonaire était la forme fréquente avec 81,1%, ce résultat est compatible à ce que nous rapporte la littérature. Elle s'expliquerait par transmission inter humaine et l'hygiène de nos populations.

1-2 Signes radiologiques :**Type de la lésion :**

Les lésions miliaries ont été plus observées chez nos patients. Il n'y a pas une relation statistique entre les lésions et le statut VIH.

Ce résultat est différent de celui trouvé au MALI par E. KOUGUE qui avait montré une prédominance de l'association de nodules et d'infiltrats soit 35,2% et 5,7% d'absence d'anomalie [51].

L'anomalie radiologique a été décrite dans la littérature chez les patients TPM+. La défaillance du système immunitaire chez les séropositifs, entraînant une incapacité de ce système de déclencher la réaction immunitaire génératrice de granulome, pourrait être une explication.

2. VIH :

2.1 Statut VIH :

14,6% des cas sur l'ensemble des malades tuberculeux enregistrés dans le CSRéf CI et pendant la période d'étude sont immunodéprimés.

Notre résultat est comparable à celui de P.SOKOUDJOU qui avait trouvé un taux de séroprévalence de 11,34% [54]. Par contre il est inférieur à celui trouvé par E. KOUGUE dont la séroprévalence était de 37,5% [51].

Cette diversité entre les chiffres est probablement liée à la taille de l'échantillon, au mode de recrutement des malades et à la difficulté d'obtenir l'assentiment de nos malades tuberculeux afin de pouvoir réaliser une sérologie VIH de façon systématique chez tous les patients. La tendance de l'accroissement de la prévalence de l'infection à VIH au sein de la population tuberculeuse a été observée dans plusieurs pays.

2-2Sérotype :

La majorité de nos immunodéprimés soit 83% ont le VIH1. Ce résultat se rapproche de celui de E. KOUGUE qui avait noté une prédominance du sérotype 1 chez 88% des cas [51]. Ces mêmes observations ont été faites par A. KAMISSOKO [32] au Mali avec 92% de patients sous ARV.

D- Aspect thérapeutique :

La durée du traitement est de 6mois pour les catégories I et III, et 8mois pour la catégorie II au MALI.

La streptomycine est seulement utilisée dans le schéma thérapeutique de la catégorie II en première intensification. L'utilisation de la rifampicine en 2^{ème} phase du traitement permet de diminuer la durée du traitement à 6mois. Le schéma thérapeutique 2RHZE/4RH a été le plus utilisé soit 94,3% de patients.

E- Les effets secondaires :

L'apparition des effets secondaires a été observée chez tous nos patients. La majorité des symptômes apparaissaient au premier mois du traitement, ces résultats sont superposables à ceux de OUEDRAGO [54] qui retrouve la survenue des symptômes entre le 10^{ème} et 20^{ème} jours. SHIN [55] et al retrouvent des résultats différents (une moyenne de 9,1 mois). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients de leur étude avaient reçu un traitement de deuxième ligne, et une prophylaxie chez les patients présentant une comorbidité.

Les patients ayant présenté des troubles digestifs étaient beaucoup plus nombreux dont 77,1% des cas de vomissement, 73,6% de douleurs abdominales et 24,5% de nausée ; ceci pourrait s'expliquer par le mode et la voie d'utilisation des médicaments antituberculeux (voie orale et à jeun).

Plus de la moitié de nos patients ont présenté des troubles neurologiques, soit 66% de cas de vertige ; 28,3% de céphalée, 52,8% de neuropathie périphériques. Contrairement au résultat de OUEDRAGO [54] qui avait trouvé pour les neuropathies 40%. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que nos patients étaient immunodéprimés; ce qui constitue un pourvoyeur de neuropathie périphérique.

La fréquence des polynévrites s'explique par la carence vitaminique préexistante (patients dénutris) aggravée par l'Isoniazide. C'est pourquoi la vitamine B6 est souvent systématiquement associée au traitement antituberculeux.

Vingt deux (22) malades soit 41,1% des cas ont eu des douleurs articulaires. Ce résultat est supérieur à ceux de SCHABERG [55] et BELEMBAOGO [56] qui ont respectivement conclu à 2% et 7% d'arthralgies. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que tous nos patients sont séropositifs pour le VIH.

Nous avons eu un cas de troubles visuels soit 1,9%. Ce résultat est contraire à celui de BELEMBAOGO [56] qui avait rapporté 4 cas de troubles oculaires sur 104 patients.

F-Traitement symptomatique et évolution sous traitement :

Notre traitement repose sur l'association de la vitaminothérapie, des antalgiques, des antiémétiques et antidépresseurs tricycliques (35,8%) et dans une moindre mesure et selon les cas un traitement à base d'anti inflammatoire. Notre schéma est superposable à celui de SHIN et al [10] qui associent la vitaminothérapie et les antidépresseurs tricycliques chez 100% de ses patients.

L'évolution est marquée par une rémission des symptômes chez l'ensemble de nos patients. Nous avons obtenu des résultats encourageants avec la vitaminothérapie contre les neuropathies périphériques. Cependant une étude canadienne récente préconise d'associer d'emblée des antidépresseurs tricycliques (noraminotriptyline) et antiépileptiques (gabapentine). Cette approche thérapeutique permettrait d'après cette étude d'améliorer de manière significative la douleur neuropathique.

- L'évolution de nos malades sous traitement symptomatique a été favorable.

Quant aux effets secondaires biologiques leur prise en charge est le plus souvent corrélée à la clinique.

Les hyperuricémies asymptomatiques ne doivent pas être traitées.

Les cytolyses asymptomatiques conduisent à une surveillance rapprochée des transaminases.



**V-CONCLUSION
ET
RECOMMANDATION**

CONCLUSION:

Notre étude a porté sur les effets indésirables des antituberculeux utilisés chez les patients co-infectés par la tuberculose/VIH au CS Réf CI de Janvier à Décembre 2009. il s'agissait d'une étude rétrospective qui a porté sur 53 patients qui ont fait tous des effets secondaires. Le régime 2RHZE/4RH était le plus utilisé avec 94,4%. Les troubles digestifs étaient les plus fréquents avec 52,84% sur l'ensemble des effets secondaires.

Malgré les précautions pour la prise en charge de la co-infection TB/VIH-SIDA des effets secondaires liés aux antituberculeux méritent une attention particulières.

Un plan judicieux de suivi et une amélioration du protocole de traitement modifié si nécessaire peuvent jouer un rôle prépondérant dans le traitement et le contrôle de la tuberculose. Il aura l'avantage de baisser la mortalité et la morbidité souvent liées à au traitement de la tuberculose.

RECOMMANDATIONS :

A la lumière des résultats enregistrés et des constats faits au cours de l'étude, nos recommandations sont les suivantes :

1-Aux autorités politico administratives et sanitaires :

- * Renforcer les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH/SIDA.
- * Redynamiser la collaboration entre les programmes en charge de la tuberculose et du VIH/SIDA.
- * Multiplier les campagnes d'informations dans les médias sur le dépistage du VIH chez les patients tuberculeux.

2-Aux prestataires de services :

- * Faire une formation continue et permanente à la pratique du conseil et du dépistage de l'infection par le VIH.
- * Faire le dépistage systématique du VIH chez tous les patients tuberculeux.
- * Informer les patients quant à l'apparition des signes d'intolérance.
- * Assurer une surveillance minimale de l'activité sérique des aminotransférases, l'uricémie, la créatininémie avant le traitement et au cours du traitement.
- * Un traitement à base d'antihistaminique en cas de réactions cutanées mineurs (prurit),
- * Une vitaminothérapie B6 en cas de polynévrite des membres inférieurs,
- * Des antalgiques, des anti-inflammatoires ou des antigoutteux en cas de douleurs articulaires,
- * Un arrêt immédiat du traitement, la recherche du médicament responsable et le remplacement de ce produit en cas d'intolérances graves (hépatite, syndrome de Lyell, hypoacousie...).

3-Au PNLT :

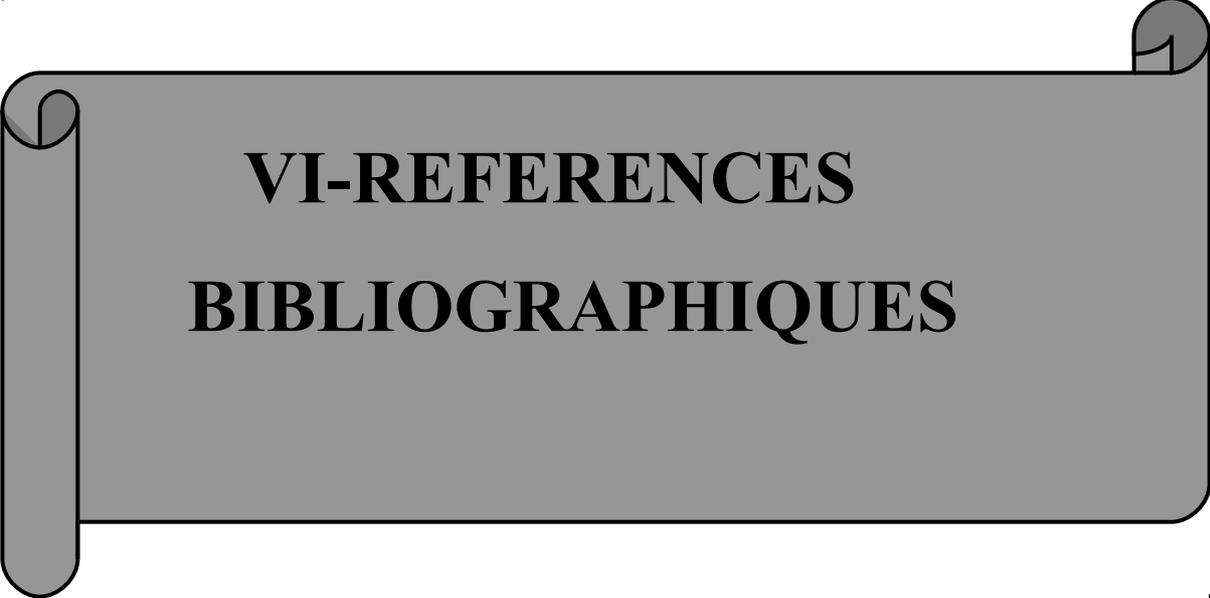
- * Organiser un système de référence entre les chargés du traitement antituberculeux et les unités de prise en charge ARV.
- * Superviser régulièrement les activités de co-infections TB/VIH.

4-Aux patients :

- * Accepter le dépistage du VIH pour minimiser les conséquences de la co-infection TB/VIH
- * Informer les prestataires sur les effets secondaires des médicaments pour leur prise en charge

5-A la population :

- * Adhérer aux campagnes de communication
- * Soutenir moralement, socialement et économiquement les patients co-infectés.



**VI-REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**1- Gninafon M. et Anagonou YS.**

Rapport annuel PNT 2005. Cotonou, 2006.

2- World Health Organization. Global tuberculosis control : Surveillance, planning, reporting. WHO report 2005. World Health Organization, editor. WHO/HTM/ TB/2005.349. 2005. Geneva**3- Murray JF.** Pulmonary complications of HIV-1 infection among adults living in Sub- Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:826-35**4- Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, De Cock KM.** Tuberculosis in sub-Saharan Africa : Opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet* 2006;367:926-37.**5- Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M.**

Tuberculosis control in the era of HIV. *Nat Rev Immunol* 2005;5:819-26

6- Staehelin C, Rickenbach M, Low N, et al. Migrants from Sub-Saharan Africa in the Swiss HIV Cohort Study : Access to antiretroviral therapy, disease progression and survival. *AIDS* 2003;17:2237-44**1- Reid A, Scano F, Getahun H, et al. Towards universal access to HIV prevention, treatment, care, and support : The role of tuberculosis/HIV collaboration.** *Lancet Infect Dis* 2006;6:483-95**2- Guedenon. S:**

Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les patients infectés par le VIH au CNHPP de COTONOU (BENIN) à propos de 923 cas.

Thèse Med, Bamako, 2008

3- S.S.Shin, A.M.Hyson, C.Castaneda, et al. Peripheral neuropathy associated with treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Lung Dis* Lima 2003; 7(4): 347-353.

4- Bariety M, Bonniot R, Bariety J et Moline J.

Abrégé de sémiologie médicale. Paris : Masson, 2003 ; 564p.

12 - Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Mali.

Guide technique pour les personnels de santé. 1990.

13- Grosset J.

Quoi de neuf sur la tuberculose en 1998.

Rev Med Int. 1998 ; **19** : 613-6

1- Prignot J.

Maladies de l'appareil respiratoire.

Louvain : Sintal ; 1993 ; 456p.

2- Huchon G.

Collection pour le praticien pneumologie.

Paris: Masson, 2001; 382p.

16- Stephens MG.

Follow up of 1,041 tuberculosis patients.

Am Rev Tuberc Lung Dis 2003; **7**: 855-9.

17-Touré NO. Contribution à l'étude des facteurs de risque de survenue d'une tuberculose.

Thèse Med, Dakar, 2000.

18-Kotin JY.

Contribution à l'étude de la tuberculose : Aspect épidémiologique, diagnostique, thérapeutique, évolution à court terme et statut VIH (à propos de 332 cas de tuberculose colligés dans le service de Médecine interne du CNHU de Cotonou, 1986 à 1995).

Thèse Med Cotonou, 1996 ; n°660.

19-Lebeau B.

Pneumologie. Paris : Ellipses, 1994 ; 256p.

20-Marsac J et Chabot J.

Exercices pratiques à la pneumologie. Paris : Ellipses, 1986 ; 352p.

21-Berg G.

The prognosis of open pulmonary tuberculosis. A clinical statistical analysis.

1^{ère} Edition. Sweden, Hakan 1999; 62p.

22-Bouvenot G, DE Vulder B, Guillevin L, Queneau P et Schaeffer A.

Abrégé de pathologie médicale : Pneumologie, Néphrologie, Cancérologie, Nutrition. Paris : Masson, 1994 ; 506p.

23- Chretien J.

Abrégé de pneumologie. Paris : Masson, 1983 ; 465p.

24-Crofton J, Horné N et Miller F.

Tuberculose clinique. 2^{ème} édition. Paris : UICTMR 1999 ; 249p.

25-Underner M et Meurice JC.

Tuberculose pulmonaire et primo- infection tuberculeuse.

Rev Prat 1999 ; **49** ; 867-76.

26-Kangalé TWB.

La fréquence de la tuberculose pulmonaire en milieu carcéral de Bamako.

Thèse Pharm, Bamako, 2005.

27-Kinde- Gazard DA et Gninafon M.

Guide du programme national contre la tuberculose.

3^{ème} édition. Cotonou, PNLT 2006 ; 50p.

28-Raymond D, Ralainoro D, Bosty J, Rakotomanga JDM et Rabeson DR.

Lutte antituberculeuse et aspects épidémiologiques de la tuberculose : province de Toliara 1995.

Arch Inst Pasteur Madagascar 1998 ; **64** : 37-40.

29-Bercion R et Kuamban C.

Résistance initiale aux antituberculeux à Yaoundé.

Cameroun, 1995; 114p.

30-Mbaduet Y.

Evaluation de la notification et de la prise en charge des cas de tuberculose à frottis positif en retraitement au CNHP-P de Cotonou, 1999 n° 844: 86p.

31-Goita Y.

Toxicité biologique du traitement simultané de la tuberculose et du VIH SIDA au CHU du Point G.

Thèse Pharm, Bamako, 2007.

32-Kandem FD.

Les cytopénies chez les sujets infectés par le VIH SIDA au CHU du point G.

Thèse Pharm, Bamako, 2007.

33-Togola M.

Étude de la tuberculose extra-pulmonaire et disséminée chez les patients infectés ou non par le VIH /SIDA : à propos de 225 cas collectés dans le service de pneumo-phtisiologue du HPG.

Thèse Med, Bamako, 1999.

34-Samaké F.

Les effets secondaires de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH chez l'adulte.

Thèse Med, Bamako, 2005.

35-Togola M.

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

Thèse Med, Bamako, 1999.

36-Saliou M.

Suivi clinique et biologique des patients sous antirétroviral à l'hôpital du Point G.

Thèse Med, Bamako, 2005.

37-Kamissoko A.

La co infection par le VIH et le Bacille tuberculeux en commune IV de Bamako.

Thèse Med, Bamako, 2006.

38-Harries A, Maher D.

Tuberculose et VIH, Manuel clinique.

WHO/ TB/ VIH 1996, Genève, 1996, 149p.

39-Organisation Mondiale de la Santé.

Tuberculose et VIH : manuel clinique.

OMS-Genève, 1996 ; 58 p.

40-Organisation Mondiale de la Santé.

Rapport de l'activité de l'OMS dans la région du Pacifique Occidental.

Manille (Philippines), Juin 2006 ; 63p.

41-Ouologuem OK.

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

Thèse Pharm, Bamako, 2002.

42-Pichard E, Beytout J, Delmont J, Marchou B.

Malin trop Afrique Manuel de maladies infectieuse pour l'Afrique.

Montrouge: John Libbey Euro text, 2002; 589p.

43-Pichard E, Minta D.

Maladies Infectieuses.

Bamako, FMPOS 2006 ; 240p.

44-Guide D'utilisation des Médicaments Antirétroviraux

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

45-Kengne Nembot GG

Evaluation de la trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le VIH de l'adulte.

Thèse Med, Bamako, 2004.

46-OMS-ONU/ SIDA.

Présentation des antirétroviraux. Genève 1998 ; 38p.

47-Dormont J.

Stratégies d'utilisation des ARV dans l'infection par le VIH.

Paris : Flammarion, 2000 ; 540p.

48-Dubos J et Dubos R.

The white plague. 2^{ème} Edition. New Brunswick : Rutgers University Press, 1987; 54p.

49-Eholie SP, Kakou AR et Zrphyr A.

Association infection à VIH- Tuberculose: cause de décentralisation d'un traitement antituberculeux en côte d'Ivoire.

Cahiers Santé 1999 ; **9** : 218 - 75.

50-Breton G. et coll.

Tuberculose et VIH à Bangui (République Centrafricaine) : forte prévalence et difficulté en charge.

Med Trop. 2002 ; **62** : 623

51- Kougue E.

Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive chez les malades VIH positifs et VIH négatifs.

Thèse Med, Bamako, 2006.

52-Dossou Keke A.

Etude des cas de décès au cours de la prise en charge de la tuberculose au Centre National Hospitalier de Pneumo- Phtisiologie CNHPP de Cotonou de 2001 à 2005.

Thèse Med, Cotonou, 2005.

53-Kuaban C.

Caractéristique des patients adultes morts de tuberculose pulmonaire active à Yaoundé Cameroun.

Med Afr Noire 1997 ; **44** : 564 – 67.

54-Sokoudjou P.

Co infection Tuberculose /VIH au Bénin : aspect clinique et Thérapeutique

Thèse Med, Cotonou, 2001.

55-Scherberg T, Rebhan K, Lode H.

Risk factor for side- effect of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis.

The Eur Resp J 96; 9: 2026-2030.

56-Belembaogo E, Moussavou-Kombila JR, Nzenzé R, Abiomé S, Coniquet-Folquet L, Missonga et al.

Efficacité et tolérance des antituberculeux à propos de 104 cas.

Med Afr Noire 1997 ; 44 : 466-9

