



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2008-2009

N° ...../179

**EVALUATION DE LA TOXICITE DES  
TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX ET  
ANTIRETROVIRAL DEBUTES A 15  
JOURS D'INTERVALLE**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2009

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odontostomatologie



Par

**Mlle Finfonsi Fadia Carine KOUNDE**

Pour obtenir le Grade de **Docteur en Médecine**

**(DIPLOME D'ETAT)**

**Jury**

**PRESIDENT :**

**Pr Amadou DIALLO**

**MEMBRE :**

**Pr Ababacar I. MAIGA**

**CO-DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr Sounkalo DAO**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr Abdel Kader TRAORE**



UNIVERSITE  
DE BAMAKO



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2008-2009

N° 479 /

**EVALUATION DE LA TOXICITE DES  
TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX ET  
ANTIRETROVIRAL DEBUTES A 15  
JOURS D'INTERVALLE**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le ...../...../2009

**Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et  
d'Odontostomatologie**

Par

**Mlle Finfonsi Fadia Carine KOUNDE**

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

**Jury**

**PRESIDENT :**

**Pr Amadou DIALLO**

**MEMBRE :**

**Pr Ababacar I. MAIGA**

**CO-DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr Sounkalo DAO**

**DIRECTEUR DE THESE :**

**Pr Abdel Kader TRAORE**

**FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE**  
**ANNEE UNIVERSITAIRE 2009 - 2010**

**ADMINISTRATION**

DOYEN : ANATOLE TOUNKARA - PROFESSEUR  
1<sup>er</sup> ASSESSEUR : DRISSA DIALLO - MAITRE DE CONFERENCES  
2<sup>eme</sup> ASSESSEUR : SEKOU SIDIBE - MAITRE DE CONFERENCES  
SECRETAIRE PRINCIPAL : YENIMEGUE 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
Mr Abdoulaye Ag RHALLY	Médecine Interne
Mr Boukassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique

**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 Abdou Alassane TOURE	Orthopédie - Traumatologie
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 ( <b>en détachement</b> )
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale, <b>Chef de D.E.R</b>
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale

**2. MAITRES DE CONFERENCES**

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie - Réanimation
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mme TRAORE J. THOMAS	Ophtalmologie
Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique ( <b>en détachement</b> )
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA	Gynéco-Obstétrique
Mr Samba Karim TIMBO	ORL
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Doulaye SACKO	Ophtalmologie ( <b>en détachement</b> )
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie - Traumatologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Aly TEMBELY	Urologie
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Tiemoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie Générale
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mr Bréhima COULIBALY	Chirurgie Générale
Mr Adama Konoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
Mme KEITA Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
Mr Drissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seydou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mr Ibrahim TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Lamine Mamadou DIAKITE	Urologie
Mme Fadima Koréissy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Broulaye Massaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Tioukany THERA	Gynécologie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Boubacar BA	Odontostomatologie
Mme Assiatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
Mr Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale

## D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO  
Mr Amadou DIALLO  
Mr Moussa HARAMA  
Mr Ogobara DOUMBO  
Mr Yénimégué Albert DEMBELE  
Mr Anatole TOUNKARA  
Mr Bakary M. CISSE  
Mr Abdourahamane S. MAIGA  
Mr Adama DIARRA  
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale  
Biologie  
Chimie Organique  
Parasitologie – Mycologie  
Chimie Organique  
Immunologie  
Biochimie  
Parasitologie  
Physiologie  
Physiologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE  
Mr Flabou BOUGOUDOGO  
Mr Amagana DOLO  
Mr Mahamadou CISSE  
Mr Sékou F.M. TRAORE  
Mr Abdoulaye DABO  
Mr Ibrahim I. MAIGA  
Mr Mahamadou A. THERA  
Mr Moussa Issa DIARRA

Histoembryologie  
Bactériologie-Virologie  
Parasitologie **Chef de D.E.R.**  
Biologie  
Entomologie Médicale  
Malacologie, Biologie Animale  
Bactériologie – Virologie  
Parasitologie -Mycologie  
Biophysique

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA  
Mr Mounirou BABY  
Mr Kaourou DOUCOURE  
Mr Bouréma KOURIBA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Cheik Bougadari TRAORE  
Mr Guimogo DOLO  
Mr Mouctar DIALLO  
Mr Abdoulaye TOURE  
Mr Boubacar TRAORE  
Mr Djibril SANGARE  
Mr Mahamadou DIAKITE  
Mr Bakarou KAMATE  
Mr Bakary MAIGA  
Mr Bokary Y. SACKO

Chimie Organique  
Hématologie  
Biologie  
Immunologie  
Bactériologie-Virologie  
Anatomie-Pathologie  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Biologie Parasitologie  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Parasitologie Mycologie  
Entomologie Moléculaire Médicale  
Immunologie – Génétique  
Anatomie Pathologie  
Immunologie  
Biochimie

### 4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOGO  
Mr Mamadou BA  
Mr Moussa FANE  
Mr Blaise DACKOOU  
Mr Aldiouma GUINDO

Entomologie Moléculaire Médicale  
Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale  
Parasitologie Entomologie  
Chimie Analytique  
Hématologie

## D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

### 1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE  
Mr Mahamane MAIGA  
Mr Baba KOUMARE  
Mr Moussa TRAORE  
Mr Issa TRAORE  
Mr Hamar A. TRAORE  
Mr Dapa Aly DIALLO  
Mr Moussa Y. MAIGA  
Mr Somita KEITA  
Mr Boubakar DIALLO  
Mr Toumani SIDIBE

Cardiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie, **Chef de DER**  
Neurologie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Hématologie  
Gastro-entérologie – Hépatologie  
Dermato-Léprologie  
Cardiologie  
Pédiatrie

## 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA  
Mr Abdel Kader TRAORE  
Mr Siaka SIDIBE  
Mr Mamadou DEMBELE  
Mr Mamady KANE  
Mr Saharé FONGORO  
Mr Bakoroba COULIBALY  
Mr Bou DIAKITE  
Mr Bougouzié SANOGO  
Mme SIDIBE Assa TRAORE  
Mr Adama D. KEITA  
Mr Sounkalo DAO  
Mme TRAORE Mariam SYLLA  
Mr Daouda K. MINTA

Pneumo-Phtisiologie (en détachement)  
Médecine Interne  
Radiologie  
Médecine Interne  
Radiologie  
Néphrologie  
Psychiatrie  
Psychiatrie  
Gastro-entérologie  
Endocrinologie  
Radiologie  
Maladies Infectieuses  
Pédiatrie  
Maladies Infectieuses

## 3. MAITRES ASSISTANTS

Mme Habibatou DIAWARA  
Mr Kassoum SANOGO  
Mr Seydou DIAKITE  
Mr Arouna TOGORA  
Mme KAYA Assétou SOUCKO  
Mr Boubacar TOGO  
Mr Mahamadou TOURE  
Mr Idrissa A. CISSE  
Mr Mamadou B. DIARRA  
Mr Anselme KONATE  
Mr Moussa T. DIARRA  
Mr Souleymane DIALLO  
Mr Souleymane COULIBALY  
Mr Cheick Oumar GUINTO  
Mr Mahamadoun GUINDO  
Mr Ousmane FAYE  
Mr Yacouba TOLOBA  
Mme Fatoumata DICKO  
Mr Boubacar DIALLO  
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA  
Mr Modibo SISSOKO  
Mr Ilo Bella DIALL  
Mr Mahamadou DIALLO  
Mr Adama Aguisa DICKO  
Mr Abdoul Aziz DIAKITE  
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO  
Mr Salia COULIBALY  
Mr Ichaka MENTA  
Mr Souleymane COULIBALY

Dermatologie  
Cardiologie  
Cardiologie  
Psychiatrie  
Médecine Interne  
Pédiatrie  
Radiologie  
Dermatologie  
Cardiologie  
Hépatogastro-entérologie  
Hépatogastro-entérologie  
Pneumologie  
Psychologie  
Neurologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Pneumo-Phtisiologie  
Pédiatrie  
Médecine Interne  
Neurologie  
Psychiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Cardiologie

## D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

### 1. PROFESSEURS

Mr Gaoussou KANOUTE  
Mr Ousmane DOUMBIA  
Mr Elimane MARIKO

Chimie analytique, **Chef de D.E.R.**  
Pharmacie Chimique  
Pharmacologie

### 2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO  
Mr Alou KEITA  
Mr Benoît Yaranga KOUMARE  
Mr Ababacar I. MAIGA  
Mme Rokia SANOGO

Matières Médicales  
Galénique  
Chimie Analytique  
Toxicologie  
Pharmacognosie

### 3. MAITRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE  
Mr Saïbou MAIGA  
Mr Ousmane KOITA  
Mr Yaya COULIBALY  
Mr Abdoulaye DJIMDE  
Mr Sékou BAH  
Loséni BENGALY

Galénique  
Législation  
Parasitologie Moléculaire  
Législation  
Microbiologie-Immunologie  
Pharmacologie  
Pharmacie Hospitalière

### D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

#### 1. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAIGA  
Mr Jean TESTA  
Mr Mamadou Sounalo TRAORE  
Mr Massambou SACKO  
Mr Alassane A. DICKO  
Mr Seydou DOUMBIA  
Mr Samba DIOP

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique, **Chef de D.E.R.**  
Santé Publique  
Santé Publique  
Epidémiologie  
Anthropologie Médicale

#### 2. MAITRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA  
Mr Hamadoun SANGHO  
Mr Hammadoun Aly SANGO  
Mr Akory AG IKNANE  
Mr Ousmane LY  
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO  
Mme Fanta SANGHO

Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Santé Publique  
Informatique Médecine  
Santé Communautaire

#### 3. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO  
Mr Seydou DIARRA

Biostatistique  
Anthropologie Médicale

### CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA  
Mr Bouba DIARRA  
Mr Salikou SANOGO  
Mr Boubacar KANTE  
Mr Souleymane GUINDO  
Mme DEMBELE Sira DIARRA  
Mr Modibo DIARRA  
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA  
Mr Mahamadou TRAORE  
Mr Lassine SIDIBE  
Mr Cheick O. DIAWARA

Botanique  
Bactériologie  
Physique (**Ministre**)  
Galénique  
Gestion  
Mathématiques  
Nutrition  
Hygiène du Milieu  
Génétique  
Chimie Organique  
Bibliographie

### ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA  
Pr. Babacar FAYE  
Pr. Mounirou CISS  
Pr. Amadou Papa DIOP  
Pr. Lamine GAYE  
Pr. Pascal BONNABRY

Bromatologie  
Pharmacodynamie  
Hydrologie  
Biochimie  
Physiologie  
Pharmacie Hospitalière

# DEDICACES



### **A DIEU Tout Puissant,**

Merci pour le souffle que tu nous donnes, puissions nous, nous aimer les uns les autres comme tu nous aimes. Inspire-nous dans nos pensées, paroles et actions de chaque instant.

### **A tous les sujets atteints du VIH/SIDA et de la tuberculose**

La recherche continue et nous croisons les doigts pour qu'on puisse trouver des vaccins efficaces contre ces maladies.

### **A mes parents**

#### **Ma mère, KOUNDE Paule D. HOUEHOUNKPE**

Les mots ne sont pas assez forts pour exprimer tout ce que je ressens en ce moment, toute ma reconnaissance pour ton amour, ton soutien, tes conseils, tes remarques pertinentes, les sacrifices consentis, rien ne pourra jamais couvrir tout ce que tu as fait pour moi. **Merci maman.**

#### **Mon père, Antoine KOUNDE**

**Papa !** Il n'y a qu'un tout petit mot qui pourrait résumer et encore de très loin tout ce que je voudrais dire : Merci pour ton soutien indéfectible, ton oreille attentive, plus qu'un père tu es pour moi un confident, un ami, merci pour ta confiance. Tu es génial papa, tu as toujours été présent tant moralement que physiquement pendant toutes ces années. **Merci**

Votre souci à tous les deux était la réussite de vos enfants et pour cela vous n'avez ménagé aucun effort. Nous avons tous eu. Ce travail est un modeste remerciement pour tous ces sacrifices consentis. Que Dieu vous comble de ses bienfaits.

#### **A mon petit frère, Feu S. Franck A. KOUNDE**

Tu n'es pas là aujourd'hui physiquement, pour partager ces moments avec nous, mais tu es et seras toujours présent dans nos cœurs. Nous essayerons de positiver comme tu l'as toujours fait. Les objectifs que nous nous sommes fixés seront atteints. Repose en paix.

**A ma petite sœur chérie et mes petits frères**

**B. Marie Ange KOUNDE, A. Tristan G. KOUNDE, M. Cédric A. KOUNDE**

Tous pour un et un pour tous ! Merci pour votre soutien et tous ces moments de joie. J'ai toujours pu compter sur vous, infiniment merci. Ce travail est également le vôtre.

**A ma tante, Feue TCHASSOU Eléonore victoire HOUEHOUNKPE**

Tu n'es pas là aujourd'hui tata pour apprécier ce travail, mais tu es toujours dans mon cœur. Tu demeureras toujours un exemple pour moi.

**A mon neveu, Karl KOUNDE**

Tu nous as fait comprendre que nous n'étions que des humains.

**A mon fiancé, Serge Yvon AYOUBA**

Compagnon de chaque jour, merci pour le soutien que tu m'as apporté et pour m'avoir supportée, ce travail est le nôtre. Que Dieu nous donne la force et le courage pour réaliser les vœux que nous formulons.

**A mon fils, Yohann AYOUBA**

DIEU tout puissant m'a donné cette grâce de devenir mère.

**A mon tuteur de Bamako, Feu Abdoulaye TRAORE**

Tonton, l'homme propose et Dieu dispose. Tu souhaitais tant assister à cette soutenance. Merci du fond du cœur pour ton accueil et ta disponibilité. Rien ne pourra payer en retour toutes ces marques d'attention que tu as eues à mon égard. Tu as toujours apprécié le travail bien fait. Il m'incombe donc d'exercer cette profession avec sérieux et humilité. Deux qualités que tu avais. Repose en paix.

**A mon frère, Feu IBRAHIMA LY :** tu me manques beaucoup en ce moment, ton rire communicatif est toujours présent dans nos esprits. Repose en paix.

**A mon tonton Feu Roch ADJAHO,** tu n'es pas là aujourd'hui toi qui souhaitais tant assister à cette soutenance de thèse. Mais je garde toujours à l'esprit tes conseils, ta bonne humeur, les bons moments avec toute la famille. Tu demeures un modèle pour moi.

# REMERCIEMENTS

**A Mme TRAORE Nana TENENTAO**, les mots ne pourraient exprimer toute la reconnaissance que je vous porte. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre famille.

**Aux enfants TRAORE : Mme Deme fatoumata Traore, Mariam, Soumaila, Ibrahim** vous êtes des frères et sœurs pour moi.

**A mes tantes et oncles**

**KOUNDE Irène, Emma, Sophie, Symphorien, Toussaint, Cosme, Damien, Virgile, Etienne et HOUEHOUNKPE Jean, Evariste, Didier, Jeanne, Bernadette.**

**A madame Odile ADJAHO et enfants**, merci pour tout le soutien que vous m'avez apporté. Vous m'avez accueillie comme un membre à part entière de la famille. Puisse Dieu nous donner longue vie pour qu'on se retrouve.

**Aux enseignants de la FMPOS** pour cette formation reçue et la disponibilité.

**A mes Maîtres :** Pr Abdel Kader TRAORE, Pr Sounkalo DAO, Pr Hamar A. TRAORE, Pr Daouda K. Minta.

**A ma sœur jumelle, Ouo Mireille COULIBALY et toute sa famille**, Merci frangine pour cette amitié de la première heure, les premiers moments à Bamako. Merci à toute ta famille.

**A mon petit Papa de Bamako, Hamana Seiny CHABO**, tu es le premier étudiant que j'ai connu, merci pour cette aide spontanée que tu nous as offerte à mon père et moi lorsque nous avons foulé le sol malien. Le Tchad nous a ouvert les portes à travers toi. Merci pour tes précieux conseils grand frère.

**A Martine TIRAINA**, tu m'as acceptée chez toi lors de mon arrivée à Bamako, merci pour tout grande sœur. A travers toi, c'est toute la communauté tchadienne du Mali que je remercie.

**A mes chères grandes sœurs Naomi SAKANA, Aissata BOUARE, Fatoumata SIDIBE** que dire, plus que des amies vous êtes des sœurs pour moi. Je souhaite que cette grande amitié des premiers temps se fortifie encore plus, merci pour cette confiance que vous me portez, vos conseils, merci pour la complicité de tous les instants. Loin des yeux, très près du cœur.

**A Mme BOUARE et ses enfants**, merci pour votre accueil et ces échanges.

**A la famille SIDIBE**, je vous ai connus par votre fille et je me réjouis de cette rencontre. Merci pour cet accueil chaleureux et votre soutien.

**A Mme Annie SOW et toute sa famille**, tu m'as vu grandir et tu m'as accueillie quelques années plus tard dans ton pays le Mali ! Merci pour ton soutien.

**A la famille DAGNITCHE**, merci pour votre soutien. Plus qu'une famille amie, vous faites entièrement partie de la famille KOUNDE.

**A Mme et Mr AYOUBA**, vous m'avez acceptée dans votre famille comme votre fille. Merci pour le soutien. Puisseons-nous concrétiser les différents souhaits que nous formulons.

**A mes amis de terminale**, JOCKTANE Dominique, KAKARAPONO Aude Alice, KOYE Nelly Pascaline, MBICKHOU Prisca, NDJOGOU Hervé Anaconda.

**A mes grandes sœurs Michelle-Ange DJEUMEN, Fati SOUNA**, je n'oublie pas tous ces moments de complicité et de fou rire !

**A ma petite sœur, Mai Pamela TUMCHOU**, merci pour tout.

**Aux Docteurs**, Marie flore AGOSSOU, Ruth AVOHOU, Yacine MOUNTAIROU, Carène ZOMAHOU, Franck HOUNDJAHOUÉ, Nadine DONOUMASSOU, BELLO pour ces moments passés ensemble.

**Au Docteur Laif OLODO**, pour cette entente et tous ces moments de complicité.

**Aux jeunes docteurs, internes, externes du service des maladies infectieuses**, Dr Benoît TRAORE, Dr Issa KONATE, Dr Hamsatou CISSE merci pour tous les échanges et les conseils !

Dr Damissa COULIBALY, Dr Irène NGO-TJEN, Dr Bourama Robert DIARRA, Dr Zoumana KOTI, Dr Adama MALLE, Dr Pierre KEITA, Ibrahima SALL BA, Charles Y. KONE , Tidiane CISSE, Cheick DIOUF , Noe AKONDE, Rachida SOULEY, Nampouzanga DEMBELE, Tidjanie MOGUE, Kalil DICKO, merci pour ta disponibilité, Patrick KAJEU, Oumar N'DAO, Yacouba TOGOLA, Mohamed TRAORE, Drissa BOUGOUDOGO, Drissa COULIBALY, Zacharia, Géraldine TABOUE.

**Au personnel du service des maladies infectieuses**, merci pour cette coopération et courage pour la suite.

**A mes enseignants du primaire et du secondaire**, c'est à vous que je dois ce travail et je vous remercie pour cette base solide que vous m'avez transmise. Votre travail n'est pas toujours valorisé, mais nous ne sommes rien sans vous.

**A mon frère, Rodrigue BEWOTSE** la distance n'a pas altéré cette amitié, merci pour ton soutien.

**A mes co-chambrières de la 113 et de la 114 à la FAST**, cette cohabitation n'a pas toujours été facile mais nous sommes toutes sorties grandies de cette expérience.

**A mon fiancé, Ba DOUMBIA** grâce à toi le bambara n'a plus beaucoup de secrets pour moi.

**A Andre KASSOGUE**, je t'ai connu au service des urgences chirurgicales (SUC) où tu m'as beaucoup appris, au fil du temps une solide amitié s'est tissée et je te remercie pour la confiance que tu me portes.

**A mes amis, Challare, Hamza, Hamidou youssouf**

**Au club MABE**, merci pour le soutien indéfectible que vous apportez à notre famille.

**A toute la communauté béninoise vivant au MALI et particulièrement à l'association des élèves, étudiants et stagiaires béninois vivant au Mali (AEESBM).**

**A mon frère Feu Samuel Oumar**, nous n'avons pas eu l'occasion de réaliser les projets que nous avons en tête pour cette journée, Dieu nous montre toujours que l'homme propose et qu'il dispose. Repose en paix.

**A tous ceux qui ne retrouveront pas leurs noms, vous êtes dans mon cœur.**

**HOMMAGE**

**AUX MEMBRES DU JURY**



**A notre maître et Président de jury,**

**Professeur Amadou DIALLO**

- Professeur de Biologie et zoologie à la faculté de médecine, pharmacie et odonto-stomatologie.
  
- Vice recteur de l'université de Bamako.

Cher maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre simplicité, votre humanisme et votre humilité forcent le respect et suscitent notre admiration.

Toute notre gratitude pour vos conseils judicieux.

Trouvez ici l'expression de notre profond respect et nos remerciements.

**A notre maître et juge,**

**Professeur Ababacar I. MAIGA**

- Maître de conférences en Toxicologie à la faculté de médecine, pharmacie et odonto-stomatologie.
- Directeur général adjoint de la direction de la pharmacie et du médicament

Cher maître,

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail malgré vos multiples obligations.

Vos critiques et suggestions ont permis d'améliorer la qualité de ce travail.

Trouvez ici le témoignage de notre profonde gratitude.

**A notre maître et co-directeur de thèse,**

**Professeur Soukalo DAO**

- Maître de conférences en Maladies infectieuses et tropicales à la faculté de médecine, de pharmacie et d'odonto-stomatologie.
- Investigateur clinique au centre de recherche et de formation sur le VIH et la tuberculose : SEREFO/FMPOS/NIAID

Cher maître,

Les mots nous manquent pour vous exprimer notre reconnaissance.

Votre humilité, votre simplicité et votre disponibilité forcent notre respect. Votre souci de transmission du savoir nous touche profondément, vous n'avez ménagé aucun effort pour que nous ayons des bases solides. Vous nous avez inculqué votre rigueur scientifique, la méthodologie et la précision. Merci pour les conseils tant sur le plan professionnel qu'humain.

Votre parcours professionnel est un exemple pour nous.

Nous sommes fiers de compter parmi vos étudiants.

Puissions-nous être dignes de cette confiance que vous avez placée en nous.

**A notre maître et directeur de thèse,**

**Professeur Abdel Kader TRAORE**

- Maître de conférences en médecine interne à la FMPOS
- Directeur du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM).
- Spécialiste en communication scientifique médicale
- Président de la SOMIBS
- Membre de l' ICCIDD

Cher maître,

C'est un honneur pour nous de compter parmi vos étudiants. Vos qualités humaines couplées à votre rigueur scientifique forcent notre respect. Vous êtes un exemple à suivre pour nous.

Malgré vos multiples occupations vous étiez toujours disponible. Plus qu'un maître, vous êtes pour nous un père.

Merci pour tout. Puissions-nous être de dignes représentants.

Trouvez ici cher maître toute notre gratitude et notre profonde admiration.

## ABREVIATIONS

ADF:	Association à dose fixe
ARV:	Antirétroviral
BAAR:	Bacille acido-alcoolo- résistant
BK:	Bacille de <i>KOCH</i>
CD4:	Cluster of differentiation 4
CDC:	Center of diseases control
Cell:	Cellule
CHU:	Centre hospitalier universitaire
CMV:	Cytomégalovirus
Cp:	Comprimé
DCI :	Dénomination commune internationale
EDS-4 :	Enquête démographique et de santé au Mali N°4
EH:	Ethambutol + isoniazide
Gel:	Gélule
ICCIDD:	International Council of the Control of Iodine Deficiency disorders
IDR :	Intradermoréaction
INTI :	Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse
INNTI :	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
IP :	Inhibiteur de Protéase
J15 ATB :	15eme jour sous antituberculeux
J15 ARV :	15eme jour sous antirétroviraux
Kg :	Kilogramme
M1 ARV :	Premier mois sous antirétroviraux
M2 ATB :	Deuxième mois sous antituberculeux
mm3 :	millimètre cube
ml :	millilitre
PNLT :	Programme National de Lutte contre la Tuberculose
RHZE:	Rifampicine+Isoniazide+Pyrazinamide+ Ethambutol
RHE:	Rifampicine + Isoniazide + Ethambutol
RHZ:	Rifampicine+Isoniazide+Pyrazinamide
SOMIBS:	Société Malienne d'Informatique Biomédicale et de Santé
UI :	Unité internationale
% :	Pourcentage

# SOMMAIRE

	<b>Page</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>OBJECTIFS</b> .....	3
<b>1. GENERALITES</b> .....	4
<b>1.1 L'infection par le VIH-SIDA</b> .....	4
1.1.1 Historique.....	4
1.1.2 Epidémiologie.....	6
1.1.3 Modes de transmission.....	7
1.1.4 Clinique.....	7
1.1.5 Diagnostic.....	13
1.1.6 Traitement.....	14
<b>1.2 La tuberculose</b> .....	19
1.2.1 Définition.....	19
1.2.2 Agents pathogènes.....	19
1.2.3 Historique.....	19
1.2.4 Epidémiologie.....	20
1.2.5 Modes de transmission.....	21
1.2.6 Clinique.....	21
1.2.7 Diagnostic.....	24
1.2.8 Traitement antituberculeux.....	26
1.2.9 Suivi du patient.....	29
<b>1.3 La co-infection VIH/BK</b> .....	30
1.3.1 Epidémiologie.....	30
1.3.2 Clinique.....	30
1.3.3 Diagnostic.....	31
1.3.4 Traitement.....	31
1.3.4.1 Traitement antituberculeux.....	31
1.3.4.2 Traitement antirétroviral.....	31
1.3.4.3 Effets secondaires des antituberculeux et antirétroviraux..	35
1.3.4.4 Prise en charge des effets secondaires.....	37
1.3.4.5 Le syndrome de reconstitution immunitaire.....	38
1.3.5 La prévention.....	39
<b>2. METHODOLOGIE</b> .....	40
<b>3. RESULTATS</b> .....	45
<b>4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION</b> .....	64
<b>5. CONCLUSION</b> .....	77
<b>6. RECOMMANDATIONS</b> .....	78
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	79
<b>ANNEXES</b>	

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

La pandémie du SIDA demeure le défi infectieux le plus grave en matière de santé publique [1].

En Décembre 2007, l'organisation mondiale de la santé (OMS) et ONUSIDA ont estimé à 33,2 millions les personnes vivant avec le VIH (PVVIH) dont 68% en Afrique subsaharienne [1].

En effet, sur les 24 pays où vivent plus de 5% des adultes séropositifs, 23 se situent en Afrique subsaharienne [2].

C'est donc dans cette zone que l'épidémie sévit le plus cruellement [3].

L'avènement du VIH et du SIDA a contribué à la recrudescence de la tuberculose [3].

La tuberculose est l'une des maladies infectieuses les plus fréquentes en milieu tropical. Elle constitue la première cause de décès par agent pathogène unique [2]. Elle survient dans 75% des cas chez le groupe économiquement productif (15-50 ans) dans les pays en développement [2].

Un tiers (1/3) de la population mondiale est infecté par *Mycobacterium tuberculosis* [3].

Près de 70% des PVVIH co-infectés par *Mycobacterium tuberculosis* vivent en Afrique [3].

La tuberculose associée au SIDA constitue désormais un des couples révélateurs de l'infection par le VIH, particulièrement en Afrique [4].

Elles conjuguent leur pathogénicité et sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité importantes [5].

La tuberculose est la cause la plus fréquente de manifestations pulmonaires du SIDA et son évolution est souvent sévère à ce stade. Malheureusement la majorité des PVVIH en Afrique, est vue à un stade avancé de l'infection [6, 7, 8].

Les traitements efficaces contre la tuberculose existent depuis plus de 30 ans [9].



Aussi, des associations d'antirétroviraux sont utilisées contre l'infection par le VIH [10].

Cependant ces deux traitements peuvent entraîner des effets secondaires.

Dans les cas de co-infection, l'association des deux traitements entraînerait des interactions potentielles, susceptibles d'engendrer une intolérance [11]. Cette toxicité cumulée soulève la question du moment opportun et du choix des médicaments, lors de la mise en route d'une thérapie antirétrovirale chez un patient traité pour une tuberculose [12].

Les effets secondaires des antituberculeux s'observeraient chez 20 à 40% des PVVIH sous ARV et surviendraient dans les deux premiers mois [13].

L'immunodépression majeure serait un facteur aggravant les risques d'intolérance au cours des traitements antituberculeux et antirétroviral [6,7].

Au Mali, il n'existe pas une étude spécifique sur cette question.

Il nous a donc paru opportun d'évaluer la toxicité des traitements antituberculeux et antirétroviral débutés à 15 jours d'intervalle.

# OBJECTIFS

## **OBJECTIFS**

### **Objectif général :**

Evaluer la toxicité des traitements antituberculeux et antirétroviral débutés à 15 jours d'intervalle.

### **Objectifs spécifiques :**

- ✓ Déterminer les manifestations cliniques faisant évoquer une toxicité des traitements antituberculeux et antirétroviral.
- ✓ Déterminer les perturbations biologiques en relation avec la toxicité des deux (2) traitements.
- ✓ Déterminer la prévalence du syndrome de reconstitution immunitaire.
- ✓ Déterminer la létalité des patients au cours du traitement simultané.

# GENERALITES

## **1. GENERALITES**

### **1.1 L'infection par le VIH/SIDA**

Les VIH appartiennent à la famille des rétrovirus qui sont essentiellement définis par leur mode de réplication [12].

Les VIH sont de la classe des **Lentivirus**. Ce sont des virus qui provoquent des maladies à évolution lente et qui sont cytopathogènes en culture [12].

Deux (2) types de virus ont été identifiés à ce jour : le VIH-1 répandu sur l'ensemble des continents et le VIH-2 présent surtout en Afrique de l'ouest [12].

Les cellules cibles des VIH se composent de la sous population de lymphocytes T CD4+ helper (auxiliaire), les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, les cellules de langerhans et les cellules microgliales du cerveau. Ces cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle important de réservoir, de dissémination et d'entrée du virus dans l'organisme.

#### **1.1.1 Historique [14]**

**Juin 1981** Les premiers cas d'une insolite défaillance du système immunitaire sont décrits chez des homosexuels, des femmes et des consommateurs de drogues injectables aux Etats-Unis.

#### **1982**

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) est défini pour la première fois.

Les modes de transmission sont définis : la transmission par voie sanguine, la transmission mère-enfant et les rapports sexuels.

**1983**

Isolement du **VIH-1** par le professeur *Luc Montagnier*.

Une épidémie de SIDA est découverte chez les hétérosexuels en Afrique centrale.

**1985**

La portée mondiale de l'épidémie devient manifeste.

Un cas de VIH au moins a été notifié dans chacune des régions de la planète.

**1986**

**Le VIH-2** est découvert par le professeur *Luc Montagnier* et son équipe.

**1987**

**L'azidothimidine (AZT)**, premier médicament contre le SIDA est utilisé aux USA.

**1990**

Un million d'enfants ont perdu un parent ou les deux du fait du SIDA.

**1992**

La stavudine est mise sur le marché aux USA.

**1993**

Les premiers essais de vaccins potentiels sont réalisés chez l'homme.

**1996**

Le Brésil devient le premier pays en développement à fournir la thérapie antirétrovirale dans le cadre de son système de santé publique.

Une nouvelle classe d'antirétroviraux est mise sur le marché, les inhibiteurs de protéase.

**1999**

Premier essai d'un vaccin expérimental contre le VIH dans un pays en développement (Thaïlande).

## 1.1.2 Epidémiologie [1, 15, 58]

### 1.1.2.1 Situation de l'épidémie mondiale de VIH

**Tableau I** : Récapitulatif de l'épidémie mondiale de SIDA [58]

Août 2008

<b>Nombre de personnes vivant avec le VIH</b>	<b>Adultes : 30, 8 millions (28, 2 – 33, 6 millions)</b> <b>Enfants, &lt; 15 ans: 2 millions (1,9 – 2,3 millions)</b> <b>Total : 33 millions (30 – 36 millions)</b>
<b>Nouvelles infections à VIH</b>	<b>Adultes : 2, 1 millions (1, 4 – 3, 6 millions)</b> <b>Enfants, &lt; 15 ans : 370 000 (330 000 - 410 000)</b> <b>Total : 2,7 millions (2,2 – 3,2 millions)</b>
<b>Décès dus au SIDA</b>	<b>Adultes : 1, 7 millions (1, 6 – 2, 1 millions)</b> <b>Enfants, &lt;15 ans : 270 000 millions (250 000-290 000 millions)</b> <b>Total : 2 millions (1,8– 2,3 millions)</b>

### 1.1.2.2 En Afrique

L'Afrique subsaharienne demeure la région la plus touchée par la pandémie du SIDA avec 22 millions de personnes vivant avec le VIH (67%) et 75% des décès [58]. Plus de 90% des enfants décédés étaient en Afrique sub-saharienne [58].

### 1.1.2.3 Au Mali

En 2006, la séroprévalence était de 1,3% au niveau national [54]. Les régions de Mopti et de Gao sont dans une phase ascendante avec respectivement 1,6% et 1,4% contre 1,4% et 0,7% en 2001 [54]. Bamako demeure la ville la plus touchée avec 2% [54].

### **1.1.3 Modes de transmission [13]**

#### **▪ Transmission par voie sexuelle**

Elle se fait par l'intermédiaire des muqueuses buccale, génitale ou rectale lorsqu'elles sont en contact avec des sécrétions sexuelles ou du sang contenant du virus. La muqueuse rectale par son épithélium monocellulaire est la plus susceptible à l'infection.

#### **▪ Transmission par voie sanguine**

Elle concerne, les usagers de drogue par voie intraveineuse, les transfusés.

Plus rarement, les professionnels de santé qui sont victimes d'accidents d'exposition au sang.

#### **▪ Transmission verticale (materno-fœtale)**

La transmission du virus de la mère à l'enfant peut survenir à différentes étapes de la grossesse :

- **in utero** : dans les semaines précédant l'accouchement dans 1/3 des cas [13].

- **intra-partum** : dans 2/3 des cas au moment de l'accouchement [13].

L'allaitement présente un risque d'infection pour l'enfant de 5 à 7% [13].

### **1.1.4 Clinique**

#### **1.1.4.1 Histoire naturelle**

L'évolution spontanée de la maladie peut être divisée en 3 phases :



#### **1.1.4.1.1 Phase de primo-infection** [12, 17]

Elle correspond à un pic de virémie cellulaire et plasmatique avec un taux de CD4 normal associé à un début de sécrétion d'anticorps anti VIH. Les premiers symptômes surviennent le plus souvent 10 à 15 jours après la contamination. Ils sont peu spécifiques et réalisent un syndrome mononucléosique avec la fièvre, les adénopathies superficielles, la pharyngite érythémateuse, une éruption cutanée de type maculo-papuleux et une hépato-splénomégalie. Ils évoluent spontanément vers la guérison sans traitement.

#### **1.1.4.1.2 Phase de latence clinique ou asymptomatique** [12, 16]

Elle est variable d'un individu à un autre et dure plusieurs années. On observe une diminution progressive du taux des lymphocytes TCD4+ parallèlement à une augmentation de la charge virale. Elle peut être totalement asymptomatique. Cependant on peut observer des adénopathies généralisées et persistantes ; elles sont généralement symétriques et touchent plus fréquemment les régions cervicale, maxillaire, sous-maxillaire ou occipitale.

#### **1.1.4.1.3 Phase avancée de la maladie ou SIDA** [12]

A ce stade, on observe une recrudescence de la réplication virale, la décroissance du taux des lymphocytes T CD4+ et une diminution du taux des anticorps.

L'immunodépression majeure entraîne un risque d'infections opportunistes et le développement de certaines tumeurs cancéreuses.

### **1.1.4.2 Classification clinique de l'Infection par le VIH/SIDA**

#### **1.1.4.2.1 Selon l'OMS (adultes et adolescents 1990)** [13, 18]

##### **Stade 1**

- Asymptomatique
- Lymphadénopathie persistante généralisée

**Stade 2 : maladie de faible gravité**

- Perte de poids < 10 % du poids corporel
- Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, Prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récidivantes, perlèche)
- Zona, au cours des 5 dernières années
- Infections récidivantes des voies respiratoires supérieures
- Et/ou patient symptomatique mais avec activité normale

**Stade 3 : maladie de gravité modérée**

- Perte de poids > 10 % du poids corporel
- Diarrhée chronique > 1 mois
- Fièvre prolongée inexplicée (intermittente ou continue) > 1 mois
- Candidose buccale
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Tuberculose pulmonaire au cours de l'année
- Infection bactérienne sévère
- Et/ ou patient alité < la moitié de la journée pendant le dernier mois

**Stade 4 : maladie grave (SIDA)**

- Cachexie liée au VIH : perte de poids > 10% du poids + diarrhée chronique > 1 mois ou asthénie chronique + diarrhée > 1 mois
- Tuberculose extra-pulmonaire
- Toxoplasmose cérébrale
- Cryptococcose extra-pulmonaire (neuroméningée)
- Salmonellose (septicémie)
- Pneumocystose
- Cryptosporidiose 1 mois
- Cytomégalovirose touchant un autre organe que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques

- Herpès cutaneo-muqueux > 1 mois ou extensif de toute durée
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Mycoses disséminées (histoplasmosse, coccidioïdomycose)
- Candidose œsophagienne, bronchique ou pulmonaire
- Mycobactérie atypique disséminée
- Lymphome
- Maladie de Kaposi
- Encéphalopathie VIH : dysfonctionnement cognitif et/ou moteur incapacitant, évoluant depuis plusieurs semaines à plusieurs mois, en l'absence d'affection ou de maladie concomitante non due au VIH et susceptible d'expliquer le tableau clinique
- Et/ou patient alité la moitié de la journée pendant le dernier mois

**Tableau II : Classification immunologique de l'OMS [11]**

<b>Degré d'immunodépression</b>	<b>Nombre de CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup></b>
Non significative	> 500
Modérée	350 – 499
Avancée	200 – 349
Sévère	< 200

- Dysplasie du col, carcinome in situ
- Syndrome constitutionnel
- Fièvre > 38, 5°C ou diarrhée > 1 mois
- Leucoplasie chevelue de la langue
- Zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome
- Purpura thrombocytopénique idiopathique
- Listériose
- Salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens
- Neuropathie périphérique

### **Catégorie C**

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies ci-dessous, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- Candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire
- Candidose œsophagienne
- Cancer invasif du col utérin
- Cryptosporidiose intestinale > 1 mois
- Infection à CMV autre que foie, rate, ganglion
- Rétinite à CMV avec perte de la vision
- Encéphalopathie due au VIH
- Infection herpétique : ulcères chroniques > 1 mois ou bronchique, pulmonaire, œsophagienne
- Histoplasmosse disséminée / extrapulmonaire
- Isosporose intestinale chronique > 1 mois
- Sarcome de *Kaposi*
- Lymphome de *Burkitt*
- Lymphome immunoblastique
- Lymphome cérébral primaire

- Infection à *M. avium* ou à *M. kansasii* disséminée ou extra-pulmonaire
- Infection à *Mycobacterium tuberculosis* quelque soit le site
- Infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extra-pulmonaire
- Pneumopathie bactérienne récurrente
- Leuco-encéphalite multifocale progressive
- Septicémie à salmonelle non typhi récurrente
- Toxoplasmose cérébrale
- Syndrome cachectique du VIH

#### **1.1.4.3 Manifestations cliniques [18, 19]**

Elles peuvent être liées à l'infection par le VIH elle-même (primo-infection, cytopénies, encéphalopathie due au VIH, altération de l'état général), à des infections opportunistes, à des complications tumorales, à des co-infections ou aux effets indésirables des antirétroviraux.

Un traitement par l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (COTRIMOXAZOLE®) limite le risque de survenue d'autres infections opportunistes.

#### **1.1.5 Diagnostic biologique**

Selon la cellule sectorielle de lutte contre le Sida au Mali, la mise en évidence d'une infection par le VIH est faite selon 3 possibilités [11] :

- 2 tests rapides différents sur le même prélèvement
- 1 test rapide sur 2 prélèvements différents
- 1 test rapide et un test ELISA

## 1.1.6 Traitement

### 1.1.6.1 Traitement des infections opportunistes

**TABLEAU IV : Traitement des infections opportunistes**

	Traitement	Alternative	Traitement d'entretien
<b>Parasites</b>			
<i>P. jirovecii</i>	Triméthoprime (20mg/ kg) +Sulfaméthoxazole (100mg/kg) per os ou IV x 20j	Pentamidine IV (3mg/kg) IV Pentamidine aérosol (300mg), Trimetrexate (45mg/m <sup>2</sup> /j), Atovaquone (750mg x 2/j) + ac folinique (20mg/m <sup>2</sup> /8h)	Cotrimoxazole F- 1cp/2j Dapsone (100mg)
<b>Microsporidies</b>			
<i>T. gondii</i>	Albendazol (400mg) Pyriméthamine (50mg) + Sulfadiazine (4g) x 4 à 6 sem	Fumagilline (Bieneusi) Pyriméthamine (50mg/j) + clindamycine (2,4 à 3,6g/j) Atovaquone (750mg x 4)	Pyriméthamine (25mg/j) + Sulfadiazine (2g/j) ou Clindamycine (1-2g/j) +ac.Folinique (50mg/sem) Cotrimoxazole (960mg/j)
<i>I.belli</i>	Triméthoprime (7mg/kg) + Sulfaméthoxazole 35mg/kg	Pyriméthamine (50mg)	
Cryptosporidies	Nitazoxanide (2g/j)	Paromomycine (3g)	
<b>Mycoses</b>			
<i>C. néoformans</i>	Amphotéricine B (0,7mg/kg)	Fluconazole (400mg)	Flucytosine (25mg/kg x 4)
Candida	Amphotéricine B (locale) Nystatine (locale)	Fluconazole (50mg) Kétoconazole (200mg) Itraconazole (200mg)	
<b>Bactéries</b>			
<i>M. tuberculosis</i>	Isoniazide (5mg, kg) Rifampicine (10mg/kg) Ethambutol (15mg/kg) Pyrazinamide (25mg/kg)	Streptomycine (1g) IM Ofloxacine (400mg x 2/j) Sparfloxacine (200mg/j)	
<i>M.avium</i>	Ansamycine (300mg) Clarithromycine (1g) Ethambutol (20mg/kg)	Amikacine (10mg/kg/j) Ciprofloxacine (750mg x2/j) Azithromycine (600mg) Clofazimine (100mg/j)	
Salmonelles	Quinolones per os	Triméthoprime (7mg/kg) per os	
<b>Virus</b>			
CMV	Ganciclovir (10mg/kg) Foscarnet (90mg/kg x2)	Cidofovir (5 mg/kg/semaine)	
<i>Herpes simplex</i>	Aciclovir (1g) per os x 5j	Foscarnet 90mg/kg x 2/j	
Virus varicelle-zona	Aciclovir (30 à 45mg/kg) IV x 10j Valaciclovir (1g x 3/j) x 7j Famciclovir (500mg x 3/j) x 7j		

Source: E. Pilly, 2002 [35]

### **1.1.6.2 Traitement antirétroviral**

#### **1.1.6.2.1 Buts** [16, 17]

- Rendre indétectable la charge virale plasmatique, en dessous du seuil de détection, le plus longtemps possible.
- Préserver et/ou restaurer la fonction immunitaire par augmentation du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> et l'amélioration de leur fonctionnalité.
- Amélioration de la qualité de vie, l'accroissement de la survie, la diminution des hospitalisations
- Réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH

#### **1.1.6.2.2 Bilan préthérapeutique** [17]

- Sérologie VIH confirmée sur deux prélèvements ou un prélèvement avec 2 tests différents
- Le poids corporel, Indice de Karnofsky, Numération formule sanguine, numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, les transaminases, La créatininémie, la glycémie, la radiographie du thorax, la charge virale (si disponible).

#### **1.1.6.2.3 Moyens** [16, 17, 20]

Les antirétroviraux actuellement disponibles :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Les inhibiteurs de protéase (IP)
- Les inhibiteurs de fusion

### **1.1.6.2 Traitement antirétroviral**

#### **1.1.6.2.1 Buts** [16, 17]

- Rendre indétectable la charge virale plasmatique, en dessous du seuil de détection, le plus longtemps possible.
- Préserver et/ou restaurer la fonction immunitaire par augmentation du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> et l'amélioration de leur fonctionnalité.
- Amélioration de la qualité de vie, l'accroissement de la survie, la diminution des hospitalisations
- Réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH

#### **1.1.6.2.2 Bilan préthérapeutique** [17]

- Sérologie VIH confirmée sur deux prélèvements ou un prélèvement avec 2 tests différents
- Le poids corporel, Indice de Karnofsky, Numération formule sanguine, numération des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, les transaminases, La créatininémie, la glycémie, la radiographie du thorax, la charge virale (si disponible).

#### **1.1.6.2.3 Moyens** [16, 17, 20]

Les antirétroviraux actuellement disponibles :

- Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Les inhibiteurs de protéase (IP)
- Les inhibiteurs de fusion



#### 1.1.6.2.4 Indications du traitement antirétroviral [10, 15, 21]

L'indication du traitement antirétroviral sera fonction de l'état clinique et immunologique du patient.

- Stade 4 de l'OMS ou C (CDC) quelque soit le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>
- Stade 3 de l'OMS ou catégorie B (CDC) avec un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> < 350/mm<sup>3</sup>
- Stade 2 de l'OMS ou stade 1 avec un taux de lymphocytes T CD4 < 200/mm<sup>3</sup>.

#### 1.1.6.2.5 Schémas thérapeutiques utilisés au Mali [16]

##### ▪ Les schémas de première ligne pour le VIH-1 :

Ils associent deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Schéma préférentiel :

<b>Stavudine</b>	+	<b>Lamivudine</b>	+	<b>Névirapine</b>
------------------	---	-------------------	---	-------------------

Les régimes alternatifs suivants sont possibles, en cas de contre-indication ou de toxicité à une ou plusieurs des molécules du schéma préférentiel.

- Stavudine + Lamivudine + Efavirenz
- Zidovudine + Lamivudine + Névirapine
- Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz

##### ▪ Les schémas de première ligne pour le VIH-2 ou une co-infection VIH-1-VIH-2 ou VIH-1 du groupe O :

Schéma préférentiel :

<b>Stavudine</b>	+	<b>Lamivudine</b>	+	<b>Indinavir/ritonavir</b>
------------------	---	-------------------	---	----------------------------

### Les alternatives thérapeutiques :

- Zidovudine + Lamivudine + Indinavir/ritonavir
- Stavudine + Lamivudine + Saquinavir/ritonavir
- Zidovudine + Lamivudine + Abacavir

#### ▪ Schéma thérapeutique de deuxième ligne

Schéma préférentiel pour le VIH1 :

**Abacavir + Didanosine + Indinavir/ritonavir**

Les alternatives thérapeutiques

- Abacavir + Tenofovir + Indinavir/ritonavir
- Abacavir + Tenofovir + Lopinavir/ritonavir
- Zidovudine + didanosine ou tenofovir + IP boosté

Schéma préférentiel pour le VIH2 :

**Abacavir + Didanosine ou Tenofovir + Lopinavir/ritonavir**

#### 1.1.6.2.6 Suivi clinique et biologique du traitement antirétroviral [22]

Le suivi du traitement antirétroviral est capital et permet de :

- ✓ s'assurer de la bonne compréhension du traitement et du régime thérapeutique;
- ✓ apprécier l'observance (demander au patient combien de fois le traitement a pu être oublié);
- ✓ apprécier la tolérance du traitement (interrogation du patient sur des éventuels effets secondaires du traitement : prurit, rash cutané, nausées, vomissement...);
- ✓ évaluer l'efficacité du traitement;

Ce suivi est clinique et biologique. Il comporte, la prise du poids, un examen minutieux en insistant particulièrement sur les organes cibles de l'infection par le VIH.

Le bilan biologique est composé d'une numération formule sanguine, du dosage des transaminases (ALAT), de la créatininémie, de la glycémie, du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et de la charge virale. En fonction des molécules utilisées, d'autres examens tels que le bilan lipidique sont demandés.

Le suivi se déroule comme suit après institution du traitement, un contrôle à J15, M1, M3, M6 et si aucun effet secondaire n'est observé, avec une bonne réponse immunitaire, le patient est revu tous les 6 mois.

## 1.2 LA TUBERCULOSE

### 1.2.1 Définition

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse due à *Mycobactérium tuberculosis* [11].

### 1.2.2 Agents pathogènes [16, 17, 23, 24]

Le bacille responsable de la tuberculose humaine est: *Mycobacterium tuberculosis hominis* ou bacille de Koch.

Exceptionnellement, *Mycobacterium bovis* (très rare chez l'homme) et *Mycobacterium africanum* rencontré en Afrique de l'ouest.

Il existe de nombreuses mycobactéries non tuberculeuses appelées mycobactéries atypiques qui peuvent provoquer des mycobactérioses simulant la tuberculose chez l'homme.

*Mycobacterium avium complex* est la plus fréquemment retrouvée chez les séropositifs au VIH (CD4<50cellules/mm<sup>3</sup> généralement).

### 1.2.3 Historique [25, 26, 27]

La tuberculose a été décrite depuis Hippocrate, sous le terme grec de <phtisis>.

En 1882, *Robert KOCH* découvre et cultive le bacille sur du sérum de bœuf coagulé. *EHRlich* met en évidence son acido-alcoolo-résistance, révélée dès 1883 par la méthode de coloration de *ZIEHL* et *NEELSEN*.

La première vaccination a eu lieu en 1921.

En 1944, la streptomycine, premier antibiotique actif sur le bacille tuberculeux est découverte, puis suivent en 1952, l'isoniazide et le pyrazinamide, en 1961 l'éthambutol et après plusieurs antibiotiques secondaires, la rifampicine en 1965.

## **1.2.4 Epidémiologie**

### **1.2.4.1 Dans le monde**

L'OMS, en 2003 a estimé que près du tiers (1/3) de la population mondiale (soit 2 milliards de personnes) était infectée par ***Mycobacterium tuberculosis*** et courait le risque de contracter la maladie [3].

Plus de huit millions de personnes développent une tuberculose active chaque année et deux millions en meurent [3].

En 2003, l'OMS a estimé que près de 90% des cas de tuberculose et de décès survenaient dans les pays en voie de développement; la classe économiquement productive (15-54ans) était la plus touchée avec 75% des cas [3].

La tuberculose fait perdre en moyenne 3 à 4 mois de travail à un adulte, soit une perte de 20 à 30% du revenu annuel du ménage, et en cas de décès, 15 années de revenus [29].

Son incidence en Afrique était de 27% en 2003 [3].

En 2006, l'OMS a estimé à 9,2 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose. La prévalence a été estimée à 14,4 millions de cas [57].

L'Afrique a le taux de prévalence le plus élevé (363/100.000).

### **1-2-4-2 Au Mali**

Malgré l'extension progressive et la couverture totale du pays par la stratégie DOTS depuis environ une décennie, le problème du contrôle de la tuberculose se pose avec acuité [30].

La tuberculose constituait 23, 9% des motifs de consultation au service de pneumo-phtisiologie de l'hôpital du point G de janvier 1999 à décembre 2003 [31].

En 2005, 4877 cas de tuberculose toutes formes ont été notifiées dont 3523 nouveaux cas pulmonaires à microscopie positive (72%).

Sur 100.000 maliens, 142 sont susceptibles de développer la maladie et la tranche d'âge des 25- 44 ans est la plus concernée [30].

### **1.2.5 Mode de transmission**

La tuberculose est une maladie contagieuse se propageant par voie aérienne.

La contamination est interhumaine à partir des gouttelettes de sécrétions respiratoires aérosolisées (gouttelettes de *PFLUGGE*) [17].

L'homme est à la fois le réservoir et l'agent de transmission du bacille, il cesse de l'être après la troisième semaine de traitement [30].

Beaucoup plus rare, la tuberculose à *Mycobacterium africanum* se transmet d'une façon identique à celle de la tuberculose classique et donne des symptômes similaires.

La tuberculose bovine se transmet par voie digestive (ingestion de lait non stérilisé).

### **1.2.6 Clinique** [3, 16, 28, 29, 31, 32]

Le premier contact avec le bacille déclenche une affection appelée primo-infection tuberculeuse.

**1.2.6.1 Primo infection tuberculeuse** : il se forme d'abord un petit foyer tuberculeux (chancre tuberculeux) le plus souvent dans les poumons. La lymphe entraîne ensuite le bacille vers les ganglions hilaires. Le chancre d'inoculation et l'adénopathie hilaire constituent le complexe primaire.

Cette primo-infection se présente sous 3 formes :

- la primo-infection latente (90% des cas), elle est asymptomatique ;

La seule méthode diagnostique est la mise en évidence d'une hypersensibilité retardée par un virage des tests cutanés à la tuberculine (IDR).

- la primo-infection frustrée caractérisée par de discrètes manifestations cliniques (une discrète altération de l'état général, fébricule, asthénie et amaigrissement) ;
- la primo-infection patente caractérisée par une fièvre progressive en plateau, des sueurs abondantes, une splénomégalie et une IDR positive, l'érythème noueux.

L'évolution est généralement favorable. Les signes cliniques disparaissent en quelques jours. Elle se complique en tuberculose maladie dans les années qui suivent.

### **1.2.6.2 La tuberculose maladie**

Elle survient après une période de latence de plusieurs mois ou années après la primo-infection. Elle se produit par réactivation des bacilles restés quiescents après la primo-infection ou par réinfection (nouvelle contamination).

Elle est constituée de la tuberculose pulmonaire, des tuberculoses extrapulmonaires et de la miliaire tuberculeuse.

#### **1.2.6.2.1 La tuberculose pulmonaire**

Elle est la plus fréquente et la source habituelle de transmission de la tuberculose. Le début est le plus souvent progressif et les signes s'installent en quelques semaines.

Au cours de l'infection par le VIH, les aspects clinico-radiologiques sont souvent atypiques; avec la fréquence des signes généraux, l'amaigrissement, la fièvre au long cours et la rareté des hémoptysies. Au plan radiologique, on observe une fréquence des opacités réticulo-nodulaires bilatérales extensives; des opacités micronodulaires diffuses de type miliaire et à l'opposé, la rareté des cavernes. Les lésions radiologiques siègent plus fréquemment au niveau des régions moyennes et basales des poumons.

### **1.2.6.2.2 Localisations extrapulmonaires de la tuberculose**

Les formes extrapulmonaires les plus courantes au cours d'une co-infection BK/VIH sont:

#### **▪ La méningite tuberculeuse**

Le début de la maladie est progressif et les signes neurologiques sont donc très variés. Dans sa forme typique, elle associe, une altération progressive de l'état général et de l'humeur, une fièvre élevée au long cours, un syndrome méningé avec raideur de la nuque, des vomissements et une otalgie. Egalement des paralysies des nerfs oculomoteurs qui entraînent un strabisme et/ou un ptôsis et parfois des convulsions.

La coexistence d'une autre localisation tuberculeuse est évocatrice.

#### **▪ La tuberculose pleurale, elle peut être :**

- **une tuberculose pleurale primitive** : Elle survient quelques mois après la primo-infection;
- **secondaire à une tuberculose pulmonaire.**

Elle se manifeste par une fièvre modérée, une toux sèche ou productive, une douleur thoracique inspiratoire, une dyspnée. L'épanchement est unilatéral, plus souvent à droite qu'à gauche.

#### **▪ La tuberculose ganglionnaire**

La tuberculose des ganglions périphériques survient relativement tôt après la primo-infection. Les adénopathies sont surtout cervicales (scrofules) puis axillaires et inguinales. Elle atteint le plus souvent les sujets jeunes dans les pays à forte prévalence.

L'adénopathie est en général isolée ou une seule chaîne est atteinte. Au début, c'est une adénopathie de petite taille, ferme et indolore, elle augmente de volume ensuite et peut devenir fluctuante. Elle laisse sourdre un pus caséux.



### ▪ **La péricardite tuberculeuse**

Elle est la moins fréquente des atteintes séreuses, mais se rencontre plus souvent chez les sujets séropositifs au VIH.

La péricardite liquidienne est la forme la plus fréquente.

#### **1.2.6.2.3 La miliaire tuberculeuse**

C'est une infection généralisée, résultant de la dissémination hématogène du bacille tuberculeux.

Une forme suraiguë entraîne un syndrome de détresse respiratoire aigue (miliaire asphyxiante).

Une image miliaire caractéristique, est identifiable à la radiographie du thorax de face : des micronodules de 1 à 2 mm de diamètre, répartis de façon symétrique sur les 2 plages pulmonaires.

#### **1.2.7 Diagnostic**

- La technique la plus efficace est **l'examen direct des crachats et des prélèvements broncho-alvéolaires** [10, 29]

Elle a le meilleur rapport coût/ efficacité en milieu tropical. Le rendement de l'examen direct répété 3 fois est identique à une culture.

Le recueil des crachats se fait selon le schéma suivant :

- au premier contact du patient avec la structure de santé, un échantillon est immédiatement recueilli. Un crachoir lui est remis pour le recueil des crachats au réveil le lendemain.
- au deuxième contact, le patient rapporte le deuxième échantillon de crachats et le troisième échantillon lui est demandé sur place.

**Tableau V : Notation des résultats de l'examen direct des crachats**

Notation des résultats de l'examen direct des crachats (objectif : x100)		
Nombre de BAAR		Code utilisé
<b>Pas de BAAR</b>	<b>Pour 100 champs à l'immersion</b>	<b>0</b>
<b>1 à 9 BAAR</b>	<b>Pour 100 champs à l'immersion</b>	<b>Nombre exact de BAAR</b>
<b>10 à 99 BAAR</b>	<b>Pour 100 champs à l'immersion</b>	<b>+ (1+)</b>
<b>1 à 10 BAAR</b>	<b>Par champ</b>	<b>++ (2+)</b>
<b>Plus de 10 BAAR</b>	<b>Par champ</b>	<b>+++ (3+)</b>

Source: WHO, 2005 [24]

▪ **La culture** [24] se fait :

- sur milieu de Löwenstein-jensen, le BK pousse en à 4-6 semaines, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum* en 6-8 semaines)
- sur milieu gélosé (milieu de Middlebrook) les bacilles poussent en 3-4 semaines.
- en milieu liquide radioactif (système BACTEC) ou non radioactif (MGIT), les bacilles poussent en 8-14 jours.

▪ **La PCR (polymerase chain reaction)**

C'est une méthode sensible et rapide pour un diagnostic précoce mais son coût élevé ne permet pas de l'utiliser dans le cadre d'un programme national dans les pays à faible revenu.

▪ **La radiologie** [10, 29, 31]

Le diagnostic radiologique de la tuberculose n'est pas sûr car plusieurs autres maladies pulmonaires présentent la même apparence aux rayons X et la tuberculose peut prendre de nombreuses formes d'anomalie radiologique, en particulier en cas de co-infection par le VIH. Elle n'apporte pas la certitude d'une tuberculose cliniquement active.

## **1.2.8 Traitement antituberculeux**

### **1.2.8.1 Objectifs [3, 29]:**

Les objectifs du traitement antituberculeux sont les suivants:

- ✓ guérir les malades;
- ✓ éviter qu'ils ne meurent de la tuberculose ou de ses effets tardifs;
- ✓ éviter les rechutes;
- ✓ diminuer la transmission de la tuberculose à d'autres personnes;
- ✓ prévenir le développement de résistance acquise aux antituberculeux.

### **1.2.8.2 Le bilan initial [3, 16, 29]**

Il doit comporter, le poids, une numération formule sanguine (NFS), une créatininémie, le dosage des ALAT, une radiographie thoracique de face et éventuellement un examen ophtalmologique.

D'autres examens peuvent être demandés en fonction des signes d'appel (uricémie, natrémie,).

### **1.2.8.3 Les médicaments antituberculeux [3, 29, 31]**

#### **1.2.8.3.1 1<sup>ère</sup> ligne : les médicaments antituberculeux essentiels**

Cinq médicaments constituent les antituberculeux essentiels :

- l'isoniazide
- la rifampicine
- le pyrazinamide
- l'éthambutol
- la streptomycine

**Tableau VI: Mode d'action, présentation et posologie recommandée [3, 29]**

Antituberculeux de 1ere intention	code	Mode d'action	Présentation	Posologie
<b>l'isoniazide</b>	H	Bactéricide	Cp - 100 mg - 300 mg	5mg/kg/jour maximum 300mg/jour
<b>la rifampicine</b>	R	Bactéricide	Cp et gel. - 150 mg - 300 mg	10 mg/kg/jour
<b>le pyrazinamide</b>	Z	Bactéricide	Cp - 400 mg	25 mg/kg/jour
<b>la streptomycine</b>	S	Bactéricide	Poudre pour sol.inj. : 1g	15 mg/kg/jour
<b>l'éthambutol</b>	E	Bactériostatique	Cp - 100 mg - 400 mg	15 mg/kg/jour

Ces antituberculeux sont utilisés pour la plupart d'entre eux en association de médicaments à dose fixe (ADF) [29] :

- **RHZE comp** : R 150mg + H 75 mg + Z 400 mg + E 275 mg
- **EH comp**: E 400 mg + H 75 mg
- **RHE comp**: R 150mg + H 75 mg + E 275 mg
- **RHZ comp effervescent** R 75mg + H + Z

Au Mali, les régimes utilisés par le programme national de lutte contre la tuberculose durent huit mois.

**Tableau VII : Schémas thérapeutiques utilisés au Mali.** [29]

Indications	Régimes utilisés
-Tuberculose pulmonaire à microscopie positive. -Formes graves de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et extrapulmonaire. -Tuberculose pulmonaire à frottis négatif et extrapulmonaire.	2 RHZE/ 6 EH
<b>Tuberculose associée au SIDA</b>	<b>2 RHZE/ 6EH</b>
-Rechutes -Echecs	2 RHZES/ 1 RHZE/ 5R3H3E3

**N.B:**

- **en cas d'insuffisance rénale:** le schéma thérapeutique le plus sûr est : **2 RHZ/4 RH.**

Si l'insuffisance rénale est grave, administrer de la pyridoxine avec l'isoniazide pour éviter une neuropathie périphérique.

- **en cas d'insuffisance hépatique:** le pyrazinamide et la rifampicine sont à éviter si l'hépatite est grave.

Le schéma thérapeutique recommandé est: **2 SHE/ 10EH** [30].

**1.2.8.3.2 2<sup>ème</sup> ligne : les antituberculeux de réserve** [3]

Les antituberculeux de réserve sont très coûteux et causent de nombreux effets secondaires rendant difficile la réalisation du traitement. On peut citer, la kanamycine (15 mg/kg/j maximum); la capréomycine (15mg/kg/j, maximum 1g en i.m); la ciprofloxacine (500-750mg x 2/j); l'éthionamide (250-500mg x 2/j per os); l'ofloxacine (600-800mg/j per os).

## **1.2.9 Suivi du patient**

### **1.2.9.1 Objectifs [3]**

Le suivi du patient sous antituberculeux permet de:

- s'assurer de l'observance;
- détecter les éventuels effets secondaires;
- apprécier l'efficacité du traitement;
- adapter la posologie en fonction du poids et des données biologiques.

### **1.2.9.2 La surveillance clinique comprend :**

- l'apyrexie;
- la reprise de l'appétit;
- la reprise pondérale.

### **1.2.9.3 La surveillance biologique chez: [3, 29, 31]**

- les **patients atteints de tuberculose à frottis positif** se fera par l'examen bactériologique de deux échantillons de crachats au 2<sup>ème</sup> et /ou 3<sup>ème</sup>, 5<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup> mois (fin du traitement).

Pour les **patients atteints de tuberculose pulmonaire à frottis négatif** ou de **tuberculose extrapulmonaire**, le suivi clinique est la méthode utilisée pour évaluer la réponse au traitement.

Le contrôle de la fonction rénale et de la fonction hépatique sera réalisé à J15, M1 et M2 puis tous les 2 mois.

Un examen ophtalmologique sera effectué en fonction des signes d'appel.

## **1.3 La co-infection BK/VIH**

### **1.3.1 Epidémiologie**

La tuberculose est l'infection opportuniste la plus fréquente au cours de l'infection par le VIH [3].

Elle est la principale cause de décès dans un tiers des cas liés au sida.

L'Afrique sub-saharienne supporte l'essentiel de la charge de l'épidémie mondiale de tuberculose liée au VIH [3].

La tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de l'infection à VIH, mais le risque s'accroît fortement avec la baisse des défenses immunitaires [11].

Le début d'une tuberculose chez des patients infectés par le VIH est associé à un accroissement de la virémie plasmatique correspondant à une augmentation de 5 à 160 fois de la réplication virale. [45]

### **1.3.2 Clinique**

La co-infection tuberculose/VIH a augmenté le nombre de cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif [9,11].

Au cours de l'infection à VIH, le système immunitaire perd sa capacité à enrayer la multiplication et l'extension locale de *Mycobacterium tuberculosis* avec pour conséquence une augmentation des miliaires tuberculeuses et des tuberculoses extrapulmonaires [13].

La forme pulmonaire demeure la plus courante dans les cas de co-infection [13].

Ses manifestations dépendent du degré d'immunodépression.

**Tableau VIII** : Variations de la tuberculose pulmonaire en fonction du stade de l'infection par le VIH

Caractéristiques de la tuberculose pulmonaire	Stade de l'infection à VIH	
	Précoce	Tardif
<b>Tableau clinique</b>	Ressemble souvent à une tuberculose post-primaire	Ressemble souvent à une tuberculose primaire
<b>Frottis d'expectoration</b>	Souvent positif	Souvent négatif
<b>Radiographie pulmonaire</b>	Cavités fréquentes (la radiographie peut être normale)	Souvent des infiltrations sans cavités

Source: OMS, 2003 [3]

### 1.3.3 Diagnostic

Il est le même pour des patients co-infectés ou non

### 1-3-4 Traitement [15, 17, 21, 37]

#### 1.3.4.1 Traitement antituberculeux

Le traitement de la tuberculose est une priorité dans la co-infection, en particulier la tuberculose à frottis positif [11].

La détermination des catégories de traitement repose sur les mêmes critères pour tous les tuberculeux, qu'ils soient infectés ou non par le VIH.

- Le traitement antituberculeux de référence au MALI dans les cas de co-infection [10] est: **2RHZE/6EH**

#### 1.3.4.2 Traitement antirétroviral

L'initiation du traitement antirétroviral chez un patient tuberculeux est fonction de son état clinique et du taux de lymphocytes T CD4+ [10]



**Tableau IX :** Traitement antirétroviral lors de la co-infection tuberculose/VIH-SIDA

<b>Taux de CD4</b>	<b>Initiation du traitement ARV</b>
< 200/mm <sup>3</sup>	Débuter le traitement ARV 10 à 15 jours après le début du traitement antituberculeux
Entre 200-350/mm <sup>3</sup>	Débuter les ARV à la fin de la première phase du traitement antituberculeux (8 semaines)
>350/mm <sup>3</sup>	Débuter les ARV à la fin du traitement antituberculeux

Source: CSLS, 2006 [16]

**Tableau X** : Antirétroviraux utilisés au Mali lors d'une co-infection BK/VIH

DCI		Présentation	Posologie
<b>INTI</b>	<b>Zidovudine (AZT)</b>	Gel : 100 et 250 mg Cp : 300 mg Solution buvable : 100mg/10ml Flacon pour perfusion: 200 mg/ml	300 mg/12h
	<b>Lamivudine (3TC)</b>	Cp : 150mg et 300mg Sol. Buv. : 10mg/ml	150 mg/12h
	<b>Stavudine (d4T)</b>	Gel : 15, 20, 30 et 40 mg Poudre pour sol. buv. : 1mg/ml	Poids > 60kg : 30mg/12h Poids < 60kg : 40mg/12h
	<b>Abacavir (ABC)</b>	Cp : 300mg Sol. buv. : 20mg/ml	300 mg/12h
<b>INNTI</b>	<b>Efavirenz (EFV)</b>	Gel : 50, 100, 200 mg Cp : 600 mg Sol. Buv. : 30mg/ml	600mg/24h
<b>IP</b>	<b>Saquinavir (SQV)</b>	Caps. molle: 200 mg Gel: 200 mg	1200mg/8h 600mg/8h
	<b>Indinavir (IDV)</b>	Gel : 200, 400 mg	800mg/8h à jeun En association avec le ritonavir : 400mg/12h
	<b>Ritonavir (r)</b>	Gel : 100mg	En association avec l'indinavir : 100mg/12h

Source: PNL, 2006 [10]

Le choix de la trithérapie antirétrovirale est fonction du type de VIH, de l'état clinique du patient et du taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

- Le schéma préférentiel pour le VIH-1 en cas de co-infection TB/VIH au Mali <sup>[10]</sup> est :

**Stavudine + Lamivudine + Efavirenz**

- Le schéma préférentiel pour le VIH-2 et la co-infection VIH-1 – VIH-2 au Mali <sup>[10]</sup> est :

**Stavudine + Lamivudine + Abacavir**

Ce schéma est temporaire (jusqu'à la fin du traitement antituberculeux)

- Les alternatives thérapeutiques <sup>[11]</sup>:
  - Zidovudine + Lamivudine + Efavirenz
  - Zidovudine + Lamivudine + Abacavir
  - Zidovudine + Lamivudine + Indinavir/ritonavir
  - Zidovudine + Lamivudine + Saquinavir/ritonavir
  - Stavudine + Lamivudine + Indinavir/ritonavir
  - Stavudine + Lamivudine + Saquinavir/ritonavir

La dose de ritonavir sera ajustée du fait de l'effet inducteur puissant de la rifampicine.

### 1.3.4.3 Effets secondaires des antituberculeux et des antirétroviraux

**Tableau XI** : Effets secondaires des antituberculeux

Médicaments	Effets secondaires courants	Effets secondaires rares
<b>Isoniazide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Neuropathie périphérique</li> <li>-Hépatite (plus de 40 ans)</li> <li>-Somnolence/léthargie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-convulsions, pellagre, arthralgies</li> <li>-Agranulocytose</li> <li>-Réactions lupoides</li> <li>-Eruptions cutanées</li> <li>-psychose aiguë</li> </ul>
<b>Rifampicine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Anorexie, nausées, vomissements</li> <li>-Douleurs abdominales</li> <li>-Hépatite</li> <li>-Diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Insuffisance rénale aiguë, choc</li> <li>-thrombopénie, éruption cutanée</li> <li>-Syndrome grippal (traitement intermittent), anémie hémolytique</li> <li>-Colite pseudo-membraneuse</li> <li>-Ostéomalacie, pseudo insuffisance surrénalienne</li> </ul>
<b>Pyrazinamide</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Arthralgies</li> <li>-Hépatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Troubles digestifs</li> <li>-Eruptions cutanées</li> <li>-Anémie sidérolastique</li> </ul>
<b>Streptomycine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Lésions nerveuses des fonctions auditives et vestibulaires (y compris chez le fœtus)</li> <li>-Lésions rénales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eruptions cutanées</li> </ul>
<b>Ethambutol</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Névrite optique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Eruptions cutanées</li> <li>-Douleurs articulaires</li> <li>-Neuropathie périphérique</li> </ul>

Source: OMS, 2005 [32]

**Tableau XII** : Principaux effets secondaires des antirétroviraux

		Principaux effets secondaires
INTI	<b>Zidovudine (AZT)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anémie, neutropénie, leucopénie</li> <li>- Myalgies, céphalées, nausées</li> <li>- Acidose lactique, hépatomégalie, stéatose</li> </ul>
	<b>Lamivudine (3TC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Généralement bien tolérée.</li> <li>- Acidose lactique, hépatomégalie, stéatose</li> <li>- Pancréatite, neuropathie périphérique</li> <li>- Arrêt entraîne une réactivation d'une hépatite B chronique.</li> </ul>
	<b>Stavudine (d4T)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuropathies périphériques</li> <li>- élévation modérée des transaminases, cytolysse</li> <li>- Pancréatites aiguës</li> </ul>
	<b>Abacavir (ABC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction d'hypersensibilité</li> <li>- Céphalées</li> <li>- Fatigue</li> </ul>
INNTI	<b>Efavirenz (EFV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rash cutané</li> <li>- Troubles neurosensoriels (vertiges, insomnie, somnolence, troubles de la concentration, perturbation des rêves, réactions psychotiques...)</li> </ul>
IP	<b>Saquinavir (SQV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Troubles digestifs modérés</li> <li>- Lipodystrophies, cytolysse</li> <li>- Intolérance au glucose, diabète</li> <li>- Aggravation des hépatopathies virales ou alcooliques</li> <li>- Hématomes chez les hémophiles</li> <li>- élévation des transaminases des CPK, Ggt</li> </ul>
	<b>Indinavir (IDV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Altération du goût, troubles digestifs</li> <li>- Lithiase urinaire, insuffisance rénale</li> <li>- Sécheresse et réactions cutanées</li> <li>- élévation des triglycérides, du cholestérol et de la bilirubine</li> <li>- Hémolyse, diabète, lipodystrophies</li> <li>- Hématome chez les hémophiles</li> </ul>
	<b>Ritonavir (RTV)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale</li> <li>- Paresthésie péri-buccale, altération du goût</li> <li>- Lipodystrophies, hyperlipidémie, diabète</li> <li>- Cytolysse, cholestase biologique</li> <li>- Hématome chez les hémophiles</li> </ul>

Source: Mémento thérapeutique, 2005 [10]

### 1.3.4.4 Prise en charge des effets secondaires

**Tableau XIII** : Prise en charge des effets secondaires des antituberculeux

Effets secondaires	Médicament probablement responsable	Prise en charge
<b>MINEURS</b>		<b>Poursuivre le traitement</b>
Anorexie, nausées Douleurs abdominales	<b>Rifampicine</b>	Prendre les comprimés juste avant de dormir
Arthralgies	<b>Pyrazinamide</b>	Prescrire de l'aspirine ou un anti-inflam non stéroïdien
Sensations de brûlure dans les Pieds	<b>Isoniazide</b>	Pyridoxine, 100 mg/jour
Urines teintées en rouge Orangé	<b>Rifampicine</b>	Rassurer le malade
<b>MAJEURS</b>		<b>Arrêter le médicament Responsable</b>
Démangeaisons Eruptions cutanées	<b>Thioacétazone (Streptomycine)</b>	Arrêter les antituberculeux
Surdité (absence de cérumen A l'examen)	<b>Streptomycine</b>	Arrêter la streptomycine, Ethambutol à la place
Vertiges (et nystagmus)	<b>Streptomycine</b>	Arrêter la streptomycine, Ethambutol à la place
Ictère (autres causes exclues)	<b>La plupart des antituberculeux</b>	Arrêter les antituberculeux, Faire en urgence les tests de la fonction Hépatique
Vomissements et états confusionnels (suspicion d'hépatite médicamenteuse pré ictérique)	<b>La plupart des antituberculeux</b>	Arrêter les antituberculeux Jusqu'à disparition de l'ictère
Troubles visuels	<b>Ethambutol</b>	Arrêter l'Ethambutol
Troubles généraux y compris Le choc et le purpura	<b>Rifampicine</b>	Arrêter la rifampicine

Source: PNLT, 2006 [10]

### **1.3.4.5 Le syndrome de reconstitution immunitaire [16, 18]**

Le syndrome de reconstitution immunitaire est un ensemble de manifestations cliniques qui surviennent lors de l'utilisation efficace d'antirétroviraux.

Ces manifestations sont attribuées à la réapparition d'une réaction inflammatoire autour d'une infection sous-jacente connue ou non.

La symptomatologie est tributaire de l'infection opportuniste sous-jacente.

Les signes cliniques observés au cours de la tuberculose pulmonaire sont les suivants : la fièvre, la toux, une hépato-splénomégalie, des adénopathies, un infiltrat pulmonaire.

Toutes ces manifestations sont associées à une amélioration des paramètres virologiques et immunologiques (diminution de la charge virale, élévation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>). La recherche d'une autre infection opportuniste est négative.

**Le Diagnostic :** La difficulté est de distinguer les manifestations d'un syndrome de reconstitution immunitaire d'une nouvelle infection opportuniste ou de l'aggravation d'une infection opportuniste liée à un échec du traitement.

#### **Prise en charge**

Le traitement antirétroviral doit être poursuivi s'il est efficace et toléré, les manifestations cliniques disparaissent progressivement dans les semaines qui suivent.

### **1.3.5 La prévention [11,30]**

#### **Pour la tuberculose**

- La détection et le traitement des tuberculeux bacillifères.
- Dépistage autour d'un cas : L'entourage d'un patient atteint d'une tuberculose bacillifère doit faire l'objet d'une enquête systématique
- La chimioprophylaxie antituberculeuse se discute au cas par cas.

Le schéma thérapeutique recommandé par l'OMS est le suivant:

- isoniazide (5mg/kg/j) pendant au moins 6 mois

#### **Pour le VIH/SIDA**

##### **Prévention collective**

- Dépistage des donneurs de sang et des donneurs d'organes séropositifs
- Dépistage chez les groupes à risque (prostituées, toxicomanes, transporteurs, homosexuels, militaires, hémophiles, voyageurs...)
- Stérilisation stricte des matériels d'injection ou d'endoscopie ou utilisation de matériel à usage unique.

##### **Prévention individuelle**

- Utilisation de préservatifs au cours des rapports sexuels.
- Information des sujets séropositifs sur les risques de transmission du VIH
- Information des femmes séropositives sur les risques de transmission en cas de grossesse.
- Port de gants, de masques et de lunettes lors des examens, incinération du matériel de prélèvement, lavage des mains immédiatement après contact avec un liquide biologique et systématiquement après tout soin et tout examen clinique.



# METHODOLOGIE

## **2. METHODOLOGIE**

### **2.1 Cadre et lieu de l'étude**

L'étude s'est déroulée à l'hôpital national du point G, dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne. L'hôpital du point G est un centre hospitalier universitaire qui comprend 15 services dont 3 de Chirurgie (chirurgie A, chirurgie B, urologie), 9 services de Médecine (néphrologie, cardiologie A, cardiologie B, médecine interne, hématologie, pneumo-phtisiologie, neurologie, psychiatrie, maladies infectieuses et tropicales), un service d'imagerie médicale, un service des urgences et un service d'anesthésie-réanimation.

Il est doté d'une administration, d'une pharmacie, d'un laboratoire d'analyses et d'un service de maintenance.

### **2.2 Type et période d'étude**

C'est une étude prospective, descriptive, d'observation clinique et biologique, menée sur une période de 11 mois (du 1<sup>er</sup> janvier au 30 novembre 2006).

### **2.3 Population d'étude**

Tous les patients séropositifs au VIH, présentant une tuberculose bacillifère ou non et répondant à nos critères d'inclusion.

#### **✓ critères d'inclusion**

A été inclus, tout patient :

- d'âge  $\geq$  à 16 ans ayant un diagnostic de tuberculose quelque soit la localisation et séropositif pour le VIH.
- ayant un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> < à 200 cellules/mm<sup>3</sup>
- avec un bilan préthérapeutique
- bénéficiant d'un traitement antituberculeux et antirétroviral à 15 jours d'intervalle.

✓ **critères de non inclusion**

N'a pas été inclus, tout patient :

- d'âge < 16 ans
- ayant un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ≥ 200 cellules/mm<sup>3</sup>.
- non compliant aux examens de contrôle
- non consentant
- séropositif pour le VIH non tuberculeux
- atteint de tuberculose séronégatif pour le VIH

## **2.4 Variables étudiées**

Nous avons apprécié les données cliniques et para cliniques.

**Variables étudiées :** le sexe, la profession, le statut matrimonial, le type de VIH, Le type de tuberculose, l'IDR, les images radiologiques, la bacilloscopie, le type de tuberculose, le statut clinique et immunologique, la prophylaxie médicamenteuse, le schéma thérapeutique utilisé, l'observance, le stade de l'infection par le VIH, la survenue d'interaction médicamenteuse, la cause des décès, l'évolution sous traitement Antituberculeux et ARV.

Nous avons également pris en compte :

L'âge, le poids, le taux d'hémoglobine, la créatininémie, le taux des ALAT, la glycémie, le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, la charge virale (si disponible), le taux de décès, la fréquence d'apparition des effets secondaires, la fréquence d'apparition d'un syndrome de reconstitution immunitaire.

## **2.5 Méthode**

Les patients retenus dans l'étude ont été suivis à J15, M1, M2 du traitement antituberculeux et J15 et M1 du traitement antirétroviral lors des 2 mois de traitement intensif avec les antituberculeux.

✓ **A l'interrogatoire** nous avons collecté les variables suivantes :

- l'observance des traitements à savoir la prise quotidienne des médicaments aux horaires indiqués;
- rechercher les motifs de non observance;
- apprécier la nature des effets secondaires;
- rechercher d'éventuelles médications pouvant interférer avec les deux traitements.

✓ **L'examen physique**

Il a permis de quantifier le poids, rechercher des signes cliniques d'intolérance. Les effets indésirables ont été évalués selon l'échelle de toxicité de l'OMS.

✓ **Les examens biologiques**

Les examens suivants ont permis d'apprécier la tolérance biologique des deux traitements :

- le taux d'hémoglobine;
- un taux d'Alanine Amino-transférase (ALAT);
- la créatininémie;
- la glycémie.

**La bacilloscopie de contrôle** a été réalisée chez tous les patients ayant eu un résultat initial positif.

## **2.6 Définition opérationnelle des termes**

- **Une bonne observance** était évoquée si le patient avait un oubli inférieur ou égal à 3 prises (>95%) dans le mois.

Une mauvaise observance était évoquée devant un oubli de plus de 3 prises par mois.

- **Le taux d'hémoglobine** a été dosé à la recherche d'une anémie [18].

Un taux d'hémoglobine :

- inférieur à 8g/dl a été considéré comme une anémie sévère;
- entre 8-10,5g/dl : Anémie modérée;
- supérieur à 10,5g/dl a été considéré comme normal.

- **Un taux d'Alanine Amino-transfèrase (ALAT)** inférieur à 31Unité internationale (<31UI) a été considéré comme normal (N), supérieur à 31 UI (> 31UI) a été considéré comme une cytolysè hépatique,

Un taux compris entre 39 – 78 (1,25N-2,5N) a été considéré comme une cytolysè hépatique légère.

Un taux compris entre 78 – 155 UI (2,5N-5N) a été considéré comme une cytolysè hépatique modérée.

- **La créatininémie** a été dosée à la recherche d'une insuffisance rénale.

La norme chez l'homme était comprise entre 62-120µmol/l, chez la femme entre 53-100µmol/l. Un taux supérieur à 1,25 fois la normale a été considéré comme une insuffisance rénale.

**Chez l'homme**, un taux compris entre 150- 240 (1,25N-2N) a été considéré comme une insuffisance rénale légère;

un taux compris entre 252- 360 (2,1N-3N) a été considéré comme une insuffisance rénale modérée;

un taux compris entre 372- 720 (3,1N-6N) a été considéré comme une insuffisance rénale sévère.

**Chez la femme**, un taux compris entre 125- 200 (1,25N-2N) a été considéré comme une insuffisance rénale légère;

un taux compris entre 210- 300 (2,1N-3N) a été considéré comme une insuffisance rénale modérée;

un taux compris entre 310- 600 (3,1N-6N) a été considéré comme une insuffisance rénale sévère.

- **La glycémie** : le taux normal était compris entre 3,6–5,5 mmol/l, toute valeur inférieure à 3,6mmol/l (<3,6) a été considérée comme une hypoglycémie et toute valeur > 6,4mmol/l a été considérée comme une hyperglycémie.

## **2.7 Collecte, saisie et analyse des données**

Les données ont été colligées sur des fiches d'enquête individuelle, puis saisies sur le logiciel EPI INFO 6.04 et analysées sur le logiciel SPSS version 11.0

Le test de  $\chi^2$  de Pearson a été utilisé pour les fins de comparaison. Nous avons retenu comme seuil significatif, les valeurs de  $p < 0,05$ .

## **2.8 Aspects éthiques**

### **▪ Valeur sociale de l'étude**

L'infection par le VIH et la tuberculose constituent des problèmes de santé majeurs dans les pays en voie de développement.

Elles constituent un frein pour le développement économique.

### **▪ Anonymat/confidentialité**

Les fiches d'enquête étaient anonymes, les données recueillies personnelles et confidentielles.

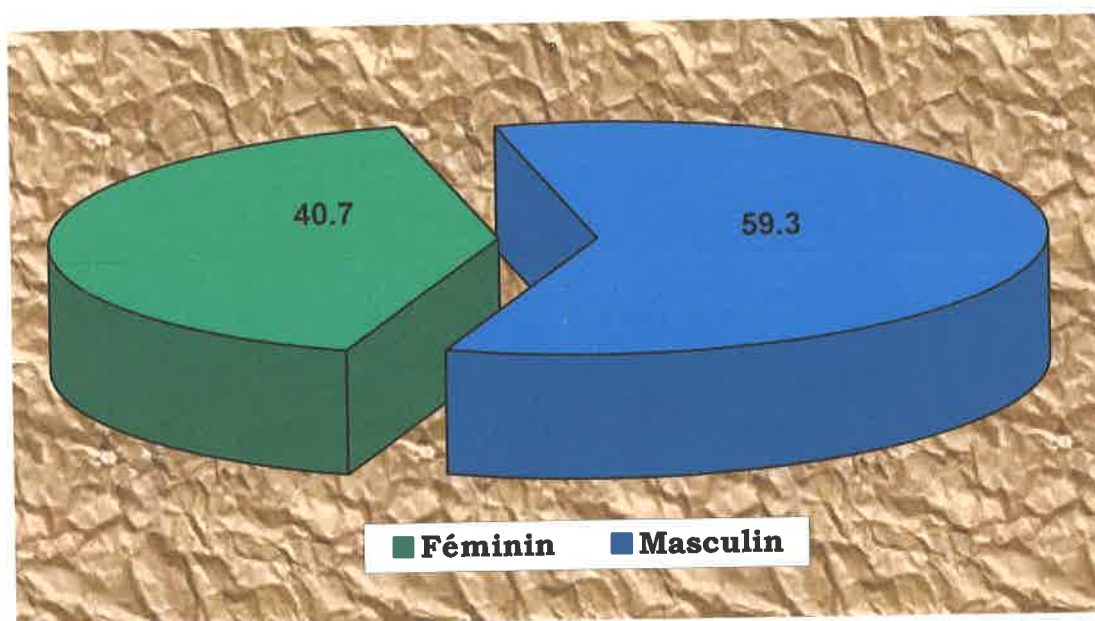
# RESULTATS

### **3. RESULTATS**

Nous avons mené une étude prospective sur la toxicité des traitements antituberculeux et antirétroviral débutés à 15 jours d'intervalle chez 81 sujets de janvier à novembre 2006.

Les résultats suivants ont été observés :

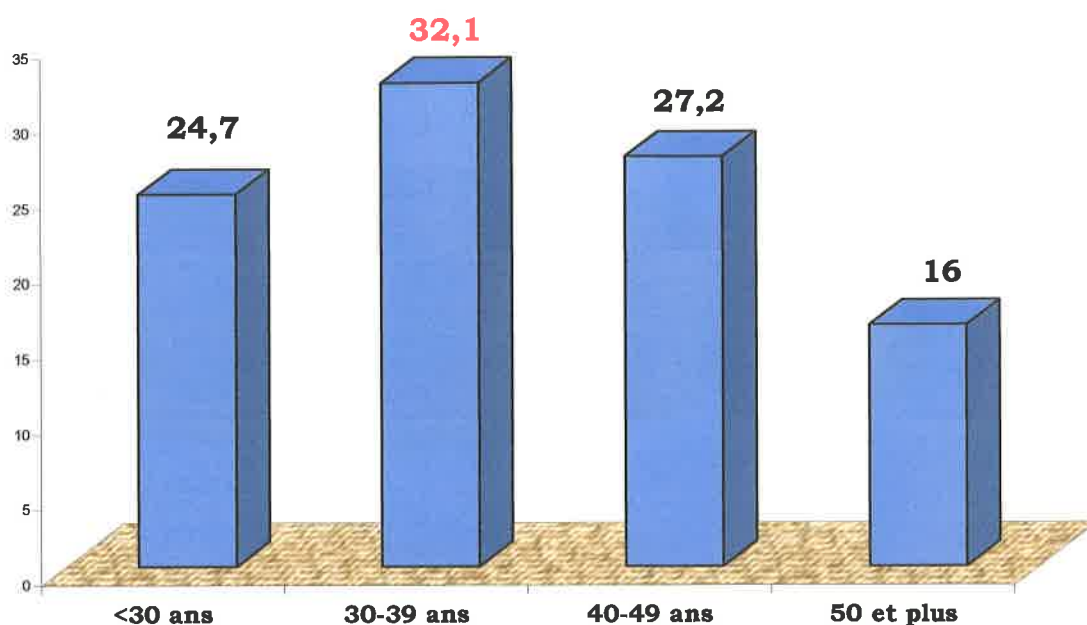
#### **I Caractéristiques sociodémographiques**



**Figure 1: Répartition de la population selon le sexe**

Le sexe masculin a représenté 59,3% des sujets avec un ratio de 1,46 en faveur.





p= 0,118

**Figure 2: Répartition de la population selon l'âge**

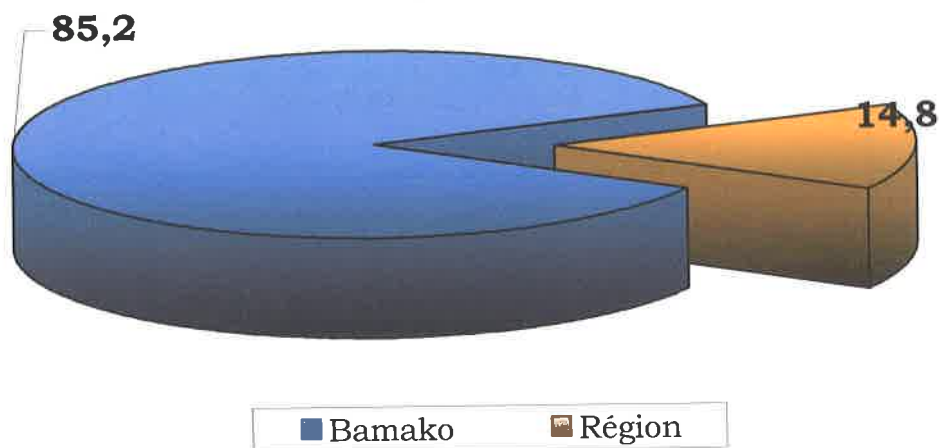
L'âge moyen a été de  $37,6 \pm 10,33$  ans avec des extrêmes de 18 et 60 ans.

La tranche d'âge des 30-39 ans a représenté 32,1% des cas.

**Tableau XIV: Répartition de la population selon la profession**

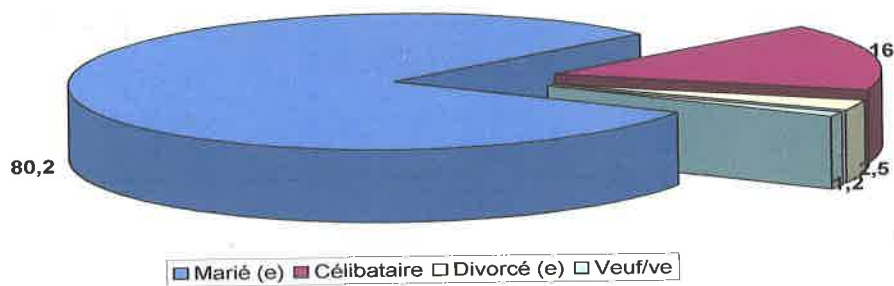
Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagères	25	30.9
Commerçants	16	19.8
Ouvriers	11	13.6
Fonctionnaires	10	12.3
Elèves/étudiants	3	3.7
Chauffeurs	6	7.4
Militaires	5	6.2
Cultivateurs	4	4.9
Agent de santé	1	1.2
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

Les femmes au foyer ont représenté 30,9% des cas, suivies des commerçants et ouvriers avec respectivement 19,7 et 13,6%.



**Figure 3 : Répartition de la population selon la résidence**

La plupart des patients ont résidé à Bamako.



**Figure 4 : Répartition de la population selon le statut matrimonial**

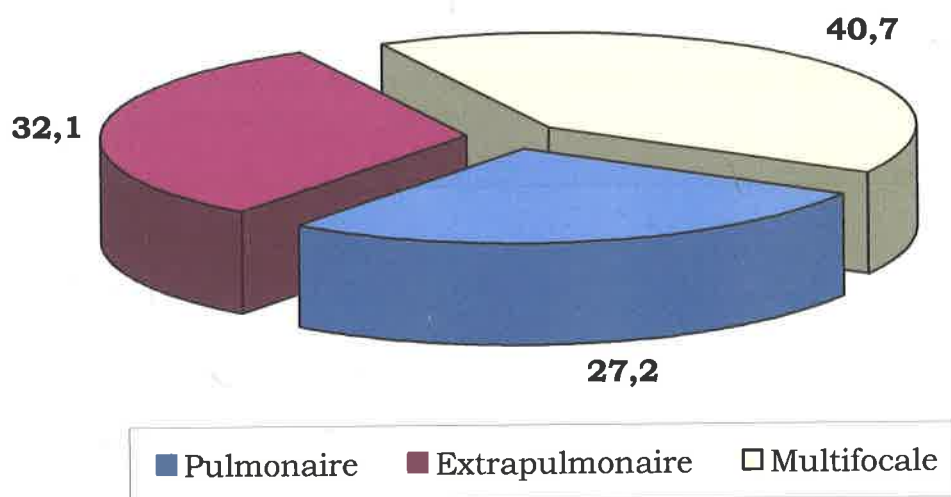
Plus des  $\frac{3}{4}$  des patients étaient mariés (80,2%)

**Tableau XV:** Répartition de la population selon le type d'antécédent médical

Signes cliniques	Effectif n= 3	Pourcentage
Tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie	2	66,7
Ulcère gastrique	1	33,3
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>

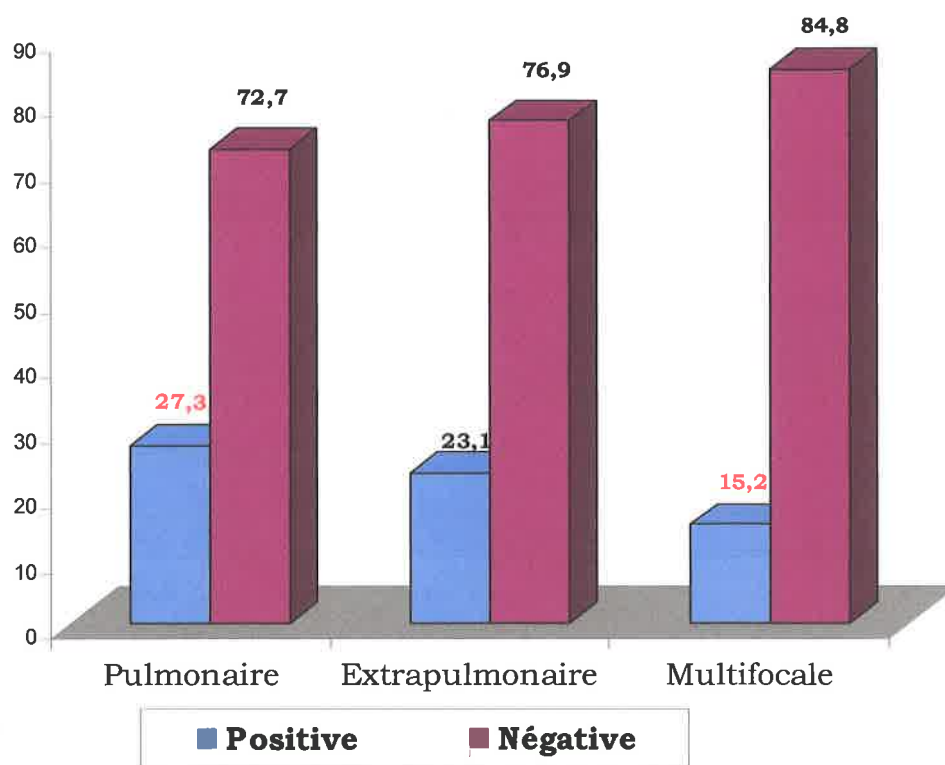
Les antécédents médicaux ont été relevés chez 3,7% des patients de l'étude.

La tuberculose pulmonaire traitée et déclarée guérie a représenté 66,7% des cas, l'ulcère gastrique, 33,3% (1 cas).



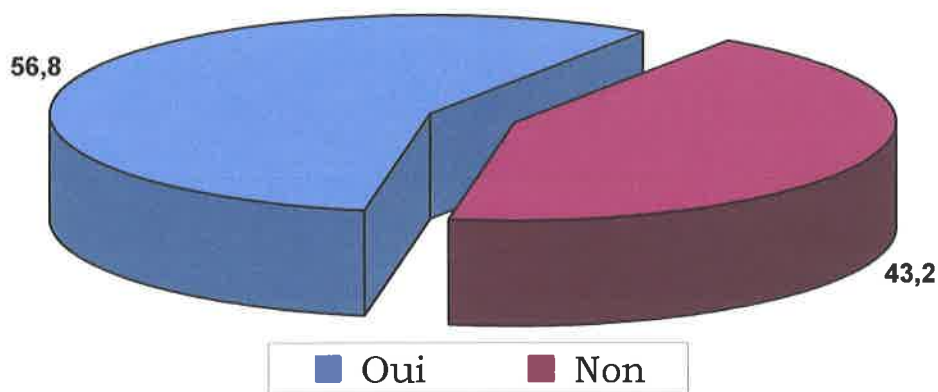
**Figure 5 :** Répartition de la population selon le type de tuberculose

La tuberculose multifocale a représenté 40,7% des cas, suivie de la tuberculose extrapulmonaire avec 32,1%.



**Figure 6 : Répartition de la population selon le type de tuberculose et le résultat de la recherche de BAAR.**

La présence de BAAR a été objectivée dans 27,3% des cas dans la forme pulmonaire de la tuberculose.



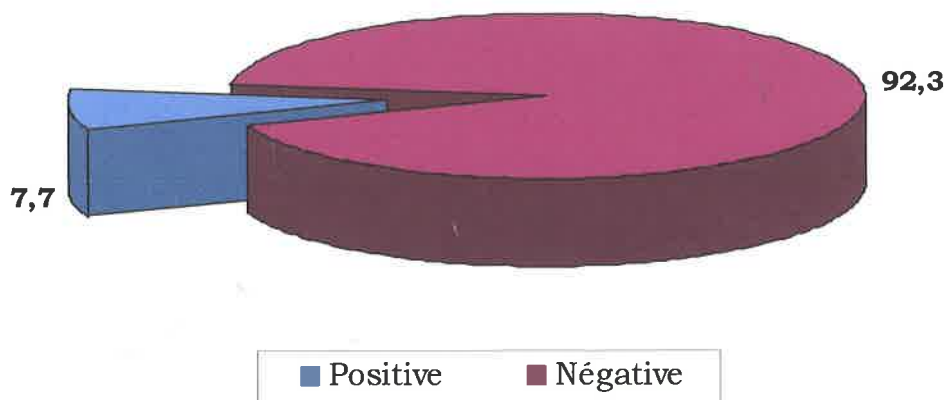
**Figure 7 : Répartition de la population selon la prophylaxie primaire au Cotrimoxazole**

La prophylaxie primaire au Cotrimoxazole a été initiée dans 56,8% des cas.

**Tableau XVI:** Répartition de la population selon le résultat de la radiographie thoracique

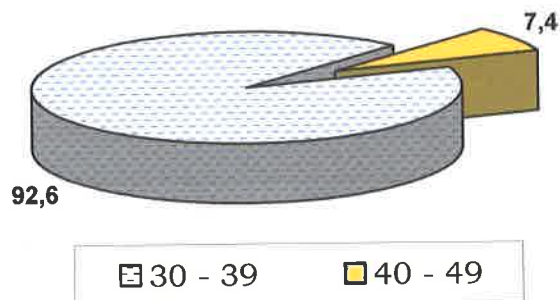
Radiographie pulmonaire	Effectif n= 81	Pourcentage
<b>Infiltrats</b>	<b>32</b>	<b>39,5</b>
Normale	26	32,1
Pleurésie	20	24,7
Nodules	9	11,1
Micro-nodules (Miliaire)	4	4,9
Caverne	1	1,2

Les infiltrats ont été observés dans 39,5% des cas.



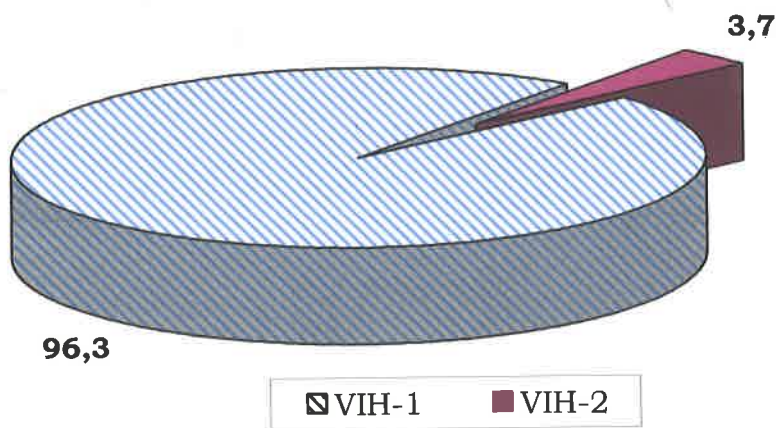
**Figure 10 :** Répartition de la population selon le résultat de l'IDR

Seulement deux des patients (7,7%) ont eu une réaction positive à la tuberculine sur les 26 testés.



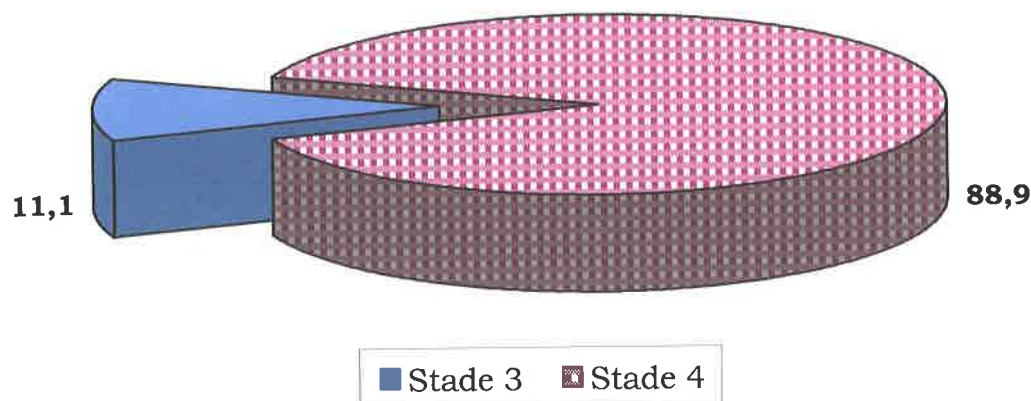
**Figure 11 : Répartition de la population selon le poids à l'inclusion**

A l'inclusion des antituberculeux, 92,6 % des patients soit 75 cas avaient un poids compris entre 30-39 kg, et 7,4% des patients soit 6 cas avaient un poids compris entre 40-49 kg.



**Figure 12 : Répartition de la population selon le type de VIH**

Le VIH-1 a été le type le plus représenté avec 96,3%.



**Figure 13 :** Répartition de la population selon la classification OMS.

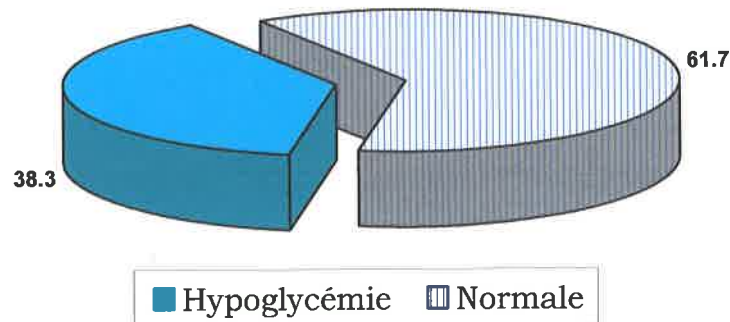
Le stade 4 a représenté 88,9% des cas.

**Tableau XVII:** Répartition de la population selon les signes cliniques à l'inclusion

Signes cliniques	Effectif	Pourcentage
Asthénie	79	97,5
Fièvre	78	96,3
Amaigrissement	76	93,8
Anorexie	57	70,4
Adénopathie	47	58,0
Toux	41	50,6
Dyspnée	23	28,4
Douleur thoracique	19	23,5
Œdème des membres inférieurs	18	22,2
Diarrhée	17	21
Hémoptysie	1	1,2

Plus de 90% des patients ont présenté des signes généraux à type d'asthénie, fièvre, amaigrissement, anorexie

Les signes fonctionnels ont été retrouvés chez plus de 20% des patients.



**Figure 14 : Répartition de la population selon le taux de la glycémie à l'inclusion**

A l'inclusion des antituberculeux, 38,3% des patients ont présenté une hypoglycémie.

- Tous les patients avaient un taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> inférieur à 200 cellules /mm<sup>3</sup> (< 200cellules/mm<sup>3</sup>)



**Tableau XVIII:** Répartition de la population selon l'observance des traitements

<b>Observance</b>	<b>J15 ATB (n=81)</b>	<b>M1 ATB et J15 ARV (n=79)</b>	<b>M1 ARV (n=77)</b>	<b>M2 ATB (n=75)</b>
> 95%	100	97,5	100	100
< 95%	0	2,5	0	0
<b>Total %</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

- A J15 du traitement antituberculeux, tous les patients avaient une bonne observance du traitement.

- A M1 du traitement antituberculeux et J15 du traitement ARV, on a noté 2,5% de non observance soit 2 cas.

- A M1 du traitement ARV et M2 du traitement antituberculeux, aucune mauvaise observance n'a été observée.

**Tableau XIX:** Répartition de la population selon le motif de non observance

<b>Motif de non observance</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Convulsions	1	50,0
Allégation de guérison	1	50,0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

Les convulsions et une allégation de guérison ont été les motifs de non observance des traitements

**Tableau XX:** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et la période de suivi.

<b>Période de suivi</b>	<b>Inclusion (n=81)</b>	<b>J15 ATB (n=81)</b>	<b>M1 ATB et J15 ARV (n=79)</b>	<b>M1 ARV (n=77)</b>	<b>M2 ATB (n=75)</b>
<b>Hémoglobine</b>					
<b>Anémie modérée</b>	87,6%	91,4%	92,4%	84,4%	86,8%
<b>Anémie sévère</b>	3,8%	0	0	0	0
<b>Normal</b>	8,6%	8,6%	7,6%	15,6%	13,2%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

p= 0,49

- A l'inclusion des antituberculeux, 3,7% des patients ont présenté une anémie sévère et 87,6 une anémie modérée.
- A l'inclusion des ARV (J15 antituberculeux) on a noté 91,4 cas d'anémie modérée.
- A M1 du traitement antituberculeux, 92,4% des patients ont présenté une anémie modérée contre 7,6% ayant un taux d'hémoglobine normale.
- A M1 du traitement ARV, on a noté 84,4% de cas d'anémie modérée et 15,6 cas de taux normal.
- A M2 du traitement antituberculeux, on a observé 86,8% de cas d'anémie modérée et 13,2% de taux normal.

L'anémie modérée a été observée sur toute la durée de l'étude.

En comparant les différentes valeurs à celles de l'inclusion, la toxicité hématologique ne serait pas dépendante de la durée des traitements antituberculeux et antirétroviral au vu de nos résultats,  $p > 0,05$  pour toutes les périodes de suivi.

**Tableau XXI** : Répartition des patients selon le taux des ALAT et la période de suivi

Période de suivi	Inclusion (n=81)	J15 ATB (n=81)	M1 ATB et J15 ARV (n=79)	M1 ARV (n=77)	M2 ATB (n=75)
<b>ALAT</b>					
Normal	82,7%	72,8%	62%	44,2%	38,7%
Élévation légère	16,1%	24,7%	34,2%	39%	46,6%
Élévation modérée	1,2%	2,5%	3,8%	16,8%	14,7%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

p<0,001

- A l'inclusion des antituberculeux, 17,3% des patients (14 cas) ont présenté une élévation des ALAT.
- A l'inclusion des ARV (J15 antituberculeux), on a noté 27,2% de cas d'élévation des ALAT (22 cas)
- A M1 du traitement antituberculeux, 38,0% de cas d'élévation des ALAT (30 cas).
- A M1 du traitement ARV, on a noté 55,8% de cas d'élévation des ALAT (43 cas).
- A M2 du traitement antituberculeux, on a observé 61,3% de cas d'élévation des ALAT (46 cas).

La cytolysé hépatique a semblé proportionnelle à la durée du suivi allant de 17,3 à 61,3 (inclusion à M2 antituberculeux).

**Tableau XXII** : Répartition de la population selon le taux de la créatininémie

Créatininémie	Inclusion (n=81)	J15 ATB (n=81)	M1 ATB et J15 ARV (n=79)	M1 ARV (n=77)	M2 ATB (n=75)
< Normale	34,5%	29,6%	27,8%	23,4%	14,7%
Normale	59,3%	54,3%	48,1%	61%	65,3%
Elevé	6,2%	16,1%	24,1%	15,6%	20%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

p= 0,04

- A l'inclusion des antituberculeux, 6,2% des patients ont présenté un taux élevé (11 cas) et 34,5% un taux inférieur à la normale (28 cas).
- A l'inclusion des ARV (J15 antituberculeux), 16,1% des patients ont présenté un taux élevé (13 cas) et 29,6% un taux inférieur à la normale (24 cas).
- A M1 du traitement antituberculeux, 24,1% des patients ont présenté un taux élevé (19 cas) et 27,8% un taux inférieur à la normale (22 patients).
- A M1 du traitement ARV, 15,6% des patients (12 cas) ont présenté un taux élevé et 23,4% (18 patients) un taux inférieur à la normale.
- A M2 du traitement antituberculeux, 20,0% des patients (15 cas) ont présenté un taux élevé et 14,7% (11 cas) un taux inférieur à la normale.

La toxicité rénale semblerait proportionnelle à la durée du suivi, mais à M1 ARV on a observé une certaine stabilité avec p= 0,05 en faveur.

**Tableau XXIII:** Répartition de la population selon les effets adverses cliniques à J15 du traitement antituberculeux.

Effets adverses	Effectif	Pourcentage
<b>Insomnie</b>	<b>16</b>	<b>19,8</b>
Neuropathies périphériques	13	16,1
Troubles digestifs	11	13,6
Asthénie	5	6,2
Somnolence	5	6,2

L'insomnie et les neuropathies périphériques ont été observées avec respectivement 19,8% et 16,0%.

**Tableau XXIV:** Répartition de la population selon le taux de la charge virale à l'inclusion des ARV

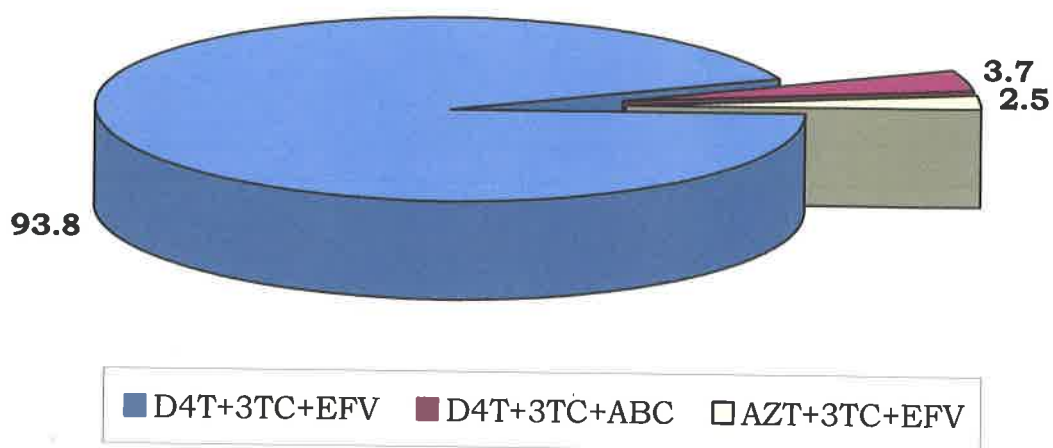
Charge virale	Effectif	Pourcentage
<10 000	0	0
10 000 – 100 000	19	29,7
<b>&gt; 100 000</b>	<b>45</b>	<b>70,3</b>
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>

p= 0,001

Le taux de charge virale a été dosé chez 64 patients (79 cas).

Le taux moyen a été de 204 590,17 copies/ml

Plus de la moitié des patients ont eu un taux de charge virale > 100 000 copies/ml.



p= 0,001

**Figure 15: Répartition de la population selon le schéma thérapeutique ARV**

Le schéma D4T+3TC+EFV a été le plus prescrit avec 93,8%

**Tableau XXV** : Répartition de la population selon l'évolution du poids à J15, M1 et M2 sous antituberculeux

<b>Evolution du poids</b>	<b>Poids à J15 (n=81)</b>	<b>Poids à 1mois (n=79)</b>	<b>Poids à 2mois (n=75)</b>
Stationnaire	100	92,4	61,3
Gain d'1Kgp	0	7,6	14,7
Gain de 2Kgp	0	0	4,0
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

A J15 sous antituberculeux, tous les patients ont eu un poids stationnaire.

A un mois du traitement antituberculeux, on n'a pas noté d'évolution significative, 7,6% des patients soit 6 cas ont eu un gain d'un kilo.

A deux mois du traitement antituberculeux, 14,7% des patients soit 11 cas ont eu un gain de poids d'un kilo et 4% des patients soit 3 cas ont eu un gain de deux (2) kilos.

**Tableau XXVI**: Répartition de la population selon les effets adverses cliniques à M1 du traitement antituberculeux et J15 du traitement antirétroviral.

<b>Signes cliniques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Nausées</b>	<b>10</b>	<b>12,7</b>
<b>Neuropathies périphériques</b>	<b>9</b>	<b>11,4</b>
Céphalées	3	3,8
Somnolence	2	2,5
Convulsions	1	1,3
Arthralgie	1	1,3

Les nausées et les neuropathies périphériques ont représentées respectivement 12,7% et 11,4% des cas.

**Tableau XXVII:** Répartition de la population selon les effets adverses cliniques à M1 du traitement antirétroviral

<b>Signes cliniques</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Anorexie</b>	<b>5</b>	<b>6,5</b>
<b>Neuropathies périphériques</b>	<b>4</b>	<b>5,2</b>
Asthénie	3	3,9
Myalgies	2	2,6
Prurit ophtalmique	1	1,3
Ictère	1	1,3
Cauchemars	1	1,3
Arthralgie	1	1,3

L'anorexie et les neuropathies périphériques ont été observées respectivement avec 6,5% et 5,2%.

- **A M2 du traitement antituberculeux, l'anorexie et l'asthénie étaient observées avec 2,7%**



**Tableau XXVIII:** Répartition des patients selon le syndrome de reconstitution immunitaire

<b>Reconstitution Immunitaire</b>	<b>M1 ARV (n=77)</b>	<b>M2 ATB (n=75)</b>
<b>Présence</b>	1,3	0
<b>Absence</b>	98,7	100
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

Un cas de syndrome de reconstitution immunitaire (1,3%) a été observé à la fin du premier mois de traitement ARV.

**Tableau XXIX:** Répartition de la population selon les traitements associés

<b>Traitements associés</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Cotrimoxazole	81	100
Fluconazole	53	14,8
Pyridoxine	15	18,5
Phénobarbital	1	1,3
Oméprazole	1	1,2

Le cotrimoxazole, le fluconazole et la pyridoxine sont les principaux traitements associés au cours de cette étude avec respectivement 100%, 14,8% et 18,5%.

**Tableau XXX :** Répartition de la population selon l'évolution sous traitements

<b>Evolution</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Favorable</b>	<b>70</b>	<b>86,4</b>
Défavorable	5	6,2
Décès	6	7,4
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>100</b>

Une évolution favorable a été observée chez 86,4% des patients (70 cas).

**Tableau XXXI** : Répartition de la population selon la cause probable du décès

<b>Cause probable du décès</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Anémie modérée + myalgies + neuropathies périphériques + insuffisance rénale, CD4 <sup>+</sup> = 104 et 82 cell/mm <sup>3</sup>	2	33,2
Hypertransaminasémie + ictère + immunodépression sévère (CD4 <sup>+</sup> < 50 cell/mm <sup>3</sup> ) + Anémie modérée + neuropathies périphériques	1	16,7
Hypertransaminasémie + CD4 <sup>+</sup> < 50 cell/mm <sup>3</sup> + anémie modérée + Insuffisance rénale + perte de poids	1	16,7
Miliaire + hypertransaminasémie + CD4 <sup>+</sup> < 50 cell/mm <sup>3</sup>	1	16,7
Miliaire + CD4 <sup>+</sup> = 147 cell/mm <sup>3</sup>	1	16,7
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Les décès représentaient 7,4% des cas de l'étude.

L'hypertransaminasémie a été observée dans 3 cas de décès. (50%)

La miliaire tuberculeuse a représenté 2 cas de décès. (33,3%)

L'anémie a été observée dans 4 cas. (66,7%)

L'insuffisance rénale dans 2 cas de décès (33,3%)

Le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été inférieur à 150 cellules/mm<sup>3</sup> dans les 6 cas de décès.

**COMMENTAIRES**

**ET**

**DISCUSSION**

**COMMENTAIRES**

**ET**

**DISCUSSION**

## **4. DISCUSSIONS**

Nous avons mené une étude prospective dans les services de maladies infectieuses et de médecine interne de l'hôpital du point G sur une période de 11 mois allant du 1<sup>er</sup> Janvier au 30 Novembre 2006 à propos de 81 patients. Elle a porté sur la toxicité clinique et biologique des traitements antituberculeux et antirétroviral débutés au plus à 15 jours d'intervalle.

### **4-1 Contraintes à l'étude**

- La difficulté de confirmation de la tuberculose.
- Le dosage des concentrations résiduelles des antituberculeux et antirétroviraux non réalisé.

### **4-2 Caractéristiques sociodémographiques**

Les hommes ont été prédominants (48/81) avec un sex-ratio de 1,46 en faveur. Cette prédominance masculine a été observée par d'autres auteurs comme **Diallo** [38] (1,8); **Tosi C.** [22] (1,96) ; et **Domoua et al** [39] (4,9).

La situation géographique de notre site d'étude ne semble pas d'accès facile. Egalement, il existe des centres secondaires de prise en charge de la tuberculose et de l'infection à VIH dans la ville. Les femmes semblent se traiter plus fréquemment dans les structures de santé les plus proches du domicile.

Les patients étaient relativement jeunes avec un âge moyen de 37,6 ans  $\pm$  10,33 et des extrêmes de 18 et 60 ans. La tranche d'âge des 30-39 ans a représenté 32,1% des cas.

**Pukenyte et al** [43] ont retrouvé un âge moyen de 38 ans, **Domoua et al** [39] 1, 39 ans et **Kougué** [40], 38 ans. En effet cette population est la plus sexuellement active et donc la plus exposée à l'infection par le VIH. La tuberculose dans 75% des cas, touche la classe économiquement productive (15-54ans) [28].

La catégorie socio-professionnelle la plus représentée a été celle des femmes au foyer avec 30,9%, suivie des commerçants avec 19,8%. **Kougué** [40] retrouvait 30,3 et 24,2% pour les mêmes couches. Deux principaux facteurs plaident en faveur de ce constat :

Dans le cadre du VIH, les infections génitales, relativement fréquentes chez la femme, augmentent le risque d'infection. Les commerçants par leur grande mobilité sont très exposés à l'infection par le VIH.

Les patients mariés ont constitué 80,2% de l'échantillon. Ce résultat est supérieur à celui retrouvé par **Koffi et al** [41] 48,1% ( $p < 0,01$ ). Cette différence s'expliquerait par la taille de notre échantillon inférieur à la leur.

Bamako a été la résidence la plus représentée avec 85,2%. Cette prédominance s'explique par le lieu de l'étude, la forte concentration de la population dans la capitale.

Les antécédents médicaux étaient observés chez 3,7% des patients. La tuberculose pulmonaire traitée et guérie était la plus retrouvée avec 66,7%, suivie de l'ulcère gastrique 33,3% (1 cas).

### **4-3 Caractéristiques à l'inclusion des antituberculeux**

#### **4-3-1 Caractéristiques cliniques**

L'asthénie, la fièvre et l'amaigrissement ont été retrouvés respectivement dans 97,5%, 96,3% et 93,8% des cas. **Belembaogo et Coll** [42] ont retrouvé l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie avec 98,1% (p=0,79). Ces signes généraux sont fréquemment retrouvés au cours de la co-infection [42].

Les adénopathies superficielles et profondes, la toux et la dyspnée ont été les signes fonctionnels prédominants avec respectivement 58%, 50,6% et 28,4%. **Belembaogo et coll** [42] ont retrouvé la toux dans 82,7% des cas la dyspnée dans 7,7%.

Cette différence s'expliquerait par l'immunodépression importante des patients de l'étude, tous étaient au stade C3 de la classification CDC (CD4+ < 200mm<sup>3</sup>).

Tous les patients avaient un poids inférieur à 50 kg, avec une moyenne de 33,7± 5,6 kg et des extrêmes de 31 et 42kg. Plus de 90% des patients (92,6%) avaient un poids compris entre 30-39 kg. Selon l'étude de **Pukenyte et coll** [43] le poids moyen a été de 57kg avec des extrêmes de 33 et 105kg. Tous les patients de notre étude étaient au stade SIDA, avec une perte de poids >10% du poids.

#### **4-3-2 Caractéristiques radiologiques**

La tuberculose multifocale a représentée 40,7% des cas, suivie de la tuberculose extrapulmonaire avec 32,1%. Cette fréquence élevée de la tuberculose multifocale s'expliquerait par l'immunodépression sévère des patients.

Ce résultat est contraire à celui de **Pukenyte et coll** [43] qui retrouvaient une fréquence élevée de tuberculose pulmonaire (64%).

Les tuberculoses multifocale et extrapulmonaire sont plus fréquentes au cours de l'immunodépression majeure [17] [12].

En effet, la co-infection est un facteur favorisant des cas de tuberculose extrapulmonaire [10].

### **4-3-3 Caractéristiques biologiques**

Le VIH-1 a été le plus rencontré avec 96,3% contre 3,7% pour le VIH-2. Ces résultats sont similaires à ceux de Koffi et coll (63%) [41] et Domoua et coll (71%) [39].

Aucun cas de co-infection VIH-1- VIH-2 n'a été retrouvé. Cette fréquence élevée du VIH-1 s'expliquerait par la prédominance de ce type dans le monde entier [12].

La recherche de BAAR dans les trois formes de tuberculose a été négative dans plus de 70% des cas.

La présence de BAAR a été objectivée majoritairement dans la forme pulmonaire, 27,3% soit 6 cas.

La fréquence élevée de résultats négatifs s'expliquerait par l'immunodépression majeure des patients, la fréquence élevée des tuberculoses multifocales et des miliaires tuberculeuses.

Le résultat des frottis d'expectorations est souvent négatif au stade tardif de l'infection par le VIH [3] [17].

Dans les pays en voie de développement la mauvaise sensibilité de l'examen direct dans les cas de co-infection BAAR/VIH pose des problèmes diagnostiques car la stratégie majeure voire unique est l'identification des cas positifs [12].

Les examens anatomopathologiques n'ont pu être effectués faute de moyens.



L'anémie a été observée chez 91,4% des patients (74 cas) dont 87,6% d'anémie modérée. **Diallo** [38] a retrouvé 61,1% de cas d'anémie.

Cette anémie présente chez les patients séropositifs pour le VIH s'expliquerait par [17] :

- les carences en fer, acide folique, vitamine B12;
- le VIH lui-même;
- l'association à des molécules ayant une toxicité hématologique telle le cotrimoxazole qui est très utilisé pour la prévention de certaines infections opportunistes;
- La zidovudine (ZDV);
- La tuberculose, le paludisme.

Dans l'étude, la prophylaxie primaire au cotrimoxazole a été faite dans 56,8% des cas. **Talom** [54] a retrouvé 69% de patients utilisant le cotrimoxazole.

Le cotrimoxazole a une toxicité hématologique importante surtout lors de son utilisation quotidienne en prévention de certaines infections opportunistes [12] [17].

La cytolysse hépatique a été retrouvée chez 17,3% des patients dont 1,2% de cas de cytolysse hépatique modérée (1cas). Cela est inhérent aux nombreuses médications modernes et traditionnelles utilisées par les patients avant leur admission dans ces services, leur état d'immunodépression majeure et la co-infection.

L'insuffisance rénale est une complication fréquente de l'infection par le VIH. Elle complique 10 à 20% des admissions des PVVIH au stade SIDA [56]. Elle était présente chez 6,2% des patients (5 cas). Elle pourrait s'expliquer par le VIH lui-même et les troubles électrolytiques en rapport avec le déficit nutritionnel.

On a noté un taux de créatininémie inférieur à la normale dans 34,5%. Ce taux résulte de la fonte musculaire importante observée dans les 2 pathologies (amaigrissement > 10% du poids).

Une hypoglycémie a été observée dans 38,3% des cas (31 patients). Elle s'expliquerait par l'anorexie présente au cours de la co-infection (entraînant une diminution des apports) et le VIH lui-même.

#### **4-3-3 Caractéristiques immuno-virologiques**

Tous les patients inclus étaient au stade SIDA avec un taux de CD4 <200 cellules/mm<sup>3</sup>.

Plus de la moitié des patients (53,1%) ont eu un taux de CD4 compris entre 101-200, suivis des patients ayant un taux de CD4 compris entre 50-100 (38,3%). Le nombre de CD4+ a varié entre 5 et 187 cellules/mm<sup>3</sup>, avec une moyenne de 87,54.

**Botoro** [50] et **Pukenyte et coll** [43] ont trouvé respectivement une moyenne de 92,5 et 106 cellules/mm<sup>3</sup>. Cette immunodépression sévère s'expliquerait par la découverte tardive de la séropositivité. La tuberculose aggrave l'évolution de l'infection à VIH [10].

La charge virale a été réalisée chez 64 patients (79% des cas), la moyenne était de 204 590,17 copies/ml avec des extrêmes allant de 168 000 à 413 000 copies/ml. Cette charge virale élevée s'explique par le stade avancé de l'infection par le VIH et l'infection par les BAAR. Le début d'une tuberculose chez une PVVIH est associé à une augmentation de la virémie plasmatique de 5 à 160 fois la réplication virale [45].

#### **Caractéristiques radiologiques**

La radiographie thoracique réalisée a objectivé des opacités infiltratives dans 39,5% des cas, suivis des images de pleurésie 24,7% des cas.

**Belembaogo et Coll** [42], **Koffi et Coll** [41] ont également retrouvé des opacités infiltratives dans 87,5% et 42,5% des cas ( $p < 0,01$ ).

Cette prédominance des infiltrats s'expliquerait par la séropositivité au VIH et l'état d'immunodépression majeure.

Au stade tardif de l'infection par le VIH, on observe des infiltrations sans cavités [3].

L'IDR réalisée chez 26 patients a été positive dans 7,7% des cas (2 cas).

**Koffi et Coll** [41] ont retrouvé 68,1% de cas positifs et **Belembaogo et Coll** [42] 88,5%. Cette différence s'expliquerait par l'immunodépression majeure des patients de l'étude, la taille de notre échantillon, la fréquence élevée des tuberculoses multifocales et des miliaires tuberculeuses.

L'IDR est souvent négative chez les patients très immunodéprimés et dans les cas de miliaire tuberculeuse [16].

L'IDR est négative chez 30-75% des tuberculeux infectés par le VIH [17].

### **Caractéristiques thérapeutiques**

Tous les patients de la série ont été mis sous le régime antituberculeux

#### **2 RHZE/6EH.**

Régime recommandé par le PNLT dans les cas de co-infection tuberculose/VIH-SIDA [10] [29].

## **4-4 Suivi**

### **4-4-1 L'observance**

L'observance des deux traitements a été supérieure à 95% au cours des deux mois. Mais on a noté une inobservance au cours du premier mois sous antituberculeux chez 2,6% des patients (2 cas). Cette inobservance a été liée aux effets secondaires des antituberculeux (convulsions) et à une allégation de guérison.

#### **4-4-2 Caractéristiques cliniques et biologiques à J15 des antituberculeux et à l'inclusion des ARV**

L'apyrexie a été observée au bout de 2 jours après la mise en route du traitement antituberculeux chez la majorité des patients, chez le reste, elle a été observée au bout de 7 jours.

Aucun gain pondéral n'a été observé.

L'insomnie, les neuropathies périphériques et les troubles digestifs (nausées, diarrhée) ont été les effets secondaires fréquemment rencontrés avec respectivement 19,8%; 16,1; et 13,6%. **Sungkanuparth et al** [44] ont retrouvé 21% de cas d'insomnie. La fréquence de ce symptôme serait liée à la prise de l'éfavirenz. **Belembaogo et Coll** [42] ont retrouvé 3,3% de neuropathies périphériques et aucun cas de troubles digestifs.

Cette différence s'expliquerait par l'état d'immunodépression sévère (8,6% des patients de l'étude) qui augmente l'apparition d'effets secondaires, un état de dénutrition sévère et l'anémie majorant l'apparition des neuropathies périphériques.

Les molécules le plus souvent incriminées pour les neuropathies périphériques sont l'Isoniazide et la Stavudine [3].

Les conseils hygiéno-diététiques et l'adjonction de pyridoxine, 100mg/j, ont permis la disparition des neuropathies dans la majorité des cas au bout de 8 jours.

L'anémie modérée a été observée chez 91,4% des patients. **Diallo** [38] a retrouvé 73,3% de cas. L'anémie est fréquemment rencontrée au cours de la co-infection Tuberculose/SIDA [17].

27,2% des patients ont présenté une cytolyse hépatique. **Pukenyte et coll** [43] ont retrouvé 21,4% de cytolysse hépatique.

Ces cas de cytolysse hépatique peuvent s'expliquer par la toxicité connue des antituberculeux, particulièrement le pyrazinamide et l'isoniazide. L'hépatotoxicité de l'isoniazide est majorée par la rifampicine [3].

Treize patients (16,1%) ont présenté une insuffisance rénale. L'augmentation de la créatininémie est plus fréquente lorsque les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup> (<200/mm<sup>3</sup>) [13].

Plus de 90% (93,8%) des patients ont été mis sous le régime ARV: D4T + 3TC + EFV. Il constitue le schéma préférentiel recommandé en cas d'infection par le VIH-1 lors des co-infections au Mali [15]. La toxicité hépatique de l'éfavirenz moins élevée explique son utilisation chez les patients tuberculeux séropositifs.

La fréquence élevée de l'anémie chez les patients séropositifs au VIH soutient l'utilisation de la stavudine pour éviter les effets hématotoxiques de la zidovudine [21].

Le régime D4T+3TC+ABC a été utilisé dans 3,7% des cas chez les patients présentant une infection à VIH-2.

Le régime AZT+3TC+EFV a été utilisé dans 2,5% des cas, chez des patients présentant des neuropathies périphériques et sans anémie. L'isoniazide associé à la stavudine majore les risques de survenue de neuropathies périphériques [17].

#### **4-4-3 Caractéristiques cliniques et biologiques à M1 des antituberculeux et J15 ARV**

Les effets secondaires fréquemment rencontrés à ce stade ont été les nausées avec 12,7%, suivies des neuropathies périphériques 11,4% et des céphalées 3,8%. Les nausées sont fréquentes après instauration d'un traitement antirétroviral [55].

Les neuropathies périphériques ont été retrouvées chez les patients avec un taux de lymphocytes T CD4+ < 100 cellules/mm<sup>3</sup>.

Malgré l'adjonction de pyridoxine, on a noté une persistance des neuropathies chez 4 patients. Cette persistance s'expliquerait par le VIH lui-même, l'association (anémie + CD4 <100 cellules/mm<sup>3</sup>) et les schémas thérapeutiques comportant l'isoniazide et la stavudine. Par ailleurs, une charge virale > 10 000 copies/ml multiplierait par 2 ou 3 le risque de développer une neuropathie périphérique [17].

Un cas de convulsions a été observé, qui serait lié à l'isoniazide. Les convulsions sont un effet secondaire rare dû à l'isoniazide [31].

Un anticonvulsivant a été instauré et une vérification de la dose d'isoniazide par rapport au poids de la patiente dans l'association à dose fixe (ADF) a été faite. Elle était normale par rapport à son poids. Aucune survenue de convulsions ultérieures n'a été observée.

L'anémie modérée a été observée chez 92,4% des patients.

La toxicité hématologique de l'AZT est dose dépendante et s'observe au stade avancé de l'infection par le VIH, lorsque le taux de lymphocytes T CD4+ est inférieur à 100 (< 100 cellules/mm<sup>3</sup>) ou s'il y a une anémie initiale [12].

Une cytolysé hépatique a été observée dans 38% des cas dont 3,8% de cas modérés. La plupart des antituberculeux sont hépatotoxiques [29] et une élévation modérée des transaminases est observée sous stavudine [12]. Dix neuf patients (24,1%) ont présenté une insuffisance rénale.

#### **4-4-4 Caractéristiques cliniques et biologiques à J45 antituberculeux et M1 des ARV**

Quelques effets secondaires ont été observés : l'anorexie avec 6,5%, les neuropathies périphériques avec 5,2% et l'asthénie 3,9%.

Un cas d'ictère a été observé chez un patient qui présentait initialement une cytolysé hépatique faible et un taux de CD4 <50mm<sup>3</sup>. Les antituberculeux ont été arrêtés et un dosage des AlAT demandé.

Un cas de prurit ophtalmique a été observé, mais l'examen ophtalmologique n'a rien objectivé et on a observé une rémission en 4 jours. La dose d'Ethambutol dans l'ADF était normale. L'Ethambutol est responsable des troubles oculaires sous antituberculeux [10].

Un cas de cauchemar était décrit (1,3%). Les troubles neurologiques durent environ une à deux semaines et régressent progressivement [12].

L'anémie modérée a été observée chez 84,4% des patients. **Goita**[48] a retrouvé 57,6% de cas d'anémie. L'immunodépression majeure des patients, la co-infection et la prophylaxie par le cotrimoxazole expliqueraient cette anémie.

La cytolysé hépatique serait proportionnelle au suivi car on a observé une élévation du taux de 17,8% par rapport au suivi précédent.

Une décroissance des cas d'hypercréatininémie a été observée avec un taux inférieur au précédent de 8,5%.

#### **4-4-5 Caractéristiques cliniques et biologiques à M2 des antituberculeux et J45 ARV**

L'asthénie et l'anorexie ont été observées chez 5% des patients. Tous les autres signes cliniques s'étaient amendés.

L'anémie modérée a été observée chez 86,8% des patients.

Tous les patients de l'étude réunissaient les facteurs de risque d'une anémie au cours de l'infection par le VIH [17] :

- Le stade SIDA
- Le taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> < 200 cellules/mm<sup>3</sup>
- La charge virale élevée

La cytolysse hépatique a été observée dans 61,3% dont 14,7% d'élévation modérée (11 patients). **Dicko**[51] a retrouvé 5% de cas de cytolysse hépatique. Les interactions potentielles entre SIDA et Tuberculose augmentent le risque de toxicité [11].

L'insuffisance rénale a été observée chez 20% des patients (15 cas). **Sissoko**[52] retrouvait 7,7% de cas.

La plupart des antituberculeux et antirétroviraux ont une toxicité rénale avérée, par ailleurs le cotrimoxazole utilisé quotidiennement chez les PVVIH est une cause de toxicité rénale [12].

La bascilloscopie de contrôle réalisée chez les patients avec un frottis positif à l'inclusion est revenue négative dans tous les cas, ce qui dénote d'une bonne compliance aux traitements.



#### **4-4-6 Evolution sous traitement**

Au terme des deux mois de suivi, plus de 85% (86,4%) d'évolution favorable (70 patients) a été observé. **Domoua et al** [39] **Kassim et al** [46] et **Ackah et al** [47] ont retrouvé respectivement 97%, 85 % et 92% d'évolution favorable.

Un cas de reconstitution immunitaire a été observé au terme du premier mois sous antirétroviraux. Le patient a présenté une fièvre à 39°5 C, la toux et des adénopathies cervicales (>2cm). Les traitements ont été poursuivis et on a observé une régression des signes au bout de 12 jours.

Le taux de décès a été de 7,4%. Selon le résultat de **Koffi et coll** [41] 1,18% cas de décès ont été enregistrés. Cette différence s'expliquerait par la taille de notre échantillon et l'immunodépression majeure des patients de l'étude.

**Goita** [48] et **Coulibaly** [49] ont retrouvé respectivement 31,3% et 34%.

Cette létalité a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à l'inclusion, une insuffisance hépatique modérée et les patients présentant une miliaire tuberculeuse dans un contexte d'immunodépression très sévère (CD4 < 50mm<sup>3</sup>).

La toxicité associée des traitements antituberculeux et antirétroviral semblent jouer un rôle dans le taux de décès. Mais il ressort de l'étude que les patients ayant une insuffisance rénale et hépatique avant la mise sous traitement avec un taux de CD4 < 50/mm<sup>3</sup> ont un taux de létalité plus élevé.

# CONCLUSION

## **5. CONCLUSION**

### **5. Conclusion**

Le SIDA constitue un des facteurs de recrudescence de l'infection par les BAAR, cependant les traitements antituberculeux et antirétroviral constituent une solution pour la régression de ces maladies.

Les manifestations cliniques évoquant une toxicité ont été fréquentes avec une prédominance des troubles neuro-sensitifs à type d'insomnie, de neuropathies périphériques.

Les perturbations biologiques en relation avec la toxicité des deux traitements ont été importantes et précoces, plus de 30%, avec un délai d'apparition de 10 jours. La toxicité hépatique a été la plus marquée.

La prévalence du syndrome de reconstitution immunitaire a été faible au cours des 2 premiers mois de traitement. Un seul cas a été observé.

La létalité au cours du traitement simultané a été relativement faible.

# RECOMMENDATIONS

## **6. Recommandations**

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

### **▪ Au PNLT et CSLS**

- Une meilleure collaboration entre les deux programmes
- Formation et recyclage des techniciens de laboratoire
- Assurer la formation de tous les médecins au counselling
- Des campagnes de sensibilisation et d'information des populations sur la tuberculose et l'infection par le VIH.

### **▪ A la direction de l'hôpital national du point G**

- Renforcer l'aide sociale pour les patients séropositifs démunis
- Mettre à la disposition des services de prise en charge des PVVIH et la tuberculose des psychologues et assistants sociaux pour le suivi de la PVVIH et son entourage.

### **▪ Au personnel soignant**

- Informer les patients sur les éventuels effets secondaires des antirétroviraux et des antituberculeux.
- Assurer une surveillance rigoureuse des ALAT, de la créatininémie, avant et au cours du traitement.

### **▪ Aux patients atteints d'une co-infection BAAR/VIH**

- Une bonne observance des traitements aux heures précisées par les médecins.
- Informer le médecin de tout effet secondaire constaté pour une prise en charge et un accompagnement adéquats.

# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- ONUSIDA/ OMS**  
Le point sur l'épidémie du sida  
Décembre 2007, 60p
- 2- WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Global Tuberculosis control. Report 2001  
WHO/CDS/TB/2001; 287:1-2
- 3- WORLD HEALTH ORGANIZATION**  
Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes  
*Third edition, Genève, 2003, 110p*
- 5- INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE**  
Bulletin épidémiologique hebdomadaire  
Surveillance du Sida en France.2001/ N° 24  
On line : [www.invs.sante.fr/beh/2001/24](http://www.invs.sante.fr/beh/2001/24) Juillet 2005  
Consulté le 20 septembre 2005
- 6- DRABO YJ, MINOUNGOU S, OUEDRAOGO M, BAMBARA M, BONKONGOU K, DIALLO I.**  
Traitement par les ARV: à propos de 45 patients suivis à Ouagadougou in  
CISMA, Burkina, December 10-13<sup>th</sup>, 2001 [Abstract 11 PT3-233].
- 7- SALIOU M.**  
Suivi clinique et biologique des patients sous ARV à l'hôpital du point G.  
*Thèse ,Med, Bamako,2005,N°41,102p*
- 8- AMADOU IB.**  
La trithérapie antirétrovirale au cours de l'infection par le virus de  
l'immunodéficience humaine de l'adulte : Novembre 2001 à Juin 2004.  
*Thèse Med, Bamako, 2005, N°221, 65p*
- 9- MAHER D, FLOYD K, RAVIGLIONE M. et al**  
Cadre stratégique pour réduire la charge de la co-infection Tuberculose/HIV  
Genève, WHO/CDS/TB/2002.296
- 10- HUCHON G.**  
Tuberculoses et mycobactérioses atypiques  
Encyclo. Med. Chir.pneumologie  
6-019-A-33, maladies infectieuses, 8-038\_C-10, 1997, 20p
- 11- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE**  
Guide de co-infection TB/VIH  
Programme national de lutte contre la tuberculose,Bamako, 2006, 41p

**12- PERRONNE CHRISTIAN**

Interactions entre anti-tuberculeux et ARV. In Tuberculose et autres mycobactéries.

On line: [www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/mycob\\_duatb05-perronne](http://www.infectio-lille.com/diaporamas/invites/mycob_duatb05-perronne) consulté le 26 Août 2005

**13- KATLAMA C, PIALOUX G, GIRARD PM**

VIH

Ed. Doin, Paris, 2004; 635p

**14- POSNIAK AL, MILLER R, ORMEROLD LP.**

The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons.

*AIDS* 1999; 13: 435-45

**15- UNAIDS**

Years of AIDS

On line:

[http://data.unaids.org/pub/Factsheet/2006/20060428\\_FS\\_25YearsofAIDS\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/pub/Factsheet/2006/20060428_FS_25YearsofAIDS_fr.pdf)

Consulté le 15 mars 2006

**16- COMITE SECTORIEL DE LUTTE CONTRE LE SIDA**

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

Janvier, Bamako, 2006, 63p

**17- BEYTOUT J, DELMONT J, MARCHOU B, PICHARD E et al**

Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique

Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 2002: 589p

**18- BISSAGNENE E, DARIOSECQ JM, DRABO J, INWOLEY A, SOW PS, TABURET AM, TRAORE HA.**

Mémento thérapeutique du VIH/SIDA en Afrique

Ed. Doin, Paris, 2005: 242p

**19- MAYAUD C, CADRANEL J.**

AIDS and the lung in a changing world.

*Thorax* 2001 ;56 :423-6

**20- LE POPI**

Maladies infectieuses et tropicales : guide de traitement

9eme édition, 2007,350: 219-232

**21- OSLET J., MASEREEL B.**

Médicaments actifs vis-à-vis du VIH. In Nouveaux médicaments J.OSLET, B.MASEREEL.

*J. Pharm. Belg.*, 2001,56: 23-4



**22- OMS**

Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resource-limited settings: towards universal access.  
Recommendations for a public health approach  
2006 revision, Genève, WC 503.2. 144p

**23- TOSI CH, NDEIKOUNDAM NM, DJIMADOUM N, RICHARD V.**

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

**24- AIT-KHALED N, ENARSON D.**

Tuberculose : manuel pour les Etudiants en Médecine  
WHO/UICTMR/CDS/TB/99.272 149p

**25- LES MYCOBACTERIES**

On line: [www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.2html](http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.12.2html)  
Consulté le 15 mars 2006

**26- SEPKOWITZ KA, RAFFALI J, RILEY L, KIEHN TE, ARMSTRONG D.**

Tuberculosis in the AIDS  
era. *Clin. Microbiol. Rev.* 1995; 8: 180-99

**27- MURRAY JF.**

La tuberculose dans le monde : situation et perspectives en l'année 2001.  
*Rev.Mal.Respir.* 2001; 18:479-484

**28- GROSSET J, BOISVERT H, TRUFFOT-PERNOT C.**

Mycobactéries. In LE MINOR L, VERON M-Bactériologie médicale.  
Flammarion, Paris, 1990

**29- AHLBURG D.**

The economic impact of tuberculosis. OMS 2000  
On line: [www.stoptb.org/conference/ahlborg.pdf](http://www.stoptb.org/conference/ahlborg.pdf)  
Consulté le 24/11/2005

**30- PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE**

Guide technique pour le personnel de santé 2eme édition  
Version 2006, Bamako, 76p

**31- DIALLO S, TOLOBA Y, DAO S, SISSOKO BF, TRAORE B, TAMARA A, MBAYE O, KEITA B.**

Impact du VIH/SIDA dans la tuberculose pulmonaire à microscopie négative dans le Service de pneumo-phtisiologie à Bamako  
*Mali médical*, 2007, T XXII: 44 - 47

**32- HARRIES A, MAHER D, GRAHAM S, RAVIGLIONE M, NUNN P et al**

TB/HIV : MANUEL CLINIQUE  
2<sup>ème</sup> édition, Genève, WHO/HTM/TB/2004.329

**33- BILLY C., PERRONNE C.**

Aspects cliniques et thérapeutiques de la tuberculose chez l'enfant et l'adulte  
*Encycl. Med. Chir.*, Maladies infectieuses, 8-039-C-10, 2004, 12p

**34- AUBRY P.**

La tuberculose à l'heure du SIDA [On line]  
Actualités 2006. Mise à jour le 08/01/2007  
[http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose\\_sida.html](http://medecinetropicale.free.fr/cours/tuberculose_sida.html)  
Consulté le 27/11/2006

**35- Infection à VIH et SIDA. In: Maladies infectieuses et tropicales**

Ed. *Vivactis plus*, Montmaron, 2006; 747p

**36- COLEBUNDERS R, LAMBERT ML.**

Management of co-infection with HIV and TB  
*BMJ* 2002; 324: 802-3

**37- HALVIR DV, BARNES PF.**

Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.  
*N. Engl. J. Med* 1999; 340: 367-73

**38- BISSAGNE E, DIE-KACOU H, EBA FA, COULIBALY G.**

Guide diagnostique et thérapeutique de l'infection à VIH en Afrique.  
Ed. *Gaut, Paris*, 1999 ; 133p

**39- DIALLO H. A**

Influence du VIH/SIDA sur l'épidémiologie de la tuberculose maladie dans les six communes de Bamako.  
*Thèse, Med*, Bamako, 2006, 84,100p

**40- DOMOUA K, N'DHARTZ M, COULIBALY G, TRAORE F, KOFFI J, ACHI V, DAIX T, OUATTARA Y, OUEDRAOGO M, BEUGRE LK, KONAN JB, COULIBALY V, COULIBALY IM, YAPI A.**

Efficacité du régime thérapeutique court de six mois chez les tuberculeux infectés par le VIH à Abidjan CI  
*Bull.soc. Path. Exot.*, 1998; 91: 312-314

**41- KOUGE E.**

Résultats de traitement de la tuberculose à bascilloscopie positive chez les malades VIH positifs et VIH négatifs.  
*Thèse, Méd*, Bamako, 2006, N°66, 88p.

**42- KOFFI N, N'GOM A, AKA DANGUY E, N'CHO A, FADIGA D, COULIBALY M.**

Efficacité du traitement antituberculeux de six mois chez les sujets séropositifs.  
*Médecine et armées*, 1996, 24: 595-598

**43- BELEMBEOGO E, MOUSSAVOU-KOMBILA JB, NZENZE J.R, ABIOME R. CONIQUET-FOLQUET S, MISSOUNGA L, BOGUIKOUMA J.B, NGUEMBY-MBINA C.**

Efficacité et tolérance des antirétroviraux :A propos de 104 cas.  
*Med.Afr.Noire* 1997; 44 :466-469

**44- PUKENYTE E, VIGET N, BACLET V, GERARD Y, AJANA F, LAISKONIS A. MOUTON Y, YAZDANPANAH Y.**

Incidence et facteurs de risque de toxicité hépatique sous traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH.  
[www.infectiologie.com/public/congres/2005](http://www.infectiologie.com/public/congres/2005) P : 1-17 consulté le 16 septembre 2006

**45- SUNGKANUPARPH S, MOOTSIKAPUN P.**

Efavirenz-based regimen in advanced AIDS with cryptococcal meningitis : A prospective multicenter study. AIDS international conference .  
Barcelone, December 2001 ; [A Mo Pe 3221] : P64

**46- GOLETTI D., WEISSMAN D., JACKSON RW, GRAHAM NM, VLAHOV D, KLEIN RS, MUNSIF SS, ORTONA L, CAUDA R, FAUCI AS.**

Effect of Mycobacterium tuberculosis on HIV replication. Role of immune activation  
*J.Immunol*, 1996; 157: 1271-8

**47- KASSIM S, SASSAN-MOROKRO M, ACKAH A, ABOUYA LY, DIGBEU H, YESSO G, COULIBALY IM, COULIBALY D, WHITAKER PJ, DOORLY R, VETTER KM, BRATTEGAARD K, GNAORE E, GREENBERG AE, WIKTOR ZS, De COCK KM.**

Two-year follow-up of persons with HIV-1 and HIV-2 associated pulmonary tuberculosis treated with short-course chemotherapy in West - Africa.  
*AIDS*, 1995; 9: 1185-1191

**48- ACHAH AN, COULIBALY D, DIGBEU H, DIALLO K, VETTER KM, COULIBALY IM, GREENBERG AE, De COCK KM.**

Response to treatment, mortality and CD4 lymphocytes counts in HIV infected persons with tuberculosis in Abidjan, côte d'ivoire.  
*Lancet*, 1995; 345: 607-610

**49- GOITA Y.**

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

Thèse, Pharm, Bamako, 2007, N°39, 73p

**50-COULIBALY G, DOMOUA K, DAIX T, BAGAYOKO A, KASSI A, M'BOUANDI H, BEUGRE LK, TRAORE M, YAPI A.**

Rechute de la tuberculose pulmonaire bacillifère dans le contexte de la co-infection Tuberculose-VIH à Abidjan.

*Bull. Soc. Path. Exot*, 2005; 98: 87-88

**51- BOTORO T.**

Evaluation des infections opportunistes au cours du traitement ARV  
*Thèse, Méd, Bamako, 2005, N°227, 88p*

**52- DICKO AS.**

Etude des effets secondaires des antituberculeux dans les services de Médecine interne et de Pneumo-phtisiologie de l'Hôpital national du Point G.  
*Thèse, Méd, Bamako, 2000, N°6, 47p*

**53- SISSOKO M.**

Les complications rénales au cours du VIH et du traitement par les ARV à l'hôpital national du Point G.  
*Thèse, Méd, Bamako, 2005, N°81, 102p*

**54- CPS/ MS, DNSI/ MPAT, MACRO International**

Enquête Démographique et de Santé, EDSM IV  
Rapport préliminaire, Bamako, 2006, 50p

**55- TALOM FOGUE S.**

Profil de l'hémogramme chez les patients atteints de VIH/SIDA en milieu hospitalier de Bamako.  
*Thèse, Méd, Bamako, 2005, N°, 107p*

**56- KLOTMAN P.**

HIV and the kidney  
*Antiviral Therapy, 2005; 10: L3 Abstract P5*

**57- DYE C, FLOYD K, UPLEKAR M.**

Global tuberculosis control 2008: surveillance - planning - financing  
WHO report, Genève, 2008; 291p

**58- ONUSIDA/OMS**

Rapport sur l'épidémie mondiale de SIDA  
Août 2008, 362p

## FICHE SIGNALÉTIQUE

**NOM :** KOUNDE

**PRENOMS :** Finfonsi Fadia Carine

**Titre de la thèse :** Evaluation de la toxicité des traitements antituberculeux et antirétroviral débutés à 15 jours d'intervalle.

**Année universitaire :** 2008-2009

**Ville :** Bamako

**PAYS :** MALI

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS)

**Secteur d'intérêt :** Maladies infectieuses, Pneumo-phtisiologie

**Adresse mail :** [carinekf@yahoo.fr](mailto:carinekf@yahoo.fr)

### RESUME

Le traitement simultané du VIH et de la tuberculose a permis d'améliorer le pronostic vital des patients atteints de ces 2 pathologies. Cependant certaines molécules peuvent se révéler toxiques au cours de cette thérapie. L'objectif de cette étude a été d'évaluer la toxicité clinique et biologique des traitements antituberculeux et antirétroviral chez des patients co-infectés par le VIH et le bacille acido alcool résistants. Matériels et Méthode. Il s'agissait d'une étude prospective et descriptive. Elle s'est étendue de janvier à novembre 2006 dans le service de maladies infectieuses du centre hospitalo-universitaire du Point G. Au total 81 malades ont été inclus. Le diagnostic du VIH et de la tuberculose a été posé respectivement par la sérologie et la mise en évidence de BAAR dans les expectorations avec ou non des images radiologiques évocatrices. Le traitement antirétroviral a été initié à 15 jours du début des antituberculeux dans tous les cas. Les sujets retenus dans l'étude ont été suivis à J15, M1, M2 du traitement antituberculeux et J15 et M1 du traitement antirétroviral lors des 2 mois de traitement intensif avec les antituberculeux. Le sex ratio a été de 1,46 en faveur des hommes. Les patients avaient une moyenne d'âge de 37ans±10,33. Les manifestations cliniques liées à une toxicité des traitements étaient fréquentes (18%) avec une prédominance des troubles neuro-sensitifs dans 17,7% des cas (neuropathies périphériques, insomnie, somnolence et céphalées). Le syndrome de reconstitution immunitaire était rare (1,3%). Au moins un signe de toxicité biologique a été retrouvé chez 60% des malades. Le délai d'apparition de cette toxicité biologique était de 10 jours après le début du traitement simultané ARV et Antituberculeux soit 25 jours après le début des antituberculeux. Elle a été dominée par la cytolysse hépatique (plus de 20% à 1 mois du traitement ARV) et l'insuffisance rénale (10% des cas). La létalité a été de 7,4%.

Cette étude révèle que la toxicité clinique et biologique du traitement antituberculeux et antirétroviral est fréquente. Toutefois elles n'engagent pas le pronostic vital dans la plupart des cas. Une étude plus approfondie permettrait de mieux argumenter ces données

**Mots-clés :** Tuberculose – VIH-SIDA – Antituberculeux – Antirétroviraux –

Toxicité – Bamako - Mali

## IDENTIFICATION SHEET

**SURNAME:** KOUNDE

**FORENAMES:** Finfonsi, Fadia, Carine

**TITLE OF THE THESIS:** Assessment of the toxicity in the TB and antiretroviral treatments made after an interval of 15 days

**ACADEMIC YEAR:** 2008-2009

**CITY:** Bamako

**COUNTRY:** MALI

**Registration office:** Library of the faculty of Medicine, Pharmacy and Odonstomatology (FMPOS)

**Area of interest:** Infections diseases, Pneumo-phtisiology

**E-mail address:** [carinekf@yahoo.fr](mailto:carinekf@yahoo.fr)

### SUMMARY

The simultaneous treatment of HIV and tuberculosis has led to the improvement of the diagnosis on patients with these two diseases. Some molecules can, however, be toxic during this therapy. The objective of this study was to evaluate the clinical and biological toxicity of both TB treatment and antiretroviral therapy in patients co-infected with HIV and alcohol acid resistant bacillus. **Materials and methods.** This was a prospective, descriptive study carried out during the January/November period in 2006 in the infectious disease department of the Point G University Teaching Hospital. All in all, 81 patients were dealt with. The diagnosis of both HIV and TB was performed respectively by AFB serology and demonstration in sputum with or without radiological evocative images. The antiretroviral treatment was initiated 15 days as from the start of TB in all the cases. The patients highlighted in this study were attended to through J15, M1, M2, TB treatment as well as M1 and J15 of antiretroviral therapy during the 2-month intensive treatment with TB. The sex ratio was 1.46 for men. The patients' average age was  $37 \pm 10.33$ . The clinical outward signs related to one toxicity of the treatments were common (18%) with a predominance of neuro sensory disorder in 17.7% of cases (peripheral neuropathy, insomnia, somnolence and headache). The immune reconstitution syndrome was scarce (1.3%). At least one sign for biological toxicity was detected on 60% of the patients. The time for appearance of the biological toxicity was 10 days following the initiation of the simultaneous ARV and antituberculosis or 25 days after the onset of tuberculosis. It was dominated by the hepatic cytolysis (over 20%) at one month before the ARV treatment and kidney respiratory failure (10% of the cases). The fatality accounted for 7.4%.

This study shows that the clinical and biological toxicity of both the TB treatment and the antiretroviral therapy is common. They do not, however, involve life-threatening in most cases. Further thorough study would lead to a better scrutiny of these data.

**Keywords:** Tuberculosis, HIV-AIDS, Anti-TB drugs, ARVS, Toxicity, Bamako, MALI.

# ANNEXES

**I- Identification du patient**

- Q1 Service /...../ (1) maladies infectieuses (2) médecine interne
- Q2 Sexe /...../ (1) féminin (2) masculin
- Q3 Age /...../ ans
- Q4 Profession /..../ 1) fonctionnaire (5) cultivateur (9) agent de santé  
 (2) chauffeur (6) ménagère (10) artisan  
 (3) étudiant/élève (7) ouvrier (11) autres.....  
 (4) commerçant (8) militaire
- Q5a Statut matrimonial /...../ (1) marié(e) (2) célibataire (3) divorcé(e) (4) veuf (ve)
- Q5b si marié(e) régime /...../ (1) monogame (2) polygame
- Q6 Ethnie /...../ (1) bambara (2) sarakolé (3) malinké (4) sonrhaï (5) dogon (6) senoufo  
 (7)Peulh (8) maure (9) non maliens .....
- Q7 Résidence /..../ (1) Bamako (2) région (1 à 8) (3) hors du Mali
- Q8a Antécédents médicaux /..../ (1) oui (2) non
- Q8b si oui le(s)quel(s).....

**II - DIAGNOSTIC**

- Q9a Type de tuberculose /...../ (1) pulmonaire (2) extrapulmonaire (3) multifocale
- Q9b Bacilloscopie /...../ (1) positive (2) négative
- Q9c Recherche de BK dans les liquides pathologiques /...../ (1) positive (2) négative
- Q10 Images radiologiques /..../ (1) nodules (2) infiltration (3) cavernes (4) miliaire
- Q11 IDR /..../ (1) positive (2) négative (3) non faite
- Q12 Type de VIH /..../ (1) VIH-1 (2)VIH-2 (3) VIH-1+VIH-2
- Q13a Classification CDC /.../ (1) C1 (2) C2 (3) C3 (4) B3
- Q13b Classification OMS /..../ (1) III (2) IV
- Q14 Indice de karnofsky /.../ %

**III- A L'INCLUSION**

- Q15 **Signes cliniques** /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../

- (1) fièvre (4) anorexie (7) dyspnée (10) douleur thoracique  
 (2) amaigrissement (5) hémoptysie (8) toux (11) candidose buccale  
 (3) asthénie (6) adénopathies (9) diarrhée (12) OMI

- Q16 Poids /...../kg

- Q17 Signes biologiques

- Q17a Hb.....g/dl

- Q17b Lym.....mm3

- Q17c Créat..... $\mu$ mol

- Q17d Alat.....UI/l

- Q17e Glycémie.....mmol

- Q18 **Signes immuno-virologiques**

- Q18a Taux de CD4.....cellules/mm3

- Q18b Charge virale .....copies/ml

- Q19 **Date de début du traitement antituberculeux** ...../...../.....

Schéma thérapeutique 2RHZE/6EH

- Q20a **Date de début du traitement ARV** ...../...../.....

- Q20b Schéma thérapeutique institué /...../

- (1) AZT+ 3TC+ EFV (2) D4T+ 3TC +EFV (3) D4T+ 3TC+ ABC (4) AZT+ 3TC+ABC  
 (5) D4T 3TC+ SQV/r (6) D4T 3TC+IDV/r (7) AZT+ 3TC+IDV/r  
 (8) AZT+ 3TC+SQV/r

- Q21c Doses administrées :

- Q22 **Prophylaxie primaire au SMX+TMP 960mg** /..../ (1) oui (2) non





- Q35a autres médicaments /...../ (1) oui (2) non  
Q35b si oui lesquelles .....  
Q35c interactions possibles /...../ (1) oui (2) non  
Q35d si oui lesquels .....

### C- A M1 du traitement antituberculeux

- Q36a **Observance du traitement ARV** /...../ (1)  $\geq 95\%$  (2)  $< 95\%$   
Q36b Si  $< 95\%$  raisons /...../ (1) oubli (2) effets secondaires (3) allégation de guérison (4) autres
- Q37a **Evolution clinique** /.../ (1) favorable (2) défavorable (3) décès  
Q37b Si décès durée du traitement /...../ jours  
Q37c circonstances de décès /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../  
(1) altération de l'état général (2) effets secondaires (3) diarrhée (4) sepsis  
(5) fièvre (6) hypoglycémie (8) autres.....
- Q37d Poids.....kg  
Q37e Signes cliniques /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../  
(1) fièvre (4) anorexie (7) dyspnée (10) douleur thoracique  
(2) amaigrissement (5) hémoptysie (8) toux (11) candidose buccale  
(3) asthénie (6) adénopathies (9) diarrhée
- Q37f signes cliniques de toxicité des antituberculeux associés aux ARV /...../ (1) oui (2) non  
Q37 si oui lesquels /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../  
1) prurit (6) ictère (11) neuropathies périphériques  
(2) nausées vomissements (7) insomnie (12) douleurs abdominales  
(3) anorexie (8) ballonnement (13) éruption cutanée  
(4) céphalées (9) arthralgie (14) myalgies (15) somnolence-léthargie  
(5) Nervosité (10) confusion- hallucination (16) autres.....
- Q38 **signes biologiques de toxicité des antituberculeux associés aux ARV**  
Q38a Hb.....g/dl Q38c créatininémie..... $\mu$ mol  
Q38b Alat.....UI/l
- Q40a autres médicaments /.../ (1) oui (2) non  
Q40b si oui lesquelles .....  
Q40c interactions possibles avec antituberculeux et ARV/.../ (1) oui (2) non  
Q40d si oui lesquels .....

### D- A M1 du traitement ARV

- Q41a **Observance du traitement ARV** /...../ (1)  $\geq 95\%$  (2)  $< 95\%$   
Q41b Si  $< 95\%$  raisons /...../ (1) oubli (2) effets secondaires (3) allégation de guérison  
(4) bon état général (5) autres
- Q42a **Evolution clinique** /...../ (1) favorable (2) défavorable (3) décès  
Q42b Si décès durée du traitement /...../ jours  
Q42c circonstances de décès /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../  
(1) altération de l'état général (2) effets secondaires (3) diarrhée (4) sepsis  
(5) fièvre (6) hypoglycémie (8) autres.....
- Q42d Poids.....kg  
Q42e Signes cliniques /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../ /...../  
(1) fièvre (4) anorexie  
(2) amaigrissement (5) vomissements (7) candidose buccale  
(3) asthénie (6) adénopathies (8) diarrhée



### Classification OMS des effets secondaires cliniques des antirétroviraux

EVENEMENTS CLINIQUES	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE
----------------------	----------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------------------

#### Cutané

Allergie	Prurit sans éruption cutanée	Urticaire localisé	Urticaire généralisée, œdème de Quincke	Anaphylaxie
Toxicité cutanée	Prurit sans éruption cutanée	Macules, papules, desquamation sèche	Vésicules, ulcérations, desquamation suintante	Dermatose exfoliante Stevens Johnson, nécrose épidermique

#### Cardiaque

Hypertension	Elévation PAS > 20 mm Hg transitoire, pas de traitement	Elévation PAS > 20 mm Hg chronique, nécessitant un traitement	Requérant un traitement antihypertenseur puissant mais ambulatoire	Nécessitant une hospitalisation
Hypotension	Hypotension orthostatique transitoire	Symptômes corrigés par prise de liquides par voie orale	Nécessitant des perfusions IV, mais pas d'hospitalisation	Nécessitant une hospitalisation
Péricardite	Epanchement minime	Epanchement modéré, pas de traitement	Epanchement symptomatique avec modifications ECG	Nécessitant une ponction péricardique ou un drainage chirurgical

#### Respiratoire

Bronchospasme	Transitoire, pas de traitement, VEMS 70-80%	VEMS 50-70% nécessitant un traitement, normalisation sous broncho-dilatateur	VEMS 25-50% Pas de normalisation sous broncho-dilatateur	VEMS < 25% Cyanose ou nécessité d'intubation
---------------	---------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------	----------------------------------------------

#### Gastrointestinal

Nausées	Légère, transitoire, alimentation normale	Gêne modérée, limitation de l'alimentation	Gêne sévère alimentation réduite pendant plus de 3 jours	Nécessitant une hospitalisation
Vomissements	Transitoire, 2 ou 3 épisodes par jour ou < 1 semaine	Modérée, > 3 épisodes par jour, ou durée > 1 semaine	Vomissements sévères aliments/liquides sur 24 h ou hypotension orthostatique ou nécessité d'un traitement IV	Choc hypovolémique ou nécessité d'une hospitalisation
Dysphagie	Gêne légère, pas de difficulté à avaler	Difficultés à avaler, capable de manger et boire	Incapable d'avaler des aliments solides	Incapable de boire des liquides, alimentation parentérale nécessaire
Diarrhée	Transitoire, 3 à 4 selles/jour ou diarrhée modérée < 1 semaine	Modérées ou persistance, 5 à 7 selles/j ou diarrhée > 1 semaine	Diarrhée sanglante ou hypoTA orthostatique ou > 7 selles/j ou nécessité d'un trt IV	Choc hypovolémique ou nécessité d'une hospitalisation

#### Neurologique/Neuromusculaire

Cérébelleux	Léger défaut de coordination, dysdiadococinésie	Tremblement intentionnel ou dysmétrie ou troubles de l'élocution, nystagmus	Ataxie motrice, gêne dans la vie quotidienne	Paralysie
Humeur	Anxiété/dépression mineure	Anxiété/dépression mineure nécessitant un traitement	Anxiété majeure, état maniaco-dépressif nécessitant assistance	Psychose aiguë ou nécessité d'une hospitalisation
Paresthésies	Gêne légère, pas de traitement	Gêne modérée nécessitant une analgésie non narcotique	Gêne sévère, amélioration symptomatique avec analgésie narcotique	Invalider ou ne répondant pas à l'analgésie narcotique
Myalgies	Douleur ou engourdissement léger	Myalgies modérées < 6 par semaine, difficulté à la montée des escaliers ou à se lever, pas d'assistance nécessaire	Myalgies modérées ou sensibilité à la palpation musculaire > 6 par semaine, difficultés à la marche	Myalgies sévères, faiblesse musculaire entraînant une incapacité fonctionnelle majeure et/ou signes de rhabdomyolyse
Céphalées	Légères, épisodiques	Modérée, répondant aux antalgiques non narcotiques	Intense, justifiant une analgésie narcotique	Incontrôlables même sous narcotiques

Divers

Fièvre	< 38°5 C	38°6 – 39°5 C	39°6 – 40°5 C	> 40°5 C
Hémorragie		Pas de transfusion	Transfusion de 1 à 2 culots	Transfusion > 3 culots

**Classification OMS des effets secondaires biologiques des antirétroviraux**

EVENEMENTS BIOLOGIQUES	TOXICITE DE DEGRE 0 NORMAL	TOXICITE DE DEGRE 1 FAIBLE	TOXICITE DE DEGRE 2 MODEREE	TOXICITE DE DEGRE 3 SEVERE	TOXICITE DE DEGRE 4 MENACE VITALE
Hémoglobine g/dl	> 10,5	9,5- 10,5	8,0- 9,4	6,5-7,9	<6,5
Leucocytes	>4000/mm3	3000-3900/mm3	2000-2900/mm3	1000-1900/mm3	< 1000/mm3
Neutrophiles	> 1500/mm3	1000-1500/mm3	750-999/mm3	500-749/mm3	< 500/m3
Plaquettes	> 100000/mm3	75000-100000/mm3	50000-75000/mm3	20000-50000/mm3	< 20000/mm3
Bilirubine	< 1,25xN	1,25-2,5 x N	2,5- 5 x N	5-10 x N	> 10xN
Transaminases ALAT	< 1,25xN	1,25-2,5 xN	2,5- 5 x N	5-10 x N	> 10xN
Phosphatases Alcalines	≤ 1,25xN	1,25-2,5 xN	2,5- 5 x N	5-10 x N	> 10xN
Amylase	N	1,1-1,3 x N	1,4-2,0 x N	2,1- 5 x N	> 5 x N
Lipase	N	1,1-1,5 x N	1,6- 2 x N	2,1- 5 x N	> 5 x N
Créatinine	≤ 1,25 x N	1,25- 2 x N	2,1- 3 x N	3,1- 6 x N	> 6 x N
CPK	≤ 2 x N	2,1- 3 x N	3,1- 5 x N	5,1- 10 x N	> 10 x N
Triglycérides	≤ 1,25 x N	1,25- 2,4 x N	2,5- 4,7 x N	> 4,7 x N	
Hypoglycémie mmol/l	3,6 < N < 5,5	3- 3,6	2,2- 3	1,7- 2,2	< 1,7 ou coma
Hyperglycémie mmol/l	3,6 < N < 5,5	6,4- 8,9	8,9- 13,9	13,9- 27,7	> 27,7
TP % témoin	100- 80 %	80- 60 %	60- 45 %	45- 15 %	< 15%

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.