



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET R BELKAID - TLEMEN
Centre hospitalo-universitaire
De Tlemcen



Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en
Médecine



Thème :

LA CO-INFECTION TBC / VIH

Présenté par :

- Belhadj khadidja
- Drif somia

Encadré par : Pr BENCHOUK

Année universitaire : 2016-2017

Remerciements :

Nous remercions le bon Dieu

Le tout puissant de nous avoir donné le courage et la volonte de mener à terme ce présent travail.

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'a la réussite de notre stage d'internat

A notre maître le professeur BENABDELLAH chef de service d'infectiologie.

Nous avons eu le privilège de travailler parmi votre équipe et d'apprécier vos qualités et vos valeurs.
Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués.

Un remerciement chaleureux à notre encadreur DR BENCHOUK

Qui nous a guidé et orienté durant toute la période de ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaine.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Un remerciement particulier et sincère pour tous les résidents de service d'infectiologie.

Sans oublier le reste du personnel médical et paramédical.

Merci à tous et à toute

Nous remercions également toutes les personnes qui nous ont apporté leur soutien, ainsi nous n'oublions pas de passer nos sincères salutation a nos chers amis et collègues

LOUANGE À
ALLAH

**Le Tout Puissant, le
Miséricordieux, le Clément, pour
nous avoir accordé la vie, la santé,
la force et la patience d'aller
jusqu'au bout du rêve.**

Tableau des matières :

I. INTRODUCTION.....	08
• DEFENITION.....	08
1. HIV	09
2. TBC	11
II. PHYSIOPATHOLOGIE.....	20
III. CLINIQUE	21
1. TDD DE L'HIV	21
2. COINFECTION A LA TUBERCULOSE.....	25
IV. LES FORMES CLINIQUES.....	35
V. DIAGNOSTIQUE POSITIVE	37
VI. LES AUTRES COINFECTIONS.....	39
VII. TRAITEMENT	40
1. CURATIF	40
2. PREVENTIF.....	50
VIII. LA METHODOLOGIE	
-CADRE DE L'ETUDE.....	50
-TYPE D'ETUDE.....	50
-OBJECTIF PRINCIPALE.....	51
-OBJECTIFS SPECIFIQUE.....	51
-MATERIELS ET METHODE.....	51
-PARAMETRES ETUDIERS.....	52
-RESULTATS.....	53
-REPARTITION SELON L'AGE.....	.53
-REPARTITION SELEON LE SEXE.....	53
-REPARTITION GEOGRAPHIQUE.....	54
-REPARTITION DES CAS SELON LA PRESENCE DE PROFESSION.....	.54
- REPARTITION SELON LE STATU MATRIMONIALE.....	.54
-REPARTITION SELON LE MODE DE CONTAMINATION VIH.....	.55
-REPARTITION SELON LES SIGNES CLINIQUE.....	.55
-REPARTITION SELON L'IDRT.....	.56
-REPARTITION SELON LA PRESENCE DE CICATRICE BCG.....	.57
- REPARTITION SELON LES STADES DE VIH.....	.57
-REPARTITION SELON LES SIGNES BIOLOGIQUE.....	57
-vs.....	58
-TAUX DE PLAQUETTE.....	58
-TAUX DE LYMPHOCYTE.....	58
-ANEMIE.....	59
- REPARTITION SELON LES SIGNES RADIOLOGIQUE.....	59
-TELETHORAX	59
-TEMODENSITOMETRIE.....	60
-LOCALISATION DE TUBERCULOSE.....	60
-LOCALISATION DES ADENOPATHIE.....	61
-RECHERCHE DE BK.....	61
-LA CHARGE VIRALE.....	62
-LES INFECTIONS OPPORTUNISTES.....	63
-TRAITEMENT ANTI-TBC.....	63

-TRAITEMENT ANTIRETROVIRAUX.....	64
-L'EVOLUTION.....	65
-LES EFFETS SECONDAIRES.....	66
-COMMENTAIRE ET DISCUSSION.....	67
- CONCLUSION.....	72

Liste des figures :

Figure1 le déroulement de multiplication du VIH	15
Figure2 Réponse immunitaire a l'infection par le bacille tuberculeux.....	17
Figure3 Formation de la lésion initiale primaire.	18
Figure4 traitement anti rétroviral	24
Figure5 images radiologiques.....	27

Liste des abréviations :

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TB: tuberculose

TP: Tuberculose Pulmonaire

TEP: Tuberculose Extra Pulmonaire

PTI : Primo-Infection Tuberculeuse

TPM+ : Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive

BK : Bacille de Koch

BAAR : Bacilles Acido-Alcool-Résistants

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

LT : Lymphocytes T

LTCD4+: Lymphocytes T CD4+

LTCD8+: Lymphocytes T CD8+

IL 3: Interleukine 3

IL4: Interleukine 4

NK: Natural Killer

IDR: Intradermoréaction (à la tuberculine)

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

CMV: Cytomégalovirus

IP: Inhibiteurs de la protéase

R: Rifampicine

H: Isoniazide

Z: Pyrazinamide

E: Ethambutol

Sd: Syndrome

Trt : traitement

CT scan ou RMN :Computerized tomography scan (balayage tomographique par ordinateur)

DOTS :directly observed treatment short-course (stratégie de lutte contre la tuberculose recommandée par l' OMS)

SRI : syndrome de reconstitution immunitaire.

I. Introduction :

La tuberculose est due à une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis*) touchant le plus souvent les poumons. C'est une maladie que l'on peut éviter et soigner.

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus infectant l'humain et responsable du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), qui est un état affaibli du système immunitaire le rendant vulnérable à de multiples infections opportunistes.

En l'absence de traitement, l'infection par le VIH entraîne une immunodéficience progressive s'accompagnant d'une sensibilité de plus en plus grande aux infections, dont la tuberculose.

Le VIH alimente l'épidémie de (TB) dans de nombreux pays, notamment en Afrique subsaharienne mais aussi, de plus en plus, en Asie et en Amérique du Sud.

Dans les populations à forte prévalence du VIH, la TB est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Les programmes de lutte contre ces deux maladies ont donc des préoccupations communes.

La prévention du VIH doit être une priorité de la lutte antituberculeuse, de même que le traitement et la prévention de la TB.

La nouvelle méthode de lutte antituberculeuse dans les populations à forte prévalence du VIH requiert désormais la collaboration entre ces programmes.

Les tuberculoses extra pulmonaires et les tuberculoses pulmonaires à frottis négatif, sont plus difficiles à diagnostiquer et représentent une grande proportion. On observe plus de réactions indésirables aux médicaments.

La morbidité et la mortalité augmentent, en partie à cause d'autres infections liées au VIH que l'on peut guérir. Le risque de rechute est plus élevé.

Si le diagnostic de la TB a toujours été difficile chez l'enfant, il se complique encore en présence du VIH.

Les programmes de lutte antituberculeuse ont pour objectif de faire diminuer la morbidité, La mortalité et la transmission de la TB, tout en évitant l'apparition de pharmaco résistances.

Jusqu'à présent, les efforts pour lutter contre la TB chez les personnes infectées par le VIH ont porté principalement sur la mise en œuvre de la stratégie DOTS (directly observed treatment short-course).

Le principe fondamental en est l'identification et la guérison des cas contagieux (parmi les patients se présentant dans les services de santé).

On cible ainsi la dernière étape dans la séquence des événements qui font que le VIH alimente l'épidémie de la TB, à savoir la transmission de *M .tuberculosis* pour les cas contagieux.

L'approche élargie de la lutte antituberculeuse dans les populations à forte prévalence du VIH comprend des interventions contre les deux agents infectieux (on lutte en effet indirectement contre la TB en combattant le VIH).

La mise en œuvre de cette approche repose sur la poursuite des activités essentielles des deux programmes avec, en outre, une collaboration sur des actions communes portant sur des domaines d'intérêt général: formation du personnel, éducation du public, approvisionnement en médicaments, dépistage et prise en charge des cas et surveillance.

1. Définitions et épidémiologies :

1. Définition du VIH:

Le VIH, ou virus de l'immunodéficience humaine, est un type de virus qui peut causer une maladie appelée SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). L'infection au VIH atteint le système immunitaire, c'est-à-dire les défenses naturelles du corps contre la maladie. Si elle n'est pas traitée, de graves maladies peuvent survenir.

Des infections normalement anodines, comme une grippe ou une bronchite, peuvent s'aggraver, devenir très difficiles à traiter ou même entraîner le décès. De plus, le risque de cancer est aussi accru ce qui distingue le VIH des autres virus, c'est qu'il attaque le système immunitaire en prenant le contrôle des cellules T CD4. Ces dernières ont pour rôle de coordonner la réponse immunitaire lorsqu'un virus se présente. Lorsque le VIH utilise les cellules CD4 pour se propager, il les endommage et les détruit.

2. Mode de transmission :

• Transmission sexuelle :

- >90% des transmissions à l'échelle mondiale
- Rapports hétérosexuels
- Rapports homosexuels
- Contacts oro-génitaux, degré moindre
- Risque de contamination de la femme > homme
- Risque augmenté si rapport anal réceptif, Infection Sexuellement Transmissible, règles, lésions, rapport forcé...
- Pourquoi? Car virus isolé dans le sperme, les sécrétions vaginales et le sang (organe vascularisé)

• Transmission par le sang :

- Transfusions ou dérivés sanguins (au début des années 80, hémophiles++ et transfusés). Sang testé depuis 1985
- Matériel d'injection contaminé par du sang (chez les utilisateurs de drogue IV et le personnel de soin)

• Transmission materno-fœtale :

- Au cours de l'accouchement++ et en périnatal : 15% en Europe, 30-40% en Afrique en absence de mesures
- Allaitement (virus présent dans le lait maternel)

3. L'épidémiologie : (07)

• Mondialement

Parmi les 36,9 millions de personnes vivant avec le VIH dans le monde :

- 17,1 millions ne savent pas qu'elles ont le virus
- environ 22 millions n'ont pas accès au traitement contre le VIH, notamment 1,8 million d'enfants.

En 2014 :

- 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH.

Le nombre des personnes vivant avec le VIH continue d'augmenter, en grande partie du fait que davantage de personnes dans le monde ont accès à la thérapie antirétrovirale et vivent ainsi plus longtemps, et en meilleure santé.

En juin 2015 :

- 15,8 millions de personnes avaient accès au traitement. Parallèlement, bien que les nouvelles infections à VIH aient diminué un nombre élevé de nouvelles infections à VIH et de décès liés au sida surviennent encore chaque année.

En 2014 :

- environ 2 millions de personnes ont été nouvellement infectées par le VIH -
1,2 million de personnes sont décédées de maladies liées au sida

En 2015

- 1,1 million de personnes sont décédées d'une cause liée au VIH dans le monde.

- En Afrique subsaharienne

25,6 millions de personnes vivaient avec le VIH en 2015, c'est la région la plus touchée. Elle concentre également près des deux-tiers des nouvelles infections dans le monde on estime aussi que 1,4 million le nombre des nouvelles infections à VIH en 2014. Une chute de 41% depuis 2000 (2,3 millions).

- Au Moyen-Orient et en Afrique du Nord, on estime que le nombre des personnes ayant contracté le VIH s'est accru de 26% entre 2000 et 2014. en 2000 il existe près de 18 000 séropositifs alors qu'en 2014 sont 22 000. le nombre estimé de décès liés au sida a triplé entre 2000 et 2014.
- Europe occidentale et centrale et Amérique du Nord, Le nombre des nouvelles infections est resté relativement stable depuis 2000. En 2000 : 87 000 personnes, en 2014 : 85 000 personnes tandis que le nombre des décès liés au sida dans cette période a chuté de 12%.
- En Algérie : Des chiffres officiels largement contestés par les professionnels investis sur le terrain, qui estiment le nombre de sidéens en Algérie à 30 000. Bien que l'Algérie soit classée parmi les pays à faible prévalence avec un taux de personnes vivant avec le VIH inférieur à 1%, la tendance est à la hausse et le constat est alarmant.

- Nombre de personnes vivant avec le VIH : 8800

- Taux de prévalence chez les adultes de 15 à 49 ans : <0.1%

- Adultes âgés de 15 ans et plus vivant avec le VIH : 8600

- Femmes âgées de 15 ans et plus vivant avec le VIH : 3900

- Enfants âgés de 0 à 14 ans vivant avec le VIH : <500

- Décès dus au sida : <200

- Enfants rendus orphelins par le sida âgés de 0 à 17 ans : <1000

L'extension du traitement antirétroviral à toutes les personnes vivant avec le VIH et le développement des choix de prévention peuvent aider à éviter 21 millions de décès liés au sida et 28 millions de nouvelles infections d'ici 2030.

4. Définition de tuberculose :

La tuberculose est due à une bactérie appelée *Mycobacterium tuberculosis*, plus souvent connue sous le nom de Bacille de Koch (BK). Les symptômes de la tuberculose sont: toux, fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids rapide (d'où l'ancien nom de consommation pour la maladie).

La tuberculose a été la cause de maladies et de décès depuis des milliers d'années. Cependant, le nombre de cas de tuberculose a chuté de façon spectaculaire vers le milieu du 20ème siècle grâce à l'amélioration du niveau de vie, à une meilleure santé générale, aux médicaments antituberculeux efficaces et aux programmes de vaccination contre la tuberculose.

En fait, les progrès contre la maladie ont été si marqués que dans les années 80, de nombreux pays étaient sûrs de pouvoir lui mettre fin

Ce point de vue était trop optimiste et le nombre de cas de tuberculose a augmenté dans le monde entier, en partie à cause du VIH. La tuberculose touche principalement les jeunes, les personnes âgées et les personnes affaiblies par d'autres maladies ou souffrant de malnutrition.

Chez les séropositifs, la tuberculose est une maladie indicatrice de SIDA. Au niveau mondial, la tuberculose est aujourd'hui la cause la plus fréquente de décès chez les séropositifs.

5. Epidémiologie :(04)

- La tuberculose est l'une des 10 premières causes de mortalité dans le monde.
- En 2015, 10,4 millions de personnes ont contracté cette maladie et 1,8 million en sont mortes (dont 0,4 million ayant aussi le VIH). Plus de 95% des décès dus à la tuberculose surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.
- Six pays totalisent 60% des cas, avec l'Inde en tête, suivie de l'Indonésie, de la Chine, du Nigéria, du Pakistan et de l'Afrique du Sud.
- En 2015, on estime que 1 million d'enfants ont développé la tuberculose et 170 000 en sont morts (à l'exclusion de ceux ayant le VIH).
- La tuberculose est le premier facteur de mortalité chez les personnes VIH-positives: en 2015, 35% de ces personnes sont mortes à cause de la tuberculose.
- À l'échelle mondiale, on estime qu'en 2015, 480 000 personnes ont développé une tuberculose multi-résistante (tuberculose-MR)

6. Histoire naturelle de la tuberculose :

➤ Contamination et primo-infection

Au moment où un malade atteint de tuberculose pulmonaire parle, et surtout lorsqu'il tousse ou éternue, il disperse autour de lui un aérosol fait de gouttelettes de sécrétions bronchiques muco-purulentes, chacune d'entre elles contenant quelques bacilles qui

restent vivants dans l'obscurité et se détruisent par la lumière directe du soleil : ce sont les gouttelettes infectantes.

Tous ces phénomènes cliniques et immunologiques observés après la contamination d'un sujet sain constituent la primo-infection tuberculeuse. Elle confère au sujet infecté un certain degré d'immunité

Dans la plupart des cas la primo-infection tuberculeuse est asymptomatique et passe inaperçue. Elle se traduit par la conversion tuberculique : l'intradermo réaction à la tuberculine du sujet qui était négative avant la contamination devient positive 6 à 12 semaines après le contact infectant. Cette conversion tuberculique est la preuve d'une infection récente et reflète l'immunité qui en a résulté.

➤ *La tuberculose pulmonaire maladie*

La tuberculose pulmonaire survient chez un sujet précédemment infecté en cas de contage massif et/ou de déficience immunitaire par l'un des trois mécanismes suivants

- soit de manière rare par aggravation progressive du foyer initial de la primo-infection
 - soit par réactivation endogène de bacilles restés quiescents après la primo-infection.
- En l'absence de traitement et d'immunodéficience ce risque a été estimé à 5 à 10% dans les 3 à 5 ans qui suivent la primo-infection, et à 5% Pour le reste de la vie ;
- soit par réinfection exogène : les bacilles à l'origine de cette tuberculose Proviennent d'une nouvelle contamination.

La répartition des différents mécanismes dépend de la densité des sources d'infection dans une collectivité : dans les pays où le nombre de sources d'infection est élevé la réinfection exogène est fréquente ; dans les pays où les sources d'infection sont moins nombreuses la réactivation endogène est le mécanisme le plus important de survenue de la tuberculose post-primaire. Quel que soit le mécanisme, la réaction immunitaire secondaire à la primo-infection est insuffisante pour éviter la multiplication des bacilles dans un foyer qui devient le siège d'une nécrose caséuse. Sa liquéfaction et son évacuation caséuse par les bronches entraînent la formation d'une cavité dans le poumon : la caverne pulmonaire.

➤ *Evolution de la maladie et cycle de la transmission*

L'évolution de la tuberculose pulmonaire en dehors de tout traitement explique la perpétuation de la maladie : 30% des malades guérissent spontanément grâce aux mécanismes de défense de l'organisme, 50% décèdent dans les cinq ans, 20% continuent à excréter des bacilles et constituent de nouvelles sources de contamination pendant plusieurs années avant de décéder. Les malades atteints de tuberculoses extra-pulmonaires vont soit décéder, soit guérir spontanément, souvent au prix d'importantes séquelles parfois invalidantes.

7. La coïnfection : (01,02)

Plus d'un tiers des 40 millions de personnes atteints du virus du SIDA dans le Monde est également infecté par le bacille tuberculeux. En 2005, l'OMS estimait à 14 millions le nombre de personnes Co-infectés par le VIH et la tuberculose dont 70% vivent en Afrique. La proportion d'infection à VIH parmi le nombre de nouveaux cas de tuberculeux (âgés de 15 à 49 ans) était de 28% en Afrique, 7,9% en Amérique (nord, centrale et sud) et de moins de 5% dans les autres régions du Monde. Parmi les 8,8 millions de nouveaux cas de

tuberculose, 629 000 étaient également séropositifs et 195 000 cas parmi les 1,6 Millions décès liés à la tuberculose étaient imputables à l'infection par le VIH.

II. La physiopathologie :

A. La physiopathologie du VIH :

✚ L'agent pathogène :

L'agent pathogène de cette infection est le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il existe le VIH1 et le VIH2 qui sont tous des rétrovirus de la famille des lentivirus infectant l'homme et responsable du Syndrome d'immuno déficience Acquise (SIDA) .la forme clinique dépend du stade de l'infection et de l'importance du déficit immunitaire.

✚ Action du virus à l'intérieur de la cellule cible

❖ Adaptation du virus :

« L'objectif » du virus est d'intégrer son patrimoine génétique dans celui de la cellule cible ; pour ce faire il transforme son ARN en ADN en s'appuyant sur son enzyme la « transcriptase inverse ».

❖ Intégration du patrimoine génétique du virus :

L'ADN virale peut trouver une place dans la chaîne de caractères de l'ADN cellulaire (Adénine, Thymine, Guanine et Cytosine) ; toutefois, il ne peut s'intégrer que dans certaines positions.

L'enzyme « integrase » du virus détermine et guide l'ADN viral aux endroits « adéquats » Il est à noter qu'à partir de cette action réussie, la cellule-cible commence à se détériorer.

❖ Prolifération du virus :

Une fois sa « mauvaise œuvre » accomplie, le virus cherche à se « reconstituer » afin de poursuivre, dans une autre cellule, son détestable travail : pour ce faire il doit transformer l'ADN viral existant en ARN et il utilise une « enzyme de transcription » (transcriptase).

❖ Reconstitution du virus :

A partir de son ARN, le virus se « reconstitue » en s'appuyant sur une enzyme qui contribue à la reformation de ses caractéristiques : c'est « la protéase » qui participe à partir de l'information génétique de l'ARN à la reconstitution des protéines virales (P6, P41, P24...).

❖ Incubation :

Délai moyen entre l'exposition et la détectabilité des premiers marqueurs biologiques de l'infection :

- Virémie : 11 jours.
- Antigénémie P24 : 15 jours (dépisté dans le test ELISA 4ème génération)
- Anticorps : 21 jours (maximum = 3 mois).

Délai moyen entre l'exposition et les premiers signes cliniques de l'infection : 10 à 15 jours.

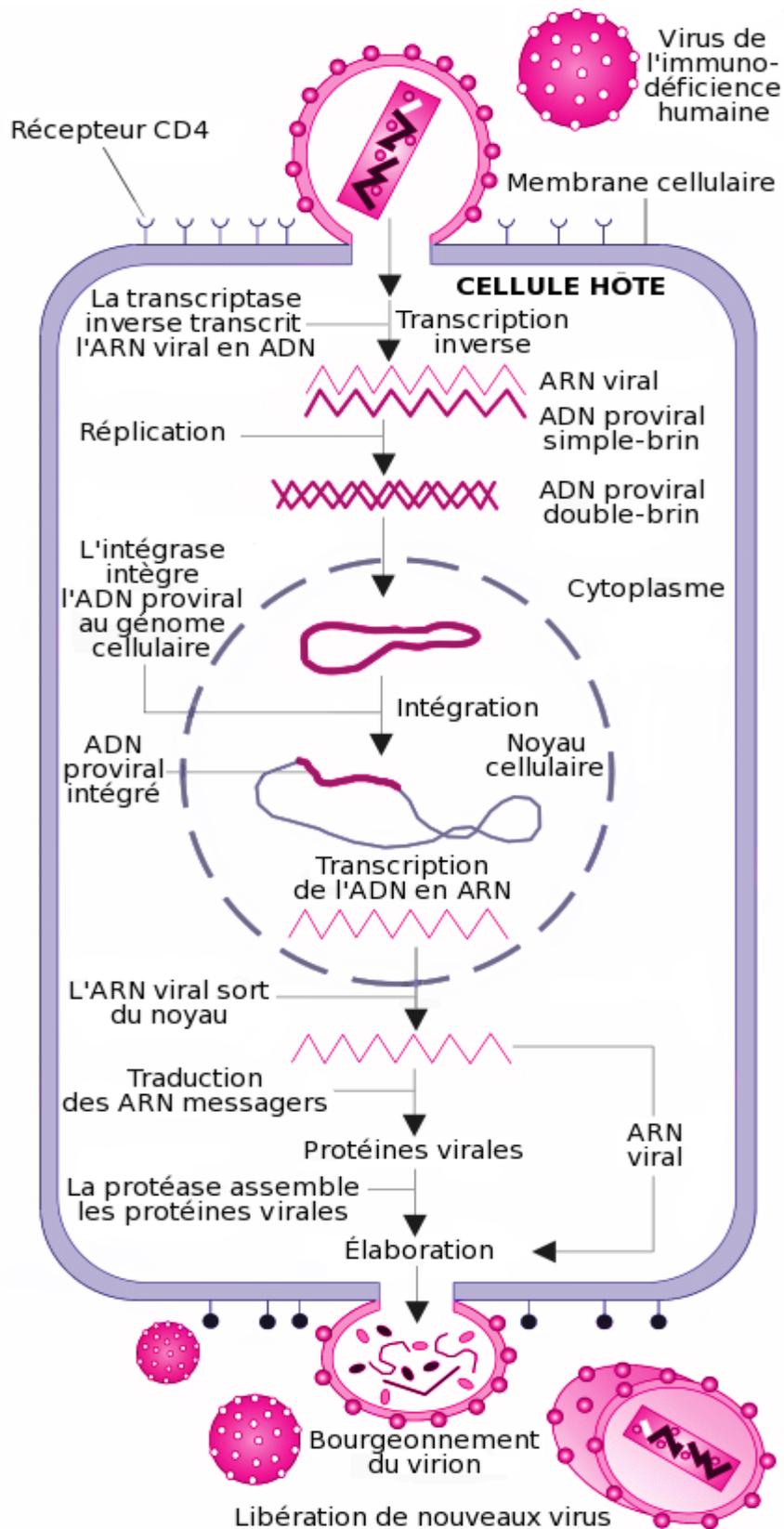


Figure 1 : le déroulement de multiplication du VIH

Évolution de l'infection vers le sida :

- **1^{re} phase - primo-infection** : Dans les semaines qui suivent l'infection, environ le tiers des personnes touchées présentent des symptômes semblables à ceux de la grippe ou de la mononucléose : fièvre, maux de tête, maux de gorge, rougeurs sur la peau, fatigue, douleurs musculaires, etc. Ces symptômes disparaissent d'eux-mêmes, mêmes sans traitement.
- **2^e phase – infection asymptomatique** : Le virus peut vivre dans l'organisme pendant de nombreuses années sans provoquer des symptômes. La personne peut donc avoir l'impression de ne pas être malade, mais elle est susceptible de transmettre le VIH. La **séroconversion** - le moment où une personne séronégative (pas d'anticorps dans le sang) devient **séropositive** (présence d'anticorps dans le sang) - se produit durant cette phase, 1 à 3 mois après l'infection.
- **3^e phase-Phase SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise)** ou à **infections symptomatiques** : Si elle n'est toujours pas traitée, la personne ressent un ou des symptômes liés à l'infection au VIH (fatigue, diarrhée, gonflement des ganglions, perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre, etc.).
- **4^e phase** – Si le nombre de cellules immunitaires (lymphocytes T CD4) devient très bas et que le corps n'arrive plus à lutter contre d'autres infections ou maladies, le diagnostic de SIDA est posé. Les symptômes de l'infection deviennent plus apparents et constants. De plus, des **infections opportunistes** peuvent causer d'importants problèmes de santé. Les infections opportunistes sont des infections qui habituellement ne sont pas graves, mais qui le deviennent chez les personnes à très faibles défenses immunitaires. Parmi les maladies opportunistes, on retrouve par exemple la candidose, la pneumonie, la tuberculose, les infections à l'herpès, et aussi des cancers (notamment des lymphomes et le sarcome de Kaposi).

Remarque : Les recherches ont montré que les maladies cardiovasculaires sont plus courantes chez les personnes séropositives, car leur organisme est soumis à un degré plus élevé d'inflammation. On sait que l'inflammation participe à la formation de plaques dans la paroi des artères, ce qui peut gêner la circulation du sang. De plus, des cas de dégénérescence cognitive (par exemple, la maladie d'Alzheimer) reliés à l'infection au VIH ont aussi été rapportés.

B. La physiopathologie de tuberculose :

Formation du granulome :

Une fois que le bacille tuberculeux inhalé, a atteint les alvéoles, il est reconnu grâce à des constituants de sa paroi et est phagocyté par différentes cellules immunitaires :

les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques qui sont des cellules présentatrices d'antigène et les polynucléaires neutrophiles. Ces cellules constituent la 1^{ere} barrière de défense non spécifique (immunité innée).

Le bacille tuberculeux a des facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans les cellules phagocytaires.

Une autre caractéristique du bacille de la tuberculose est de retarder la mise en place de l'immunité spécifique (immunité adaptative) qui, dans le cadre de la tuberculose, est essentiellement une réponse de type cellulaire. Les lymphocytes T CD4+ et 3 cytokines

et/ou interleukines : Tumor Necrosis Factor α ($TNF\alpha$), Interféron γ ($IFN\gamma$) et l'interleukine 12 ($IL12$) sont des acteurs majeurs pour contrôler l'infection tuberculeuse. Ainsi, les pathologies diminuant le taux de LT $CD4+$ (infection par le VIH), le taux de $TNF\alpha$ (traitement par anti- $TNF\alpha$ de pathologies auto-immunes) augmentent considérablement le risque de développer une tuberculose.

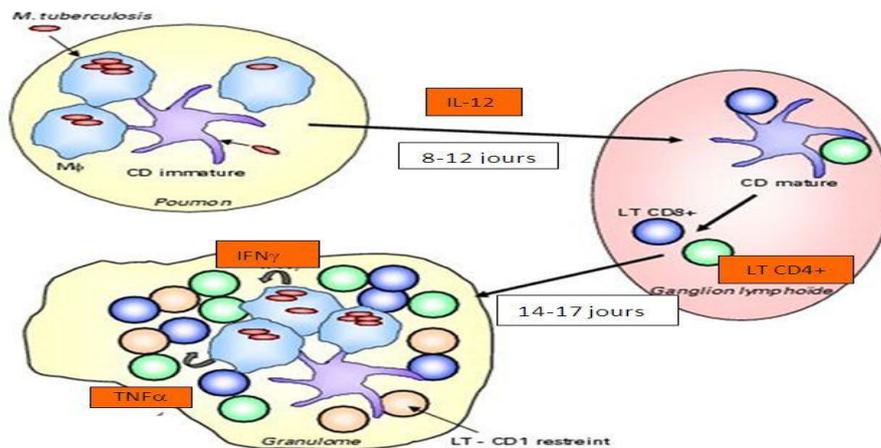


Figure 2 : Réponse immunitaire à l'infection par le bacille tuberculeux :

Circulation du bacille tuberculeux du poumon vers le ganglion relais par l'intermédiaire des cellules dendritiques (migration sous la dépendance de l' $IL12$) → différenciation des LT naïfs en LT $CD4+$ et $CD8+$

La migration des cellules dendritiques (CD) infectées par le bacille tuberculeux (cellule dendritique activée) vers le ganglion relais n'apparaît qu'au bout d'une dizaine de jours après l'inoculation. Les cellules dendritiques activées participent à la maturation des lymphocytes T (LT) naïfs du ganglion en $CD4+$ et $CD8+$.

L'induction de la réponse immunitaire à médiation cellulaire est retardée (délai de maturation 15 jours environ). En gagnant les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques ayant phagocytés le bacille tuberculeux, participent à sa dissémination par voie lymphatique au même titre que les polynucléaires neutrophiles le font par voie sanguine.

Cette dissémination est à l'origine des formes extra-pulmonaires (Figure 2)

La forme ganglionnaire est la forme extra-pulmonaire la plus fréquente.

L'induction retardée de la réponse immunitaire adaptative permet au bacille tuberculeux de continuer de se multiplier dans le poumon et dans le ganglion relais et d'atteindre une masse critique qui forme la lésion initiale pulmonaire (granulome primaire)

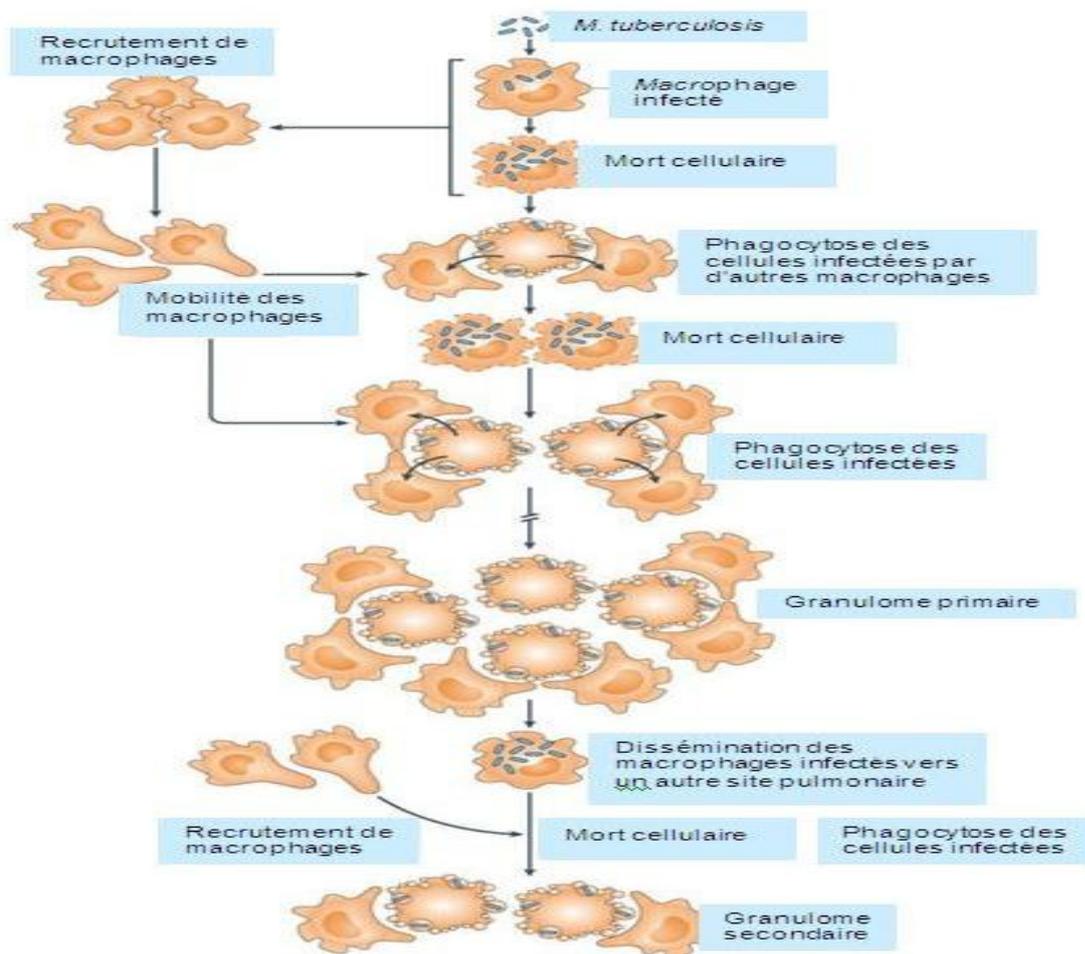


Figure 3 :

Formation de la lésion initiale primaire. La multiplication du bacille au sein des cellules phagocytaires aboutit à la **mort de ces cellules** qui sont phagocytées par de nouveaux macrophages qui ont été recrutés au site de l'infection. Cette **succession de cycles de multiplication intracellulaire du bacille tuberculeux et de mort cellulaire** aboutit à la formation d'une lésion initiale pulmonaire (**granulome primaire**). Des macrophages infectés vont essaimer du granulome primaire pour donner des granulomes secondaires

L'infiltration tardive (4 à 6 semaines après l'inoculation) du granulome primaire par les CD4+ et CD8+ va aboutir à la formation d'un granulome plus large et plus organisé pour contenir l'infection.

L'induction de la réponse immunitaire cellulaire est contemporaine de l'apparition de la nécrose caséuse qui est très évocatrice d'une infection par le bacille de la tuberculose sur les coupes histologiques.

Le développement du granulome est asymptomatique (aucun signe clinique et radiologique).

La seule manifestation est le virage des réactions cutanées à la tuberculine (extrait protéique de bacille tuberculeux) après intradermo réaction de Mantoux) ou la positivité des tests IGRA (Quantiferont et TspotTBR qui explorent la production d'IFN γ de l'individu en réponse à des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*).

Ces tests immunologiques positifs traduisent la réaction d'hypersensibilité retardée mise en place au cours de l'infection tuberculeuse (Phénomène de Koch)

Evolution de la nécrose caséuse

Dans 90 % des cas, l'infection est maîtrisée par la réaction immunitaire de l'individu. Les petits foyers de nécrose caséuse s'entourent de sclérose progressivement, le nombre de bacilles décroît et le foyer se calcifie (calcifications parfois visibles à la radiographie). Les foyers de plus grande taille peuvent persister des années, voire même toute la vie.

Les bacilles dans ces foyers persistent mais ne se multiplient pas activement. Ils ont un métabolisme ralenti (bacilles dormants). On parle d'infection tuberculeuse latente. Dans les 10 % de cas restant, l'infection n'est pas maîtrisée et le bacille continue de se multiplier → phase de progression rapide vers la maladie tuberculeuse immédiatement après l'infection ou au contraire après une phase de latence qui peut durer plusieurs années. On estime que le risque cumulé de développer une TB maladie est de 10% sur toute une vie. La moitié des cas de TB maladie surviennent dans les 2 ans qui suivent le contagion. Les personnes immunodéprimées sont plus à risque de développer une TB maladie.

La nécrose caséuse s'accumule dans le granulome et se ramollit ce qui aboutit à la nécrose et au collapsus du granulome avec la formation d'une caverne pulmonaire. Cette caverne peut s'ouvrir dans une bronche. A partir des lésions cavitaires ouvertes les bacilles vont être dispersés à l'occasion de la toux dans l'air pour contaminer d'autres personnes. La caverne étant bien oxygénée, elle va être le siège d'une multiplication intense du bacille tuberculeux. En effet, le bacille tuberculeux est une bactérie aérobique stricte. Sa multiplication est fonction de la tension en oxygène du milieu environnant. Il va donc se multiplier bien plus rapidement dans une caverne pulmonaire bien oxygénée que dans les tissus profonds.

Ceci explique que les formes extra-pulmonaires de TB sont rarement riches en bacilles à la différence de la caverne pulmonaire qui contient environ 10⁸ bacille tuberculeux.

✓ **SELON l'OMS l'infection opportuniste mortelle la plus courante chez les personnes vivant avec le VIH/sida est la tuberculose:(07 ;**

La tuberculose a tué près de 390 000 personnes vivant avec le VIH en 2015.

C'est la principale cause de décès chez les personnes infectées par le VIH en Afrique et l'une des principales causes de décès pour cette population dans le monde.

Il existe un certain nombre de stratégies de base des soins de santé qui sont essentielles pour éviter et prendre en charge l'infection tuberculeuse chez les personnes vivant avec le VIH:

- dépistage systématique des symptômes de la tuberculose à chaque consultation dans les services de santé;
- prise en charge de l'infection latente (par exemple avec le traitement préventif à l'isoniazide); la lutte contre l'infection tuberculeuse; un traitement antirétroviral précoce.

C. La physiopathologie de la coïnfection tuberculose-VIH :

Il existe un lien étroit entre la TB et le VIH, la première étant l'une des principales causes de morbidité et de mortalité associées au second. De son côté, le VIH est le facteur qui alimente le plus l'épidémie de TB dans les populations où il y a une prévalence élevée.

Les altérations des défenses de l'hôte contre les mycobactéries (altération dues au VIH) contribuent à l'ampleur de la gravité de cette maladie. L'infection directe des cellules exprimant l'antigène CD4 entraînent des défauts de la fonction des lymphocytes T, ce qui a pour conséquence de limiter sévèrement la production des cytokines activant les macrophages qui sont capables d'induire un état d'anti mycobactérie dans les cellules de la lignée monocyttaire. D'autre part les macrophages sont eux-mêmes sensibles à l'infection par le VIH et deviennent déficients dans diverses fonctions de défense de l'hôte. Les lymphocytes T4 et les macrophages infectés par le VIH sont tous deux présents dans le tractus respiratoire des individus infectés par VIH. Ce contexte est vraisemblablement à la base de la susceptibilité par le VIH chez les personnes VIH positifs, dont la fonction immunologique à médiation cellulaire est altérée. L'immunodéficience provoquée par le VIH accentue le risque de tuberculose par deux mécanismes possibles :

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

III. La clinique :

A. Le VIH :

1. Les signes cliniques :

Les signes cliniques de l'infection au VIH varient considérablement selon le stade de l'évolution de l'infection.

a. Primo infection ou phase aigue :

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

- La fièvre est quasi existante accompagnée de céphalées de myalgies, d'asthénie.
- Les signes cutané-muqueux associés, sont une angine érythémateuse ou pseudomembraneuse, une éruption cutanée maculo-papuleuse touchant essentiellement le tronc et la face .Peuvent s'y associer des ulcérations cutané-muqueuses superficielles, surtout génitales et buccales.
- Dans la moitié des cas, apparaissent au cours de la deuxième semaine des adénopathies multiples, cervicales axillaires et inguinales
- Des manifestations digestives à type de diarrhées avec douleurs abdominales sont présentes dans un tiers des cas

b. Phase asymptomatique ou phase chronique:

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

c. Phase symptomatique :

Phase pré Sida:

Elle témoigne d'une immunodépression modérée avec baisse progressive des lymphocytes T CD4.

La lymphadénopathie chronique est fréquent à ce stade. Ce sont des adénopathies cervicales indolores et isolées.

Phase de Sida:

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

2. Diagnostic positif :

a- Diagnostic indirect :

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

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

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

➤ Tests rapides :

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

➤ Western blot :

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

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

b- Diagnostic direct :

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

➤ Détection de l'Ag p24 :

Permet d'identifier les patients porteurs de l'antigène p24 quinze jours après la contamination

➤ Mesure de l'ARN viral plasmatique :

Cette quantification se fait par la PCR (Polymérase Chain Réaction) de l'ARN viral plasmatique. Ce test permet de suivre l'intensité de la réplication virale dans l'organisme infecté et est appelé charge virale. Il est couplé à la mesure du taux de lymphocytes TCD4 + et est essentiellement utilisé pour suivre l'évolution virologique du patient avant ou après la mise sous traitement.

c- Autres méthodes diagnostiques :

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

✚ Marqueurs d'efficacité :

Deux marqueurs sont à ce jour couramment et exclusivement utilisés : ce sont la « charge virale » (CV) et le nombre de « CD4 » contenus dans le plasma

1- Charge virale

C'est le nombre de copies d'ARN viraux par ml (10^{-3} l) de plasma

La « réplication » pouvant varier dans des proportions considérables (de 50 à 10 000 000) on utilise quelquefois le logarithme décimal des valeurs de copies pour exprimer le résultat

50 copies $\rightarrow \log_{10} 50 = 1.7$

10^7 copies $\rightarrow \log_{10} 10^7 = 7$

On considère qu'une variation est « significative » si elle atteint 3,6 (0,5 en \log_{10})

2- « CD4 » ou lymphocytes T4

Ce sont les cellules du système immunitaire qui sont « chargées » de l'élimination des antigènes. Ils sont mesurés en nombre par mm³ de plasma

Attention 1 ml = 1000 mm³

3. Le traitement :

Aucun de ces traitements ne guérit la maladie, mais grâce à eux, la majorité des personnes séropositives peuvent vivre très longtemps.

De plus, les effets secondaires des médicaments sont moins gênants qu'autrefois.

Les traitements contre le VIH/sida comportent 2 principaux volets : le traitement immédiat par les traitements antirétroviraux (TAR) et celui des maladies opportunistes.

❖ Le traitement anti-rétroviral (TAR)

Ces antirétroviraux ralentissent la progression du VIH en s'attaquant au virus afin de réduire le plus possible la charge virale, c'est-à-dire le nombre de virus (VIH) se trouvant dans le sang. Le prix de ce TAR a considérablement baissé pour atteindre 139 à 172 dollars par an et par personne en 2013, voire moins pour les pays achetant de grandes quantités.

Cependant ce prix est celui des traitements appelés traitements de première ligne.

En cas de résistance au traitement, il existe des traitements de deuxième ligne bien plus chers et souvent difficilement accessibles à tous, notamment dans les pays sans système public ou privé d'assurance-maladie.

Il existe plusieurs classes de médicaments antirétroviraux.

- **Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** (l'AZT ou zidovudine, fait partie de cette classe de médicaments, ou encore l'abacavir, le d4T ou stavudine, le ddI ou didanosine, le 3TC ou lamivudine
- **Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** ; par exemple névirapine, delavirdine et efavirenz, rilpivirine, étravirine.
- **Inhibiteurs de la protéase (IP)**; comme le **saquinavir**, atazanavir, arunavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir.
- **Inhibiteurs de l'entrée et de la fusion.** Utilisés plus tard dans la maladie, lorsque le patient a déjà pris plusieurs autres médicaments : exemple, l'enfuvirtide ou T20.
- **Inhibiteurs de l'intégrase.** dolutégravir, raltégravir.
- **Inhibiteurs des récepteurs CCR5**, comme le maraviroc.

Le traitement est adapté à chaque personne et il s'agit d'une association de plusieurs médicaments. L'objectif du traitement est d'obtenir en 6 mois une charge virale indétectable.

La plupart des personnes sont traitées par une association de trois médicaments, et il existe plusieurs choix possibles en fonction de l'efficacité, la tolérance immédiate ou à long terme, les conditions de vie de chacun...

Pour être efficace, le traitement doit être suivi à la lettre, c'est-à-dire qu'il faut prendre les comprimés tous les jours aux heures prescrites par le médecin, et donc être prêt à adapter ses habitudes de vie. Plusieurs de ces médicaments sont maintenant disponibles en 1 seule dose quotidienne.

Les effets indésirables des médicaments peuvent être importants : fatigue, maux de tête, perte de l'appétit, éruptions cutanées, diarrhée, etc.

Des comprimés uniques ont vu le jour (par exemple, Atripla®, Eviplera®, ou Stribild® associant 4 molécules). Au lieu de prendre 3 ou 4 médicaments antirétroviraux, par exemple, ceux-ci sont combinés en 1 seul comprimé, pris 1 fois par jour.

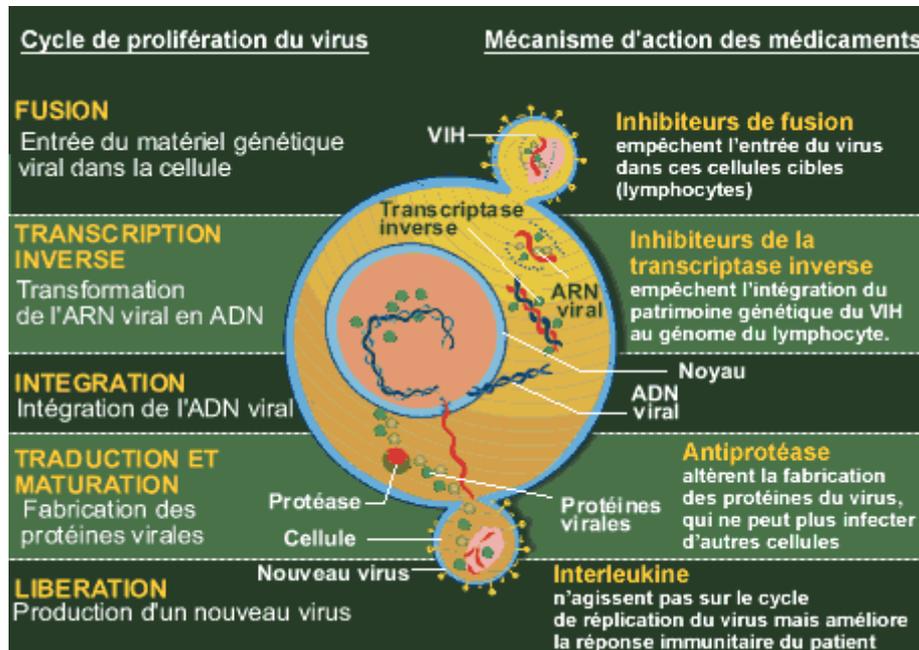


Figure 4 : traitement anti rétroviral

Remarque : Les chercheurs travaillent à créer des « vaccins thérapeutiques » qui aideraient le système immunitaire à combattre l'infection et ces recherches avancent, puisque des essais cliniques sont en cours. Le but de ces vaccins sera de stimuler l'immunité des personnes séropositives pour aider leur organisme à lutter contre le VIH et les affections opportunistes.

Quand on est séropositif, il est nécessaire de se soumettre à des examens réguliers pour dépister certaines maladies à leur stade précoce. Il faut aussi recevoir certains vaccins et prendre des médicaments afin de prévenir les infections fréquentes chez les personnes infectées.

❖ Résistances aux traitements :

L'objectif thérapeutique est de maintenir les marqueurs précités aussi proches que possible des limites ci-dessous :

CV < 50 (indétectable)

CD4 > 350 voire 500

Ces vérifications sont effectuées en début de traitement environ tous les trois mois puis tous les six mois.

Si les valeurs « décrochent » de manière substantielles, c'est que la souche virale a muté (la transcriptase inverse n'a pas de moyen de vérifier son travail) : il est alors réalisé un nouveau génotypage afin de déterminer une nouvelle thérapeutique.

B. La tuberculose :

1. AGENT PATHOGENE, RESERVOIR, SOURCE

Bactérie *Mycobacterium tuberculosis*. Gram positif, à croissance lente.

VIABILITE, RESISTANCE PHYSICO-CHIMIQUE

1. Très résistant : virulent un mois dans les crachats desséchés et plusieurs mois sur les surfaces et dans la terre.
2. Sensible à la chaleur humide (121°C pendant au moins 15 minutes).
3. Très résistant aux désinfectants : le glutaraldéhyde, l'hypochlorite de sodium L'éthanol à 70°, l'acide per acétique sont bactéricides mais avec des temps de contact plus longs qu'avec les autres bactéries.

CONTAGIOSITE

1. Localisation respiratoire (pulmonaire parenchymateuse, bronchique, pleurale ou laryngée) : contagieuse. Formes extra-pulmonaires non contagieuses mais cas décrits lors de soins d'abcès tuberculeux ou lors d'autopsie.
2. Risque de transmission dépend de la densité de bacilles à l'expectoration.
3. Par défaut, sans notion de sujet contact, début de la contagiosité : 2 mois avant le début de la toux ou 3 mois avant le diagnostic.
4. Après le début du traitement : forte réduction de la contagiosité dès les 2 à 3 premières semaines. La prudence doit être de règle lorsque l'on suspecte Une tuberculose à bacilles résistants, ou quand des sujets contacts Vulnérable sont exposés.
5. La tuberculose-infection n'est pas contagieuse

INCUBATION

- I. Délai entre l'exposition et l'infection, c'est à dire le délai de positivation des tests tuberculiniques : 4 à 12 semaines.
- II. Délai entre l'infection et la maladie très variable : de deux mois minimum à 50 ans ou plus

MODE DE TRANSMISSION :

Voie aérienne : microgouttelettes de calibre majoritairement inférieur à 5 microns émises depuis les lésions pulmonaires.

Exposition	Plus l'exposition à l'infection est prolongée (temps passé à respirer le même air qu'une personne atteinte de tuberculose infectieuse), plus le risque est élevé.
Volume d'air	L'exposition dans des espaces communs restreints (occupation d'un lieu fermé exigü avec une personne atteinte de tuberculose infectieuse) augmente le risque d'infection.
Ventilation	L' absence de ventilation ou une mauvaise ventilation (circulation de l'air) dans l'espace où l'exposition s'est produite augmente le risque d'infection.
Charge bacillaire de la personne infectieuse	Les facteurs suivants accroissent le nombre de mycobactéries générées par un sujet tuberculeux : <ul style="list-style-type: none"> • maladie des poumons, des voies respiratoires supérieures ou du larynx ; • présence de toux ou d'autres manœuvres expiratoires forcées (éternement, chant, etc.), en particulier si la personne ne se couvre pas la bouche et le nez lorsqu'elle tousse ou éternue ; • présence et ampleur de cavernes décelées par une radiographie du thorax ; • non-traitement de la tuberculose ou traitement insuffisant.

2. DIAGNOSTIC CLINICO-RADIOLOGIQUE : (01, 15)

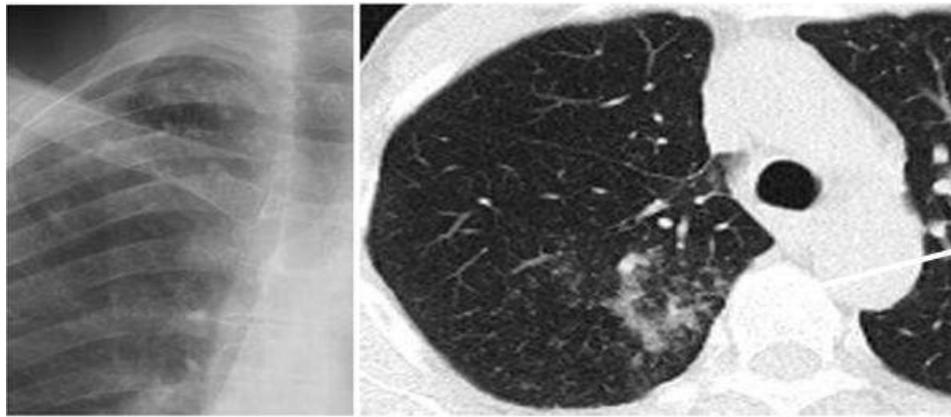
❖ Signes cliniques :

Les signes cliniques de la tuberculose maladie sont une association d'altération de l'état général avec une perte de poids, parfois > 10 kg, une fébricule à prédominance nocturne, des sueurs nocturnes, une toux et éventuellement des hémoptysies.

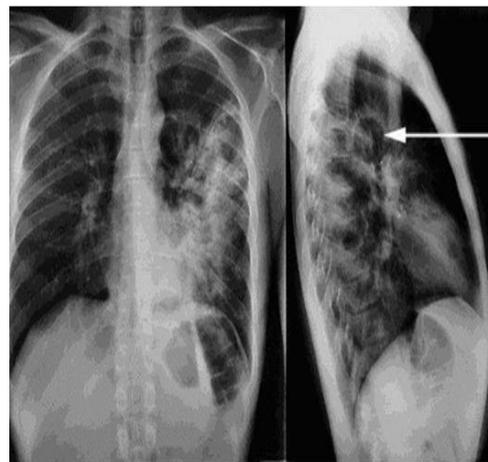
En raison de la lenteur de multiplication du bacille (temps de dédoublement d'environ 20h), **la maladie tuberculeuse est lentement évolutive**. L'infection tuberculeuse latente est asymptomatique.

❖ Radiologie pulmonaire :

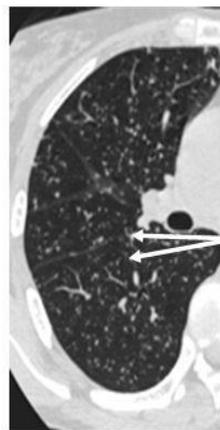
En cas de TB maladie, trois types de lésions évocatrices du diagnostic : caverne, nodules et infiltrats. Ces 3 lésions peuvent être associées et siègent préférentiellement dans les segments supérieurs ou postérieurs du poumon où la teneur en oxygène est la plus élevée car le bacille tuberculeux est une bactérie aérobique stricte.



Infiltrat lobaire
supérieur



Caverne



Petits nodules

Figure 5 : images radiologiques

❖ Prélèvements à réaliser :

Le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire repose sur la mise en évidence de *M. tuberculosis* dans les prélèvements à visée respiratoire. L'émission des bacilles tuberculeux étant intermittente, il faut répéter les prélèvements non invasifs : recueil de 3 crachats si émission spontanée ou si pas de crachats spontanés → 3 tubages gastriques de préférence le matin (recueil de crachats déglutis pendant la nuit).

En cas de fibroscopie bronchique, aspiration des sécrétions et recueil des crachats post-fibroscopie.

❖ Diagnostic bactériologique :

L'examen microscopique des produits d'expectoration est fondamental. Il permet rapidement de mettre en évidence des BAAR, ce qui traduit la contagiosité du malade et permet un diagnostic de forte présomption de TB s'il est positif (détection d'environ la moitié des cas de TB pulmonaire). La culture sur milieu adapté confirme le diagnostic de TB et permet de réaliser un antibiogramme. En raison de la lenteur de multiplication du bacille tuberculeux (temps de doublement d'environ 20 h) et la croissance rapide des autres bactéries éventuellement associées, les produits pathologiques susceptibles d'être contaminés par une flore commensale doivent être décontaminés avant d'être ensemencés. Le délai d'obtention de la culture est d'environ 3 à 4 semaines en milieu solide de Lowenstein-Jensen et de 10-15 jours en milieu liquide. Ce délai est d'autant plus réduit que le prélèvement mis en culture est riche en bacilles.

L'identification des mycobactéries du complexe *tuberculosis* se fait par détection d'antigène spécifique ou par biologie moléculaire.

L'amplification génique par PCR du complexe *tuberculosis* directement dans les prélèvements à visée diagnostique s'avère particulièrement sensible et spécifique dans les prélèvements respiratoires positifs à l'examen microscopique (sensibilité et spécificité voisines de 100%). Elle est un peu moins sensible dans les prélèvements respiratoires négatifs à l'examen microscopique (sensibilité entre 70-80%, taux de faux négatifs entre 20 et 30%). Dans les formes extra-pulmonaires de TB qui sont souvent pauci-bacillaires la sensibilité de la PCR est encore plus faible (environ 50 à 60%, taux de faux négatifs entre 50 et 40%)

❖ Diagnostic de l'infection latente par intradermoréaction à la tuberculine :



Trois situations peuvent se présenter de signification clinique variable :
- < 5 mm IDR négative

- 5-15 mm IDR positive mais zone d'incertitude à interpréter en fonction de la notion de vaccination par le BCG où la probabilité d'infection récente où d'immunodépression.
- > 15 mm IDR positive, infection certaine.

a. Tuberculose extra pulmonaire :

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

La manifestation extra pulmonaire la plus commune (jusqu'à 40% des tuberculoses extra pulmonaires) est la lymphadénite tuberculeuse. Elle est souvent asymptomatique sur le plan général. Les malades présentent des ganglions cervicaux et sous-mandibulaires de taille lentement progressive, parfois également une atteinte des ganglions médiastinaux et retro péritonéaux.

Autres manifestation extra pulmonaire :

- ✓ **Tuberculose génito-urinaire**
- ✓ **Tuberculose pleurale**
- ✓ **Tuberculose osseuse**
- ✓ **Méningite tuberculeuse**
- ✓ **Tuberculose miliaire**

Localisation de la maladie	Manifestations cliniques	Examens de diagnostic à envisager
Colonne vertébrale	Douleurs dorsales Tassements vertébraux Abcès para vertébraux Douleur radiculaire Signes neurologiques	Radiographie (CT scan ou RMN)COMputerized tomography scan(balayage tomographique par ordinateur Biopsie*
Os	Ostéomyélite chronique	Radiographie CT scan ou RMN Biopsie*
Articulations périphériques	En général, mono arthrite notamment de la hanche ou du genou	Radiographie CT scan Biopsie synoviale*
Tube digestif	Masse abdominale Diarrhée	Radiographie Ponction de masse sous CT scan ou échographie Endoscopie + biopsie*
Foie	Douleur et masse dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen	Echographie Biopsie*
Reins et voies urinaires	Mictions fréquentes Dysurie Hématurie et pyurie stérile Douleurs lombaires Masse lombaire	Culture sur urines matinales Pyélographie Echographie ou CT scan Biopsie*
Surrénales	Signes d'insuffisance surrénalienne : hypotension, natrémie basse, kaliémie normale à élevée, urémie élevée, hypoglycémie	Radiographie (calcifications) Echographie ou CT scan Biopsie*
Appareil génital féminin	Stérilité Salpingite aiguë Grossesse extra-utérine	Examen du pelvis Echographie ou CT scan Biopsie*
Appareil génital masculin	Epididymite Orchite	Biopsie*
Voies respiratoires supérieures (complication fréquente de la tuberculose pulmonaire)	Raucité de la voix Otalgie Douleur à la déglutition	Laryngoscopie Biopsie* (si pas de diagnostic via les expectorations)
Plèvre (le plus souvent complication d'un foyer parenchymateux juxtapleurale)	Douleur Dyspnée	radiographie du thorax de face et de profil ponction pleurale biopsie
Péricarde	Peut rester asymptomatique sauf en cas de tamponnade	Radiographie Echographie/ CT scan Ponction
Péritoine	Ascite	Echographie/CT scan Ponction
Ganglions intra-thoraciques (médiastinaux)	Compression bronchique uniquement chez l'enfant	CT scan Ponction transcarinaire + biopsie* Médiastinoscopie
Ganglions extra-thoraciques (plus fréquents chez les enfants, les patients originaires de pays à haute prévalence et les sujets VIH positifs)	Gonflement d'un ou de plusieurs ganglions parfois douloureux Souvent cervical Le plus souvent unilatéral Fistulisation possible en l'absence de traitement	RX thorax. examen direct et une culture du liquide d'écoulement. échographie suivie d'une ponction
Méninges	Céphalées, raideur de nuque, confusion	ponction lombaire

3. TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE (13,15)

➤ **Durée du traitement :**

- ✓ Elle nécessite un traitement continu de longue durée, une seule prise matinale à jeun pour obtenir des taux sériques élevés
- ✓ Il est nécessaire de prendre plus de 2 anti tuberculeux pour éviter la résistance qui est la présence au sein d'une population bacillaire d'un ou plusieurs BK qui vont différer des autres par la non sensibilité à tel ou tel traitement appelée mutants résistants

- ✓ Le traitement comprend 2 phases, phase d'attaque: 3 à 4 traitement anti TBC pendant 2 mois, cette phase permet la réduction de la multiplication rapide du BK et permet la destruction de la paroi diffusions et la diminution de la sélection de mutants résistants.

La phase d'entretien: associe 2 anti TBC pendant 4 mois.

➤ **Spécificité du médicament vis-à-vis à la population du BK**

- **Population intra macrophagique :** à PH acide et anaérobie, les anti TBC sont indiqués d'une manière lente : Rifampicine et Isoniazide
- **Population intra caséuse :** PH neutre anaérobie : BK peu nombreux: Rifampicine et Isoniazide.
- **Population intra cavitaire :** milieu aérobie à PH neutre: Rifampicine ; Streptomycine

Catégorie	Définition	Régime de traitement
Catégorie I	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire à Microscopie positive (TPM+).les nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative et culture positive, les nouveaux cas de formes sévères de tuberculose : méningite, miliaire aiguë, tuberculose osseuse et ostéo-articulaire, rénale et péricardique.	2moisS RHZ et 4 mois de RH
Catégorie II	Retraitement de TPM+ Echec rechute reprise du traitement après abandon.	2mois SERHZ + 1mois ERHZ+ 5mois RH E
Catégorie III	Nouveau cas de Tuberculose Pulmonaire a Microscopie négative Tuberculose extra pulmonaire courantes et simples : pleurale, ganglionnaire périphériques, viscérale ou cutanéomuqueuse	2mois de RHZ
Catégorie IV	Echec après retraitement	Association de médicaments après retraitement mineurs réservé à des centres de référence. Le traitement des formes résistantes consiste en l'utilisation d'antituberculeux testés comme efficace sur la souche en question, complété par une <u>fluoroquinolone</u> et par des antibiotiques, dits de seconde ligne, comme la <u>moxifloxacin</u> e.

• **EFFETS INDESIRABLES :**

Les effets indésirables aux médicaments antituberculeux de première ligne s’observent dans 0,7 à 14% des cas tout en sachant que ce taux, augmente en cas de traitement de deuxième ligne .Les patients doivent être examinés à chaque contrôle afin de déceler d’éventuels effets indésirables des médicaments et évaluer l’observance. Tout effet indésirable diagnostiqué doit être signalé et pris en charge rapidement.

Une mauvaise prise en charge des effets indésirables contribue à l’inobservance et à l’interruption du traitement. A ce sujet, le tableau fournit des orientations sur la prise en charge basée sur les symptômes. Ces derniers peuvent être qualifiés de mineurs ou de majeurs :

1- EFFETS INDESIRABLES MINEURS :

En général, il n’est pas nécessaire d’interrompre le traitement antituberculeux, car habituellement les effets disparaissent spontanément et l’interruption du traitement risque d’être plus nocive. Cependant, ils doivent être signalés.

2-EFFETS INDESIRABLES MAJEURS :

Interrompre le traitement et adresser rapidement le patient vers une consultation spécialisée.

- Majeurs :

Arrêter la prise du/des médicament(s) en cause et orienter vers une consultation de toute urgence

Effets indésirables	Médicament(s) probablement responsable(s)	Prise en charge
Eruption cutanée avec ou sans prurit	S, H, R, Z	Arrêter les antituberculeux
Hypoacousie	S	Arrêter la streptomycine
Vertiges et nystagmus	S	Arrêter la streptomycine
Ictère et hépatite toxique	H, Z, R	Arrêter les antituberculeux
Confusion	La plupart des antituberculeux	Arrêter les antituberculeux
Troubles visuels	E, H	Arrêter l'éthambutol et isoniazide
fièvre isolée, syndrome pseudo grippal, thrombopénie, purpura, insuffisance rénale aigue, choc	R	Arrêter la rifampicine
Insuffisance rénale	S	Arrêter la streptomycine

- Mineurs :

Poursuivre l'administration des antituberculeux, vérifier leur posologie

Anorexie, nausées, douleurs abdominales	Z, R, H	Traitement symptomatique
Douleurs articulaires	Z	Aspirine ou anti-inflammatoire non stéroïdien ou paracétamol.
Sensations de brûlure, d'engourdissement ou de fourmillement dans les mains ou les pieds	H	Pyridoxine, 50-75 mg chaque jour

IV. Les formes cliniques :

coïnfection chez la femme :

C'est dans les pays en voie de développement que la prévalence du VIH est la plus élevée chez les femmes. Cela signifie que, pour nombre d'entre elles, le risque de tuberculose est important si elles n'ont pas facilement accès aux services.

La tuberculose est la maladie infectieuse qui, à elle seule, tue le plus de femmes dans le monde et qui provoque plus de décès maternels que toutes les autres causes prises ensemble. Plus d'un million de femmes meurent de la tuberculose chaque année (17,19).

Les données de l'OMS confirment que la tuberculose est la première cause de mortalité chez les femmes en âge de procréer : plus de 900 millions de femmes sont infectées par le bacille tuberculeux et la tuberculose est à l'origine de 9 % des décès chez les femmes âgées de 15 à 44 ans (07, 12, 17,19).

En 2002, la moitié environ des personnes vivant avec le VIH/SIDA dans le monde et en Afrique subsaharienne, où se trouvent 70 % des porteurs du virus, étaient des femmes. Plus de la moitié du nombre total d'adultes contaminés sont des femmes.

Dans les régions à forte prévalence du VIH, les femmes âgées de 15 à 24 ans ont de plus en plus de risques de contracter la tuberculose par rapport aux hommes de la même tranche d'âge. Elles sont aussi plus exposées au risque d'infection à VIH. Au moins un tiers des femmes tuberculeuses meurent parce que la maladie n'est pas diagnostiquée ou parce qu'elles sont mal soignées (07,12).

Etant donné que la tuberculose touche principalement les femmes à l'âge où elles sont économiquement actives et où elles ont des enfants, la maladie a également de lourdes conséquences sur leurs enfants et leur famille. Les enfants risquent de contracter la tuberculose, car ils ont des contacts rapprochés avec leur mère.

Les taux de dépistage de la tuberculose semblent plus élevés chez les hommes que chez les femmes, mais la réalité est peut-être différente. La sous notification des cas chez les femmes pourrait en effet expliquer que les taux de prévalence soient plus faibles chez les femmes, en particulier dans la tranche d'âge 15-35 ans (07).

Coïnfection maternelle tuberculose/VIH et transmission mère enfant :

L'infection tuberculeuse et le VIH sont des facteurs de risque indépendants pour la mortalité maternelle et les complications périnatales, mais leurs effets augmentent pour la mère et le nourrisson lorsqu'ils sont associés. La tuberculose peut se transmettre verticalement de la mère à l'enfant in utero ou pendant l'accouchement et on pense qu'elle est due soit à une diffusion hématogène, soit à l'aspiration ou à l'ingestion de liquide amniotique infecté. La tuberculose peut aussi se transmettre pendant le post partum par inhalation ou ingestion de gouttelettes respiratoires ou du lait maternel.

TUBERCULOSE ET VIH CHEZ L'ENFANT :

On ignore la véritable charge de morbidité due à la tuberculose associée au VIH chez les enfants dans le monde. Cela s'explique par les difficultés du diagnostic et la notification insuffisante des cas de tuberculose pédiatrique par les programmes nationaux.

La coinfection tuberculose/VIH est un facteur de risque majeur chez les enfants.

Pourtant, par lui-même, le BCG peut provoquer une infection mycobactérienne que ce soit chez les enfants vivant avec le VIH ou les autres

V. Le diagnostic de la coinfection VIH/TB :



L'immunosuppression induite par l'infection à VIH fait le lit de la tuberculose et modifie la présentation clinique de celle-ci. La tuberculose apparaît lorsque la réponse immunitaire induisant la formation du granulome est insuffisante à la limitation de la croissance des mycobactéries. L' $\text{INF}\gamma$ joue un rôle essentiel à ce stade. En effet les personnes qui abritent des défauts génétiques, se traduisant par la réduction de production de l' $\text{INF}\gamma$ ou de ses récepteurs cellulaires, développent des complications graves et mortelles de tuberculose. Durant l'infection à VIH, la production de l' $\text{INF}\gamma$ est fortement diminuée parallèlement à la réduction des lymphocytes TCD4^+ , ce qui conduit à une nette augmentation du risque de réactivation endogène de la tuberculose, d'infection ou de réinfection par le *M. tuberculosis*.

Des études menées en Afrique subsaharienne et aux USA, indiquent que la tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de progression de l'immunosuppression induite par l'infection à VIH et que la présentation clinique diffère en fonction de ceci. Quand la tuberculose survient au cours des premières étapes de l'infection à VIH, la présentation clinique peut être similaire à celle des sujets immunocompétents : elle est localisée aux poumons, en particulier les lobes supérieurs, souvent avec des cavernes, et la recherche des BAAR est positive à l'examen direct. Quand le nombre de lymphocytes TCD4^+ diminue, une proportion plus élevée de patients présente des formes extra pulmonaires, associées ou non aux formes pulmonaires. Toutefois en raison de la diminution de l'activation des macrophages (décrite précédemment), ils ont souvent une présentation atypique : l'implication des lobes inférieurs, beaucoup moins de cavernes et les résultats de frottis à la recherche de BK négatifs. La tuberculose peut également influencer l'évolution de l'infection à VIH. En effet, la production de cytokines pro inflammatoires par les granulomes tuberculeux (en particulier $\text{TNF}\alpha$) a été associée à une augmentation de la charge virale du VIH, ce qui pourrait aggraver l'état d'immunodépression des malades les exposant ainsi à d'autres infections opportunistes (02,07).

En général les signes cliniques ne sont pas spécifiques de tuberculose et peuvent être rencontrés dans d'autres pathologies pulmonaires ou extra-pulmonaires au cours du VIH/SIDA.

Le tableau clinique de la tuberculose revêt souvent des formes particulières :

- ✓ Altération de l'état général
- ✓ Les manifestations extra pulmonaires : adénopathies superficielles distinctes des adénopathies dues au VIH, par leur taille ou leur caractère inflammatoire (36% des cas), hépato-splénomégalie, lésions cutanées, ascite, méningite, tuberculome intracrânien. La tuberculose extra- pulmonaire définit le stade de SIDA selon la classification clinique de l'OMS.

Localisation thoracique présente chez 2/3 des malades, souvent atypique :

- infiltrat des lobes inférieurs et moyens, pleurésie, adénopathies médiastinales, péricardite, lésions parenchymateuses pulmonaires diffuses.
- La Radiographie pulmonaire peut être normale.

L'apparition d'une fièvre prolongée inexplicée au cours de l'infection par le VIH nécessite la recherche de *M. tuberculosis* dans le tubage gastrique, le lavage broncho-alvéolaire, les urines, la ponction biopsie hépatique.

Le virage de l'IDR est un argument majeur du diagnostic de la TB mais il n'est pas toujours observé.

Ainsi, toute fièvre prolongée inexplicée même si les examens bactériologiques se sont révélés négatifs, doit conduire à un traitement antituberculeux d'épreuve spécifique.

VI. Diagnostic différentiel :

MALADIES LIEES AU VIH :

Certains agents pathogènes sont très actifs, d'autres peu. Ils sont très actifs lorsqu'ils sont pathogènes chez le sujet sain ayant une immunité normale.

En revanche, les agents peu actifs ne deviennent en général pathogènes que chez le sujet immunodéficient. L'évolution de l'infection à VIH, avec le degré d'immunodéficience qui va de pair, détermine les agents pathogènes et les pathologies cliniques que l'on observe.

Les agents très actifs (pneumocoques, salmonelles non typhiques ou *M. tuberculosis* par ex.) entraînent une pathologie quel que soit le stade de l'infection à VIH. Les agents moins actifs (candida, *Cryptococcus neoformans*, les toxoplasmes, le cytomégalovirus, *Pneumocystis carinii* ou les mycobactéries atypiques par ex.) sont pathologiques à un stade plus avancé.

On observe de plus en plus couramment des infections disséminées aux stades avancés, lorsque l'immunodéficience devient sévère. La classification de l'OMS en stades cliniques de l'infection à VIH reprend ses caractéristiques. Les maladies dues à des agents pathogènes peu actifs et les infections disséminées caractérisent le stade 4 chez l'adulte et l'adolescent, et le stade 3 chez l'enfant. Les infections dues à des agents très actifs tendent à être plus faciles à diagnostiquer et à traiter que les autres.

L'ensemble des maladies pouvant apparaître en cas de séropositivité pour le VIH varie d'une région à l'autre. En Afrique subsaharienne, ce sont des agents pathogènes très actifs (bactériens et mycobactériens) qui prédominent, notamment les pneumocoques, les salmonelles non typhiques et le bacille tuberculeux. Le lien est très étroit avec la pauvreté et la transmission est intense dans un milieu de promiscuité et de mauvaise hygiène. La tuberculose est ainsi devenue la principale cause de décès pour les sujets infectés par le VIH et elle est responsable d'un tiers des morts dues au SIDA dans le monde (11.19).

On a aussi établi récemment le lien entre l'infection à VIH et une fréquence croissante du paludisme clinique. Dans cette région, certains agents pathogènes peu actifs sont importants (notamment cryptococcus et les toxoplasmes), mais ceux qui sont les plus importants dans les pays industrialisés, *Pneumocystis carinii* ou les mycobactéries atypiques par exemple, sont relativement rares. Bien que le tableau des maladies chez le sujet séropositif soit moins bien connu dans les autres régions, il est probable qu'il soit, dans les grands traits, similaire dans tous les pays en développement. Près de 90% des séropositifs pour le VIH vivent dans les pays en développement de l'Afrique et de l'Asie du Sud-Est. La majeure partie de la charge de morbidité dans la population infectée par le VIH est donc provoquée par un nombre limité d'agents infectieux, c'est-à-dire le bacille tuberculeux, les pneumocoques et les salmonelles non typhiques.

INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES :

Toute personne ayant des rapports sexuels non protégés court le risque de contracter plusieurs infections sexuellement transmissibles (IST). Tout sujet présentant une IST a donc un risque accru d'en avoir une autre. Le VIH se transmet habituellement par voie sexuelle. Les IST autres que le VIH sont courantes chez les sujets atteints de TB-VIH.

Lorsqu'on soigne ce type de patients, il ne faut pas oublier d'informer, de conseiller, de donner des préservatifs et de prendre en charge le ou la partenaire.

VII. Traitement de la coïnfection :



A. Curatif :

Les recommandations de l'OMS :

Ne pas associer la rifampicine avec la névirapine ou avec les antiprotéases
Risque accru de neuropathie périphérique (paresthésies...) en cas d'association de la stavudine avec l'isoniazide. Supplémentation en vitamine B6.
Surveillance rapprochée des malades du point de vu clinique et biologique (ictère, transaminases).

Il convient de commencer le traitement antirétroviral chez tous les patients tuberculeux vivant avec le VIH, quelque soit le taux de CD4 (forte recommandation, faible qualité des données).

Il faut commencer en premier lieu le traitement antituberculeux, suivi dès que possible par le traitement antirétroviral au cours des huit premières semaines de traitement (forte recommandation, qualité moyenne des données). Les patients souffrant de déficience immunitaire profonde (par exemple lorsque le taux de CD4 est inférieure à 50 ellules/mm) doivent être mis sous traitement antirétroviral dans les plus brefs délais, à savoir dans les deux premières semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux

Il convient d'utiliser l'éfavirenz comme inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse chez les patients commençant un traitement antirétroviral et sous traitement antituberculeux (forte recommandation, qualité élevée des données)

La survenue d'une tuberculose chez les patients infectés par le VIH les expose à plusieurs problèmes : interactions médicamenteuses, intolérances fréquentes, risque d'aggravation paradoxale et risque de résistance.

Le traitement antituberculeux est aussi efficace chez les patients infectés par le VIH que chez les patients indemnes de VIH. Le même protocole thérapeutique peut donc être employé. La véritable question concerne la concomitance du traitement antituberculeux avec le traitement antirétroviral

✚ Les rifamycines

(rifampicine, rifabutine) sont indispensables au traitement de la tuberculose chez un patient infecté par le VIH. Leur absence du traitement retarde la négativation des crachats, ne permet pas d'utiliser les traitements classiques de 6 à 9 mois et aggrave le pronostic Cependant, la rifampicine, très puissant inducteur enzymatique, réduit la biodisponibilité de toutes les inhibiteurs de protéase (IP) et des inhibiteurs non nucléosidiques de la

transcriptase inverse (INNTI) actuellement disponibles. La rifabutine est moins inductrice du cytochrome P450 que la rifampicine et son efficacité dans la multithérapie antituberculeuse est comparable à celle de la rifampicine.

De part son coût, sa disponibilité demeure prohibitive dans les pays du sud. Les analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse n'ont pas d'interaction pharmacocinétique avec les antituberculeux et peuvent être utilisés sans ajustement de posologie.

On ne peut pas traiter simultanément une tuberculose par la rifampicine et l'infection à VIH avec un inhibiteur de protéase (il existe néanmoins quelques données cliniques et pharmacologiques qui autorisent la prescription de la rifampicine avec l'association ritonavir / saquinavir). L'emploi de la rifabutine est possible avec certains inhibiteurs de protéase sous réserve d'une adaptation des doses : les concentrations d'inhibiteur de protéase diminuent du fait de l'effet inducteur de la rifabutine, mais la concentration de la rifabutine s'élève à cause de l'effet inhibiteur de l'IP, d'autant plus que cette dernière est boostée par le ritonavir. La posologie de la rifabutine ne doit pas dépasser 150mg/ 48h lorsqu'elle est associée à une IP boostée par le ritonavir, au risque de voir une augmentation des effets indésirables : uvéite, arthralgies, leucopénie

Avec les inhibiteurs non nucléosidiques, l'utilisation de la rifampicine est possible avec l'efavirenz en augmentant classiquement les doses de celui-ci à 800 mg/j, bien qu'une étude menée chez des patients thaïlandais de petit poids montre qu'un traitement avec une posologie d'efavirenz de 600mg / j permet d'obtenir les mêmes résultats viro-immunologiques qu'un traitement avec une posologie de 800mg/j (19).

Peu de données sont disponibles en Afrique sub-saharienne. En revanche, l'association de la névirapine avec la rifampicine n'est pas recommandée car la réduction de la biodisponibilité de la névirapine ne peut être compensée par une augmentation de posologie (contrairement à l'efavirenz) L'association rifabutine-éfavirenz serait également possible en utilisant la dose curative classique de rifabutine (450 mg/j) et sans modifier la posologie de l'éfavirenz.

Plusieurs attitudes sont possibles quant au choix des composants de chaque combinaison thérapeutique, l'utilisation d'une rifamycine étant obligatoire (en l'absence de résistance) :

✚ Utiliser une thérapie antirétrovirale avec trois analogues nucléosidiques avec le traitement antituberculeux classique à base de rifampicine, ce qui n'est pas actuellement recommandé en termes de stratégie antirétrovirale du fait du risque trop élevé d'échec virologique avec sélection de souches virales mutées, Associer au traitement antituberculeux classique (incluant la rifampicine) deux analogues nucléosidiques et l'éfavirenz en augmentant sa posologie à 800 mg/ j (et en dosant les taux sériques résiduels de ce dernier),

✚ Remplacer la rifampicine, lors de l'introduction des anti-rétroviraux, ce qui permet de prescrire un IP. Dans cette condition, il convient de réaliser des dosages plasmatiques de l'IP utilisé et de la rifabutine.

Ainsi le risque d'interactions avec les IP et INNTI obligent à adapter les posologies au cas par cas selon les variations des concentrations déjà connues et sous le contrôle des taux sériques.

Le traitement peut être différé pendant toute la durée du traitement anti-tuberculeux si le taux de LT CD4+ le permet.

- Si le traitement antirétroviral doit être introduit, il est instauré de Préférence à la fin des 8 semaines de quadrithérapie antituberculeuse, lors d'un passage à la bithérapie ;
- En cas de déficit immunitaire profond (taux de LT CD4+ < 100/ mm³, voire 200/ mm³ pour l'OMS), ou de tuberculose extra pulmonaire (pour l'OMS).

Le traitement antirétroviral doit être introduit plus précocement (dès la deuxième semaine du traitement antituberculeux) afin de diminuer la mortalité précoce, mais au prix d'un risque plus élevé de (SRI).

○ Quelques interactions médicamenteuses :

1. *Rifampicine et névirapine :*

La clairance de la névirapine varie en fonction du sexe, de la présence d'une coïnfection par l'hépatite B et de la zone géographique (par exemple les patients originaires de l'Amérique du Sud et des pays occidentaux ont une clairance plus élevée de la névirapine que ceux de Thaïlande ou d'Afrique du Sud). De plus, la biodisponibilité de la névirapine diminue de 20 à 55 % en cas d'administration concomitante de rifampicine. La posologie standard de névirapine (200 mg deux fois par jour) pourrait être augmentée pour contrer la diminution des concentrations plasmatiques due à l'administration concomitante de rifampicine.

En raison des craintes concernant une toxicité hépatique symptomatique et un exanthème sérieux, la névirapine n'est pas recommandée pour les patientes naïves de tout traitement ARV avec une numération des CD4 supérieure à 250 /mm³ ou chez les hommes ayant une numération des CD4 supérieure à 400/mm³.

2. *Rifampicine et efavirenz :*

La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques d'efavirenz de 20 à 25 % (baisse qui pourrait entraîner un échec virologique. Des études sur des patients vivant avec le VIH ont établi qu'une augmentation de la posologie d'efavirenz de 600 mg à 800 mg pourrait compenser cette baisse.

3. *Rifampicine et inhibiteurs de la protéase :*

Lorsqu'on administre de la rifampicine avec des inhibiteurs de la protéase sans dose de renforcement de ritonavir, on observe des baisses de concentration des inhibiteurs de la protéase allant jusqu'à 90 %. Les études pharmacocinétiques sur le saquinavir, le lopinavir et l'atazanavir – tous renforcés par le ritonavir et administrés avec la rifampicine – ont révélé des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la protéase très variables et le plus souvent infrathérapeutiques. Ces études, pour la plupart menées chez des volontaires en bonne santé, ont établi également une incidence élevée des réactions indésirables sévères, amenant à interrompre l'administration du médicament prescrit en même temps que la rifampicine.

4. Associations de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

Les schémas thérapeutiques associant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (appelés en anglais « *triple nukes* ») pour le traitement de première intention du VIH permettent d'éviter les interactions entre

les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et la rifampicine.

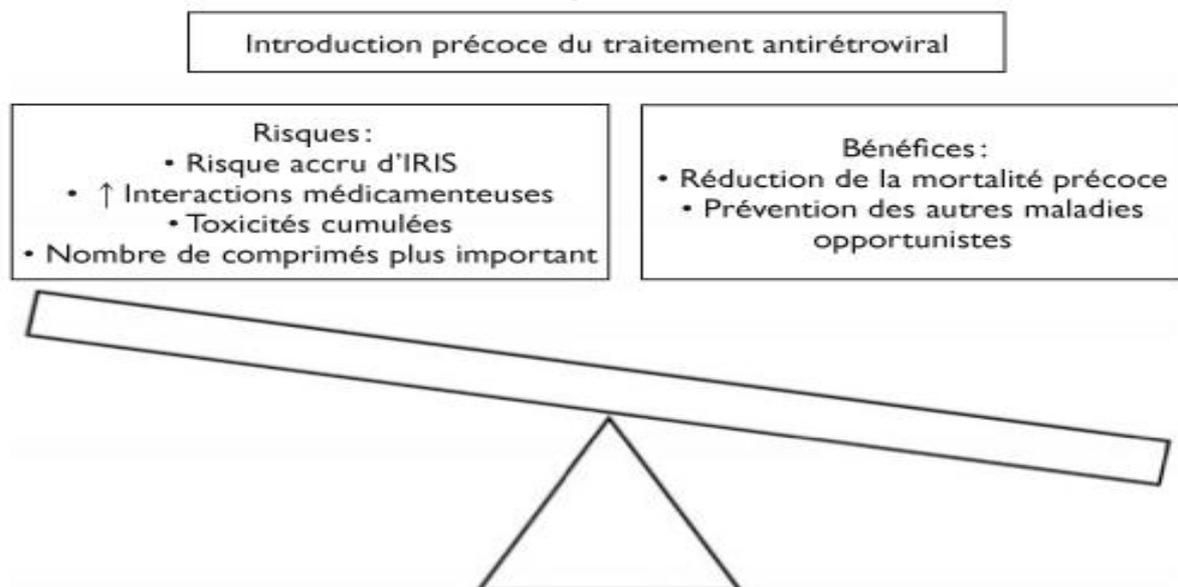
Une étude d'observation a porté sur la triple association d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, zidovudine et lamivudine chez des patients tuberculeux infectés par le VIH et a signalé le succès virologique du traitement (copies d'ARN du VIH <50/ ml) pour 76 % des patients à 24 semaines. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée.

○ **Moment optimal pour commencer une thérapie ARV chez les patients tuberculeux infectés par le VIH :**

Le traitement antituberculeux doit être initié en premier, suivi par les ARV dès que possible 2 à 4 semaines suivant l'initiation du traitement antituberculeux. Compte tenu des réactions d'intolérance et des réactions paradoxales en rapport avec la restauration immunitaire (exacerbation des signes cliniques et radiologiques) et ce afin de les minimiser.

Lors du diagnostic d'une coïnfection VIH/TB, le traitement antituberculeux doit être débuté dans les plus brefs délais. Le meilleur moment pour introduire le traitement antirétroviral est resté longtemps débattu. Les recommandations antérieures repoussaient l'introduction des antirétroviraux jusqu'à la complétude de la thérapie antituberculeuse (traitement séquentiel). Le rationnel était de favoriser l'adhérence thérapeutique (diminution du nombre de comprimés par jour), et de limiter à la fois les interactions et les effets secondaires médicamenteux et la survenue du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. A l'inverse, l'introduction précoce de la trithérapie ferait baisser la mortalité en diminuant la morbidité et la mortalité liées au sida .

Figure 6 :



La balance penche en faveur de l'introduction dès la 2^e semaine et avant la 8^e semaine du début du traitement antituberculeux.

Les recommandations de l'OMS ont été revues à la lumière de ces nouvelles évidences en 2010, et proposent de débiter une thérapie antirétrovirale chez tous les patients VIH+ avec une TB active quel que soit leur nombre de CD4+, bien que les données soient limitées pour ceux qui présentent un taux $> 350 \text{ mm}^3$. La trithérapie devrait être introduite dès que possible, idéalement dans les deux semaines, et au plus tard dans les huit semaines après le début du traitement antituberculeux.

Des données préliminaires de l'étude CAMELIA, effectuée au Cambodge, ont ensuite affiné ces résultats et ont démontré que l'introduction de la trithérapie, dans les deux semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux, s'associe à une réduction du risque relatif de décès de 33% par rapport à une introduction dans les huit semaines du diagnostic de tuberculose, dans une population extrêmement immun supprimée (médiane des lymphocytes CD4 : $25/\text{mm}^3$) (19.07).

Pour les patients avec une tuberculose touchant le système nerveux central, l'introduction différée de la trithérapie est toutefois à considérer. En effet, le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire met ces patients particulièrement à risque, par la localisation de leur infection : on craint en particulier la survenue de tuberculomes avec effet de masse et symptômes neurologiques. Dans une étude randomisée et contrôlée récente réalisée au Vietnam, qui a inclus 253 patients très immunosupprimés (taux moyen de CD4 : $41/\text{mm}^3$) avec méningite tuberculeuse, sous dexaméthasone, les auteurs n'ont pas trouvé de différence de mortalité, que la trithérapie soit introduite dans les deux semaines qui suivent le début des antituberculeux ou après deux mois. Les effets secondaires de grade IV étaient cependant plus fréquents dans le groupe traité précocement (19.07).

- **Les effets secondaires du traitement :**

- ✓ **Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire :**

La tuberculose associée au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (tuberculose-IRIS) est une complication connue de la thérapie ARV. On s'accorde de plus en plus à reconnaître deux formes à ce syndrome.

Le syndrome paradoxal : se développe chez des patients sous traitement antituberculeux qui commencent une thérapie ARV et chez lesquels on observe une dégradation de l'état clinique à médiation immunitaire.

Le syndrome « démasquant » une tuberculose : apparaît chez une proportion plus réduite de patients qui ne sont pas sous traitement antituberculeux. Ceux-ci commencent une thérapie ARV et développent alors une tuberculose associée à ce traitement avec des symptômes inflammatoires au cours des premiers mois.

- **Definition**

Manifestations attribuées à la reconstitution de la réponse immune excessive dirigée contre des antigènes infectieux ou non infectieux après introduction ART

- **plusieurs présentations au cours VIH:**

- aggravation paradoxale d'une infection préalablement traitée
 - infection latente démasquée (unmasking) par ART
 - maladies auto-immunes ou inflammatoires

- **critères de diagnostiques :**

- ❖ Traitement antirétroviral efficace
- ❖ baisse de la charge virale > 1 log
- ❖ +/-augmentation des lymphocytes CD4
- ❖ 2 Manifestations cliniques inflammatoires et atypiques

Manifestations cliniques non expliquées par :

- infection nouvellement acquise
- effet secondaire des traitements
- résistance, inobservance ou une autre cause

- **Manifestations cliniques:**

- ❖ Fièvre: 88%
- ❖ Apparition ou aggravation adénopathies : 65%
- ❖ Atteinte pulmonaire (milliaire, pleurésie, compression bronche):23%
- ❖ Atteinte digestive (abcès rate, foie, ascite, iléite, pancréatite) :21%
- ❖ Atteinte musculo-squelettique (abcès psoas, arthrite) :18%
- ❖ Tuberculome intracranien: 6%
- ❖ *IRIS graves* :tuberculomes intra-cranien, rupture splénique, détresse respiratoire, maladie thrombo-embolique, insuffisance rénale aiguë, pancréatite, péricardite, adénopathies compressives

- **Traitement IRIS-TB :**

- ❖ Ne pas arrêter ART
- ❖ Poursuite (ou initiation) traitements anti infectieux
- ❖ Selon la gravité des symptômes :
 - AINS.
 - Corticothérapie courte : (prednisone 0.5-2 mg/kg/j 2 .

PREVENTION



IX. la prévention :

i) prévention contre VIH :

Au niveau individuel, on peut réduire le risque d'infection à VIH en limitant l'exposition aux facteurs de risque. Les principales méthodes de prévention, souvent appliquées en associant plusieurs d'entre elles, sont les suivantes:

1. Utilisation du préservatif masculin ou féminin

L'usage correct et régulier des préservatifs masculins ou féminins pendant la pénétration vaginale ou anale protège de la propagation des infections sexuellement transmissibles, parmi lesquelles le VIH. D'après les données connues, les préservatifs masculins en latex ont une efficacité protectrice d'au moins 85% contre la transmission sexuelle du VIH et d'autres infections sexuellement transmissibles (IST).

2. Service de dépistage du VIH et des IST

Le dépistage du VIH et des autres IST est fortement conseillé à tous ceux qui sont exposés à n'importe lequel des facteurs de risque, de façon à ce qu'ils connaissent leur état infectieux et accèdent sans retard aux services de prévention et de traitement.

L'OMS préconise aussi de proposer le dépistage aux partenaires ou aux couples.

La tuberculose est la maladie présentée le plus couramment par les sujets porteurs du VIH. Elle est mortelle si elle n'est pas détectée ou traitée et c'est la principale cause de mortalité chez les personnes séropositives ; elle est responsable d'environ un décès sur quatre associés au VIH.

La détection précoce de la tuberculose et un lien rapide entre le traitement antituberculeux et antirétroviral permettent d'éviter ces morts.

On conseille donc fortement aux services de dépistage du VIH d'intégrer le dépistage de la tuberculose et de mettre d'urgence sous traitement antirétroviral toutes les personnes pour lesquelles on a diagnostiqué le VIH et une tuberculose évolutive.

4. Circoncision médicale volontaire de l'homme :

La circoncision, lorsqu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions médicales par des professionnels de santé bien entraînés, réduit le risque de transmission hétérosexuelle du VIH chez l'homme d'environ 60%. C'est une intervention essentielle en situation d'épidémie généralisée, avec une forte prévalence du VIH et une faible proportion d'hommes circoncis.

5. Prévention basée sur les antirétroviraux (ARV) :

5.1 Le traitement antirétroviral en tant que moyen de prévention

En 2011, un essai a confirmé que si une personne séropositive respecte un schéma thérapeutique antirétroviral efficace, le risque de transmission du virus au partenaire sexuel indemne peut être réduit de 96%. La recommandation de l'OMS de démarrer le traitement antirétroviral pour toutes les personnes porteuses du VIH contribuera à une baisse significative de la transmission du virus.

5.2 Prophylaxie pré-exposition (PrEP) pour le partenaire séronégatif :

La PrEP du VIH par voie orale consiste pour les personnes séronégatives à prendre quotidiennement des ARV pour bloquer l'acquisition du VIH.

Plus de 10 études contrôlées randomisées ont démontré l'efficacité de la PrEP pour réduire la transmission du VIH dans un certain nombre de populations, dont les couples hétérosexuels sérodiscordants (un partenaire est infecté et l'autre pas), les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les femmes transgenres, les couples hétérosexuels à haut risque et les personnes qui s'injectent des drogues.

En septembre 2015, l'OMS a publié des lignes directrices sur le moment indiqué pour démarrer un traitement antirétroviral et sur la prophylaxie préexposition du VIH, *Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV*, préconisant la PrEP comme option de prévention pour les personnes exposées à un risque important d'infection par le VIH, dans le cadre d'une association d'approches préventives (01.02).

5.3 Prophylaxie post-exposition (PPE)

La prophylaxie post-exposition (PPE) consiste à prendre des ARV dans les 72 heures suivant une exposition au VIH pour prévenir l'infection. La PPE comporte le conseil, les premiers soins, le dépistage du VIH et l'administration d'un traitement ARV pendant 28 jours avec suivi médical. Dans son nouveau supplément publié en décembre 2014, l'OMS recommande la PPE en cas d'exposition sur le lieu de travail ou dans d'autres circonstances, tant pour les adultes que pour les enfants.

Ces nouvelles recommandations proposent des schémas thérapeutiques plus simples basés sur des ARV déjà utilisés à des fins thérapeutiques.

La mise en œuvre de ces nouvelles lignes directrices facilitera les prescriptions, améliorera l'observance et fera augmenter les taux d'achèvement de la PPE destinée à prévenir l'infection à VIH chez les personnes ayant été exposées au virus accidentellement, par exemple dans le cas d'agents de santé, ou bien lors d'un rapport sexuel non protégé ou d'une agression sexuelle.

6. Réduction des risques pour les consommateurs de drogues injectables :

Les consommateurs de drogues par injection peuvent prendre des précautions pour ne pas contracter le VIH en utilisant à chaque injection du matériel stérile, notamment les aiguilles et les seringues. Un ensemble complet de mesures de prévention et de traitement du VIH comprend:

- des programmes sur les aiguilles et les seringues;
- le traitement de substitution des opioïdes pour ceux qui sont dépendants de ces produits et les autres traitements de la dépendance, fondés sur des faits probants;
- le conseil et le dépistage du VIH;
- le traitement du VIH et les soins;
- l'accès aux préservatifs.
- la prise en charge des IST, de la tuberculose et de l'hépatite virale.

7. Élimination de la transmission mère-enfant (ETME) :

On appelle transmission verticale ou transmission mère-enfant (TME) la transmission du VIH par une mère séropositive à son enfant au cours de la grossesse, du travail, de l'accouchement ou de l'allaitement.

En l'absence de toute intervention lors de ces circonstances, les taux de transmission se situent entre 15 et 45%. On peut prévenir totalement la TME si on donne à la mère comme à l'enfant le traitement ARV ou une prophylaxie antirétrovirale à tous les stades où l'infection peut se produire.

L'OMS recommande plusieurs options pour la prévention de la TME (PTME), avec notamment l'administration des antirétroviraux aux mères et aux nourrissons, pendant la grossesse, à l'accouchement et pendant la période post-natale.

On peut aussi proposer le traitement à vie pour les femmes enceintes séropositives, quelle que soit la numération des CD4.

En 2015, 77% [69%-86%] des femmes enceintes vivant avec le VIH dans les pays à revenu faible ou intermédiaire – nombre estimé à 1,4 [1,3-1,6] million – ont bénéficié d'antirétroviraux efficaces pour éviter la transmission du virus à leurs bébés (01.02).

ii) Prévention de la tuberculose :

- ❖ **La vaccination par le BCG :** Elle est obligatoire dès la naissance. La protection apportée contre la tuberculose est 50% pendant 10 ans mais elle est de 80% pour les formes graves neuro-méningé.
- ❖ **Chimio prophylaxie :**
 - ✓ **I aire** : elle est proposée pour aux sujets fragiles non vaccinés par le BCG qui sont en Contact avec un tuberculeux bacillifère (nourrisson, jeune enfant; immunodéprimé). Elle fait appel à l'INH (H) pendant 6 mois à la dose de 5 mg/Kg/j.
 - ✓ **II aire** c'est le trt de la primo-infection tuberculeuse latente ou patente nécessitant trt Anti tuberculeux complet. Sujet VIH + avec IDR \geq 10 mm doit être traité par l'association RH pendant 2 mois.
- ❖ **Autres mesures**
 - Il s'agit de la déclaration obligatoire de la Tuberculose.
 - Isolement des sujets bacillifères.
 - Recherche systématique de sujets contacts: un interrogatoire poussé
 - Tout sujet contact doit être vu avec IDR et Rx.
 - Amélioration des conditions sociales (logements) des sujets défavorisés

iii) Prévention de la tuberculose chez les patients vivant avec le VIH :

Le VIH renforçant l'épidémie de TB, les programmes de lutte contre ces deux maladies ont des préoccupations communes. La prévention du VIH devrait être une priorité de la lutte antituberculeuse, de même que les soins et la prévention de la TB devraient être une préoccupation majeure des programmes de lutte contre le VIH/SIDA. Jusqu'à une époque récente, les efforts pour endiguer la TB chez les sujets infectés par le VIH ont porté principalement sur l'application de la stratégie DOTS. En identifiant et en guérissant les cas contagieux de TB, elle vise à interrompre la transmission de l'infection à

M. tuberculosis. L'élargissement du champ d'application de la nouvelle méthode de lutte antituberculeuse dans les populations connaissant une forte prévalence du VIH fait appel à des interventions contre la TB mais aussi contre le VIH (donc indirectement aussi contre la TB). Les premières comprennent l'intensification du dépistage des cas, du traitement et des traitements préventifs. Les secondes, contre le VIH (et donc indirectement aussi contre la TB), incluent la promotion des préservatifs, le traitement ou la prophylaxie des IST et la thérapie antirétrovirale. Jusqu'à présent, les programmes de lutte contre la TB et contre le VIH/SIDA ont travaillé chacun de leur côté. Mais il leur faut désormais collaborer dans les domaines d'intérêt commun pour soutenir les prestataires généralistes des soins de santé. Le système intégré de soins du VIH/SIDA et de la TB utilise les services de santé à sa disposition pour garantir aux malades TB-VIH la continuité des soins.

iv. Chez les enfants Co infectés

Pour diminuer l'impact de la coïnfection tuberculeuse chez les enfants infectés par le VIH, les réponses nécessaires sont connues. Il s'agit bien sûr en premier lieu de prévenir l'infection par le VIH chez l'enfant, en optimisant la prévention de la transmission mère enfant du VIH. Il est par ailleurs indispensable de faciliter l'accès au dépistage VIH pour tous les enfants suspects de tuberculose, ainsi que l'accès au traitement antirétroviral pour tous les patients avec coïnfection tuberculose/VIH. Lorsque l'infection par le VIH est connue, le dépistage précoce d'une tuberculose active doit être réalisé. On a constaté que le traitement préventif à l'isoniazide était sûr mais inefficace pour éviter la tuberculose ou la mort chez les nourrissons infectés par le VIH ou exposés au VIH mais non infectés, sans antécédents d'exposition à la tuberculose ou de maladie tuberculeuse. Dans les régions d'endémie de la tuberculose, la plupart des nourrissons nés de mères vivant avec le VIH continuent d'être vaccinés par le BCG.

MATERIEL ET METHODES

❖ Type d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective

❖ Lieu de l'étude :

Nous avons recruté notre population d'étude entre 1994 jusqu'à décembre 2016. Notre étude s'est déroulée au niveau du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen.

Les personnels du service :

- Le médecin chef de service : Pr BENABDELLAH
- Pr BENCHOUK, Maître de Conférences A
- 03 maitres assistants
- 09 résidents
- Un médecin généraliste
- L'équipe de pharmacie
- Les infirmiers
- Les psychologues
- Les agents administratifs

Le service des maladies infectieuses du CHU Tlemcen, se situe dans l'enceinte de l'hôpital et comporte trois unités :

- ✚ Unité d'hospitalisation.
- ✚ Unité de consultation.
- ✚ Unité de soins intensifs.

Le service des maladies infectieuses comporte les structures suivantes:

- ✚ 01 bureau pour la surveillante médicale, un secrétariat médical.
- ✚ 05 bureaux pour médecins.
- ✚ 01 salle de conférences.
- ✚ 01 salle de soins.
- ✚ 01 salle d'office.
- ✚ 01 pharmacie.
- ✚ 01 chambre de garde pour les résidents.
- ✚ 01 chambre de consultations.
- ✚ L'unité d'hospitalisation comporte :

De part et d'autre de l'entrée du service, deux ailes ; l'une, côté femmes avec une capacité d'accueil de 14 lits et l'autre, côté hommes avec 14 lits aussi.

❖ Population d'étude :

Concerne les patients hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses

❖ Etude épidémiologique:

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, dont le but est d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de la coinfection tuberculose/VIH, réalisée sur des

dossiers des patients hospitalisés dans le service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen, sur une période de 22 ans, allant de 1994 à 2016.

❖ **L'objectif :**

Etudier les aspects épidémiologique, clinique et biologique des patients Co-infectés par le VIH / tuberculose au niveau du CHU Tlemcen

❖ **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence de la coinfection tuberculose VIH
- Décrire les aspects cliniques,
- Déterminer le devenir des patients Co-infectés.

❖ **Matériels et méthodes :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients hospitalisés au niveau du service des maladies infectieuses CHU Tlemcen, durant la période 1994 à 2016.

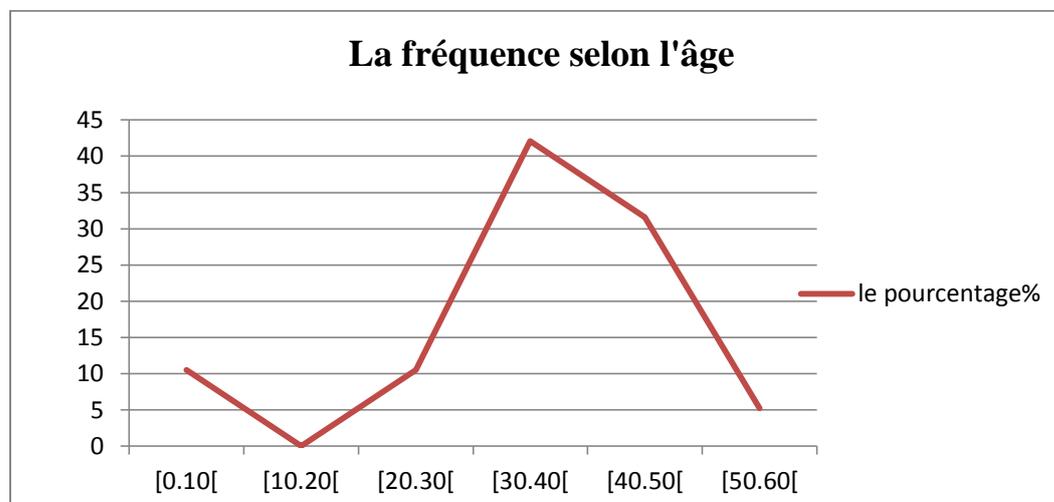
➤ **Paramètres étudiés:**

- Age
- Sexe
- Région géographique
- La profession
- Le statut matrimonial
- le mode de contamination de VIH
- la présence d'IDRT
- la présence du BCG
- Le stade du sida
- Les signes biologiques :
 - VS
 - taux de lymphocytes
 - taux de plaquettes
 - présence d'anémie
- Les signes radiologiques :
 - selon les téléthorax
 - selon tomodensitométrie
- La localisation de la tuberculose
 - localisation des adénopathies
- La charge virale
- La distribution des infections opportunistes
- Selon le traitement et le résultat des anti-tuberculeux
- Selon le traitement et le résultat des anti- rétroviraux
- L'évolution de la maladie
- Les effets secondaires.

RESULTATS

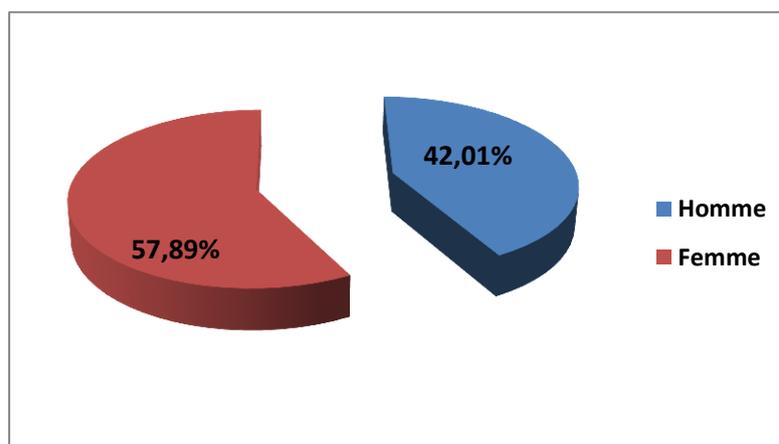
Durant la période d'étude, on a colligé 19 cas de Co infection tuberculose/ VIH.

➤ **Répartition des cas selon l'âge:**



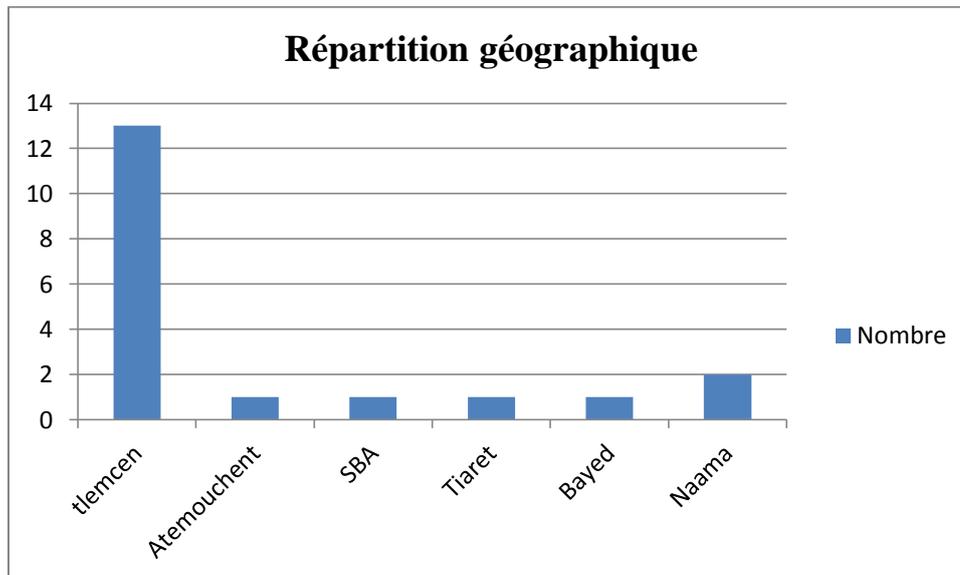
L'âge moyen de notre population est de 40 ans soit 73.67%

➤ **Répartition des cas selon le sexe:**



On remarque une nette prédominance féminine avec 57.89% soit un sexe ratio de 0.72.

➤ **Répartition géographique:**



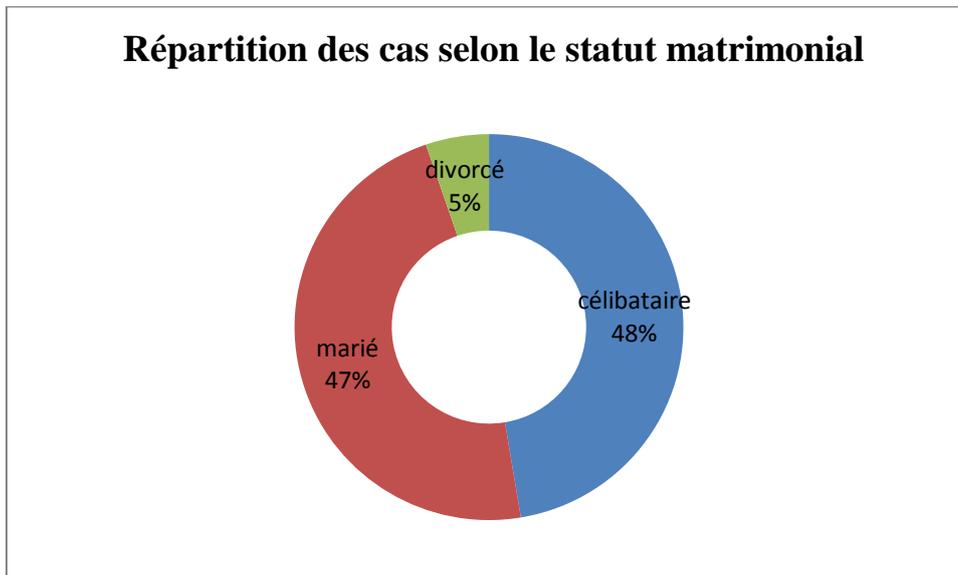
On constate que la ville de Tlemcen est la plus touchée, puis les régions de Naama en 2^{ème} position.

➤ **Répartition des cas selon la profession :**

profession	Avec profession	Sans profession	non mentionnée
Nombre	2	7	10
pourcentage	10,52	36,84	52,63

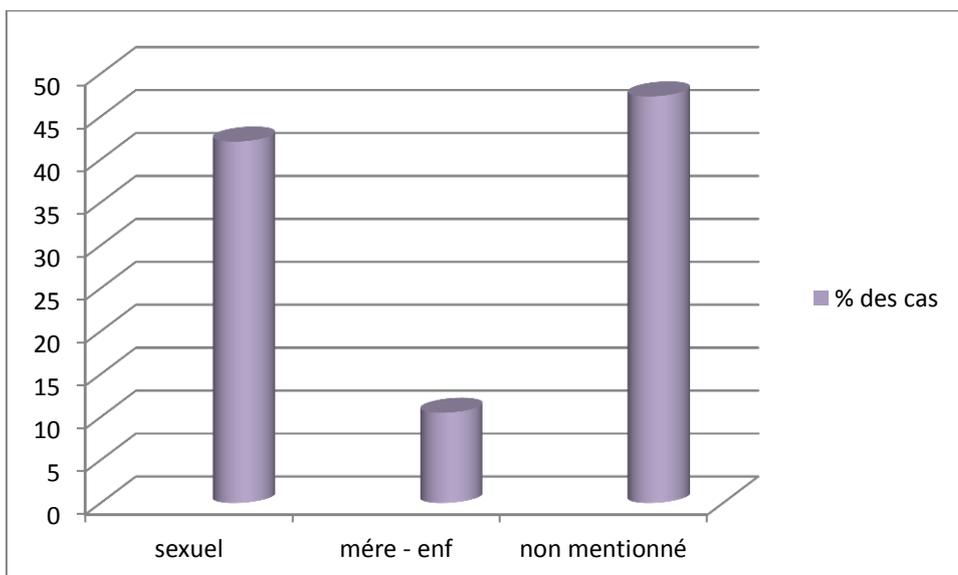
36.84% de patients sont sans professions et 52.63% n'ont pas été mentionnés

➤ **Répartition des cas selon le statut matrimonial :**



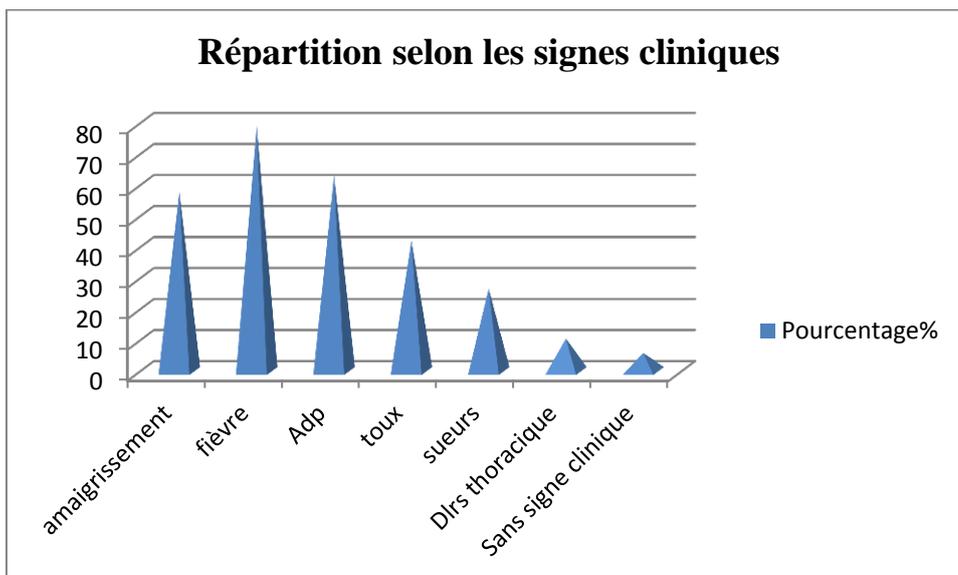
Les mariés étaient majoritaires avec 47,36%.

➤ **Répartition selon le mode de contamination du VIH :**



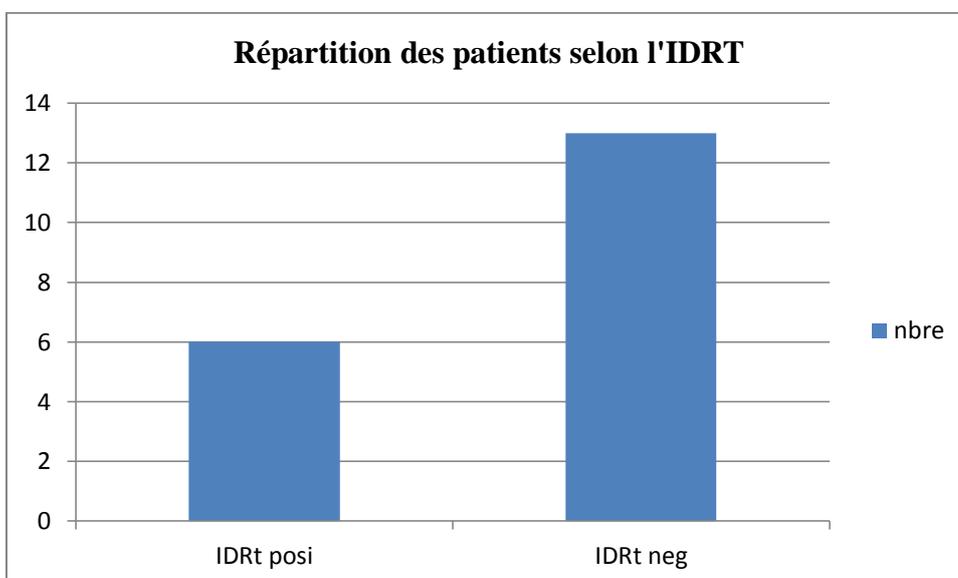
Le mode de contamination le plus répandu est le mode sexuel avec 42.1%

➤ **Répartition des cas selon les signes cliniques:**



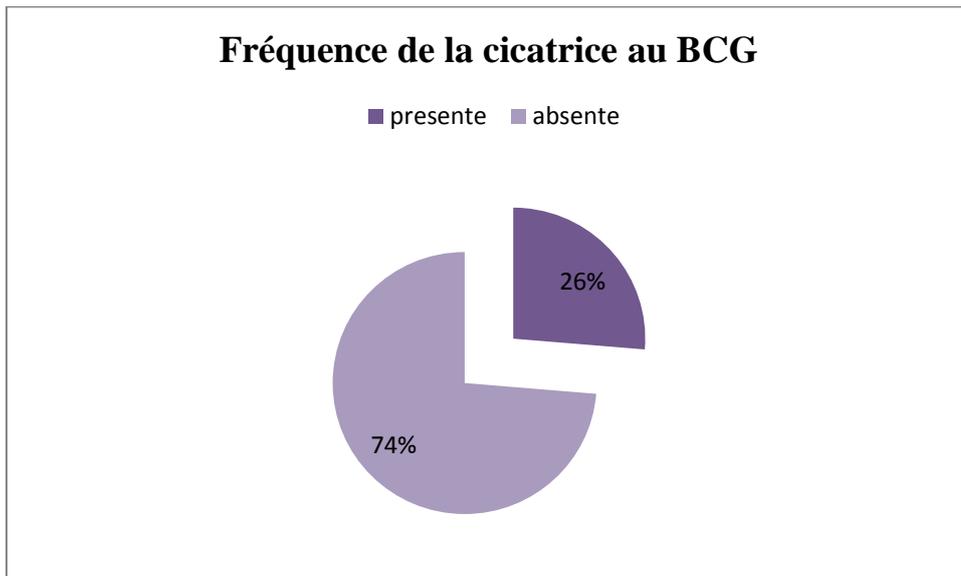
On note que la fièvre est presque toujours présente, les adénopathies et l'amaigrissement viennent en 2ème position.

➤ **Répartition des patients selon l'IDRT :**



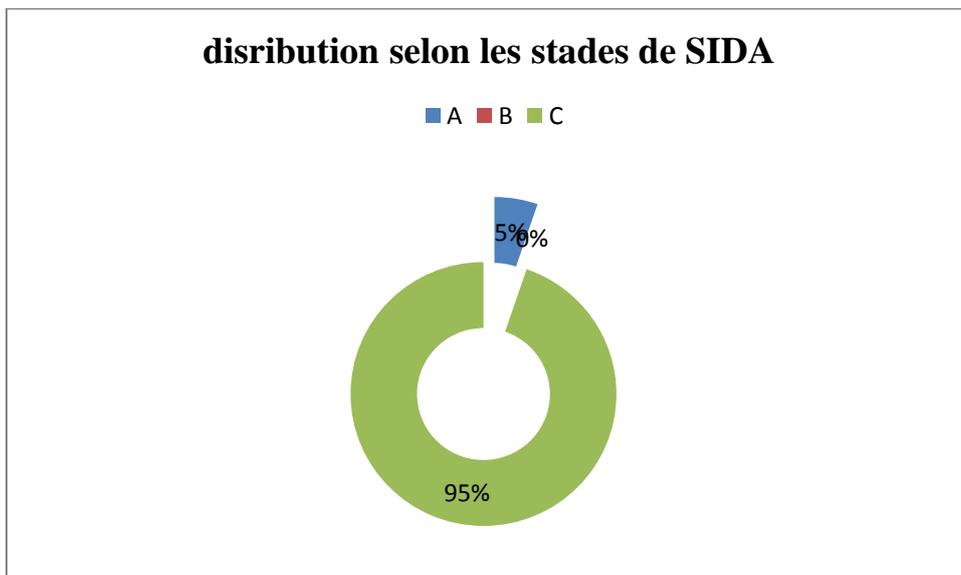
La majorité des patients ont une IDR négatif avec un pourcentage de 61.2%

➤ **Selon la présence de la cicatrice au BCG :**



La cicatrice de BCG est présente chez la majorité des patients, 74%

➤ **Répartition des cas selon les stades du VIH :**



Le stade C de la classification OMS est le plus fréquent, avec 94.73%

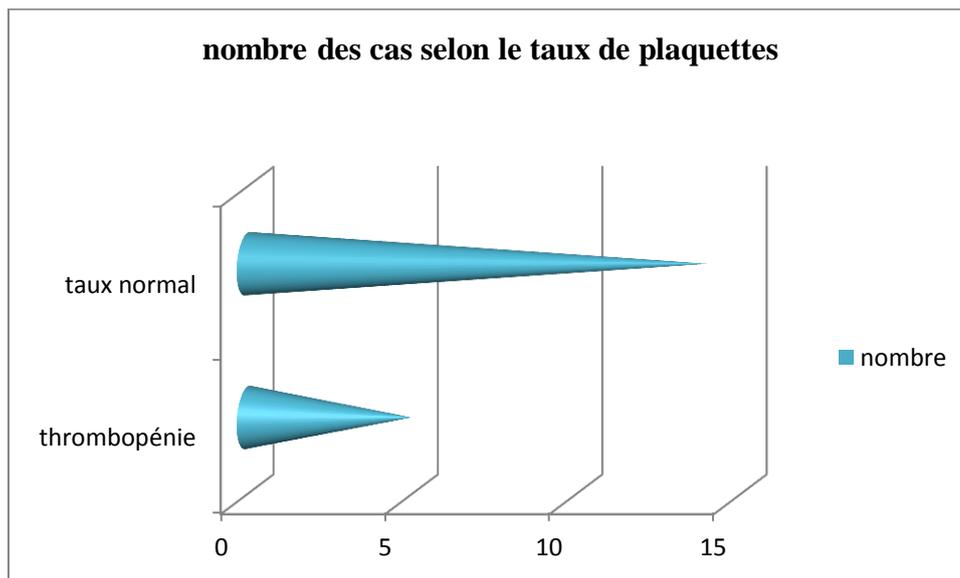
➤ **Répartition des cas selon les signes biologiques :**

1-selon VS :

vs	[0.10[[10.20[[20.30[[30.40[[40.50[[50.60[[60.70[[70.80[[80.90[[90.100[[100.110[
nbre	0	1	1	1	0	4	3	3	2	2	2
%	0	5,26	5,26	5,26	0	21,05	15,78	15,78	10,52	10,52	10,52

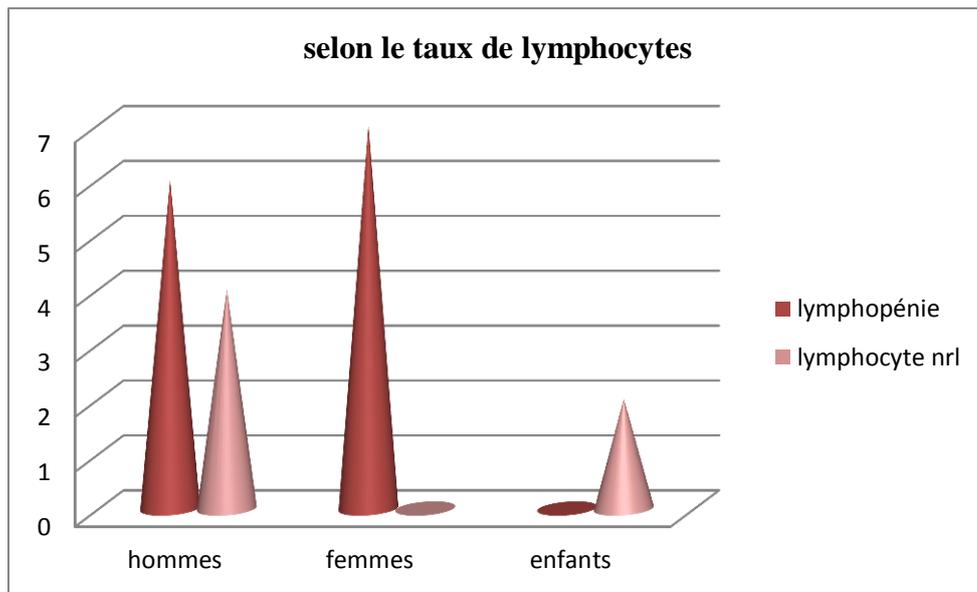
On a remarqué qu'il y a 10,52 % de patients qui présentent une vs de 03 chiffres .

2-selon le taux de plaquettes :



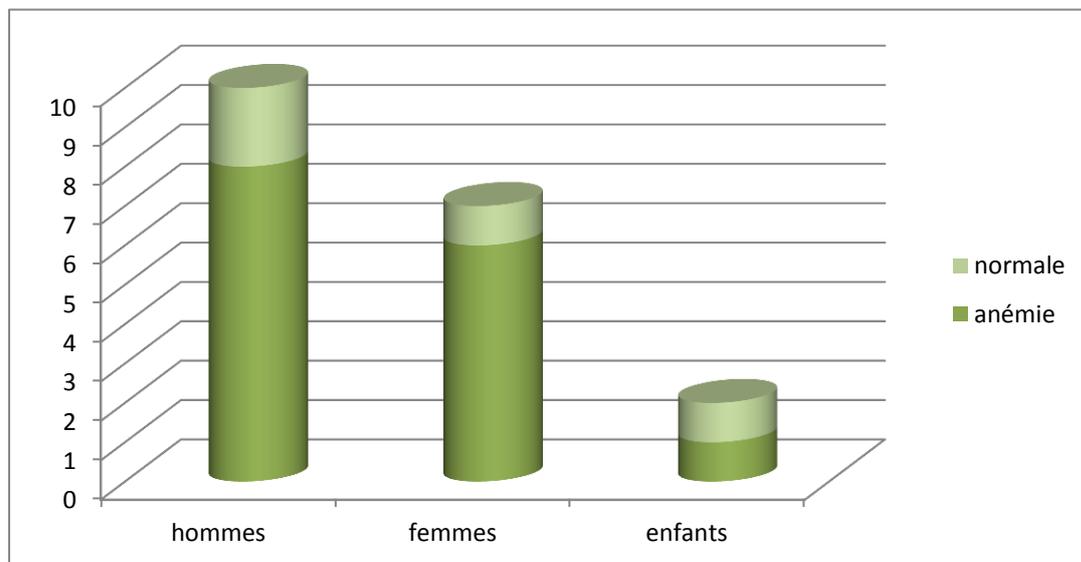
73.68% des patients ont un taux normal de plaquettes et 26.31% présentent une thrombopénie.

3-Selon le taux de lymphocytes



La lymphopénie a été trouvée chez 68.42% des patients dont la plupart sont de sexe féminin

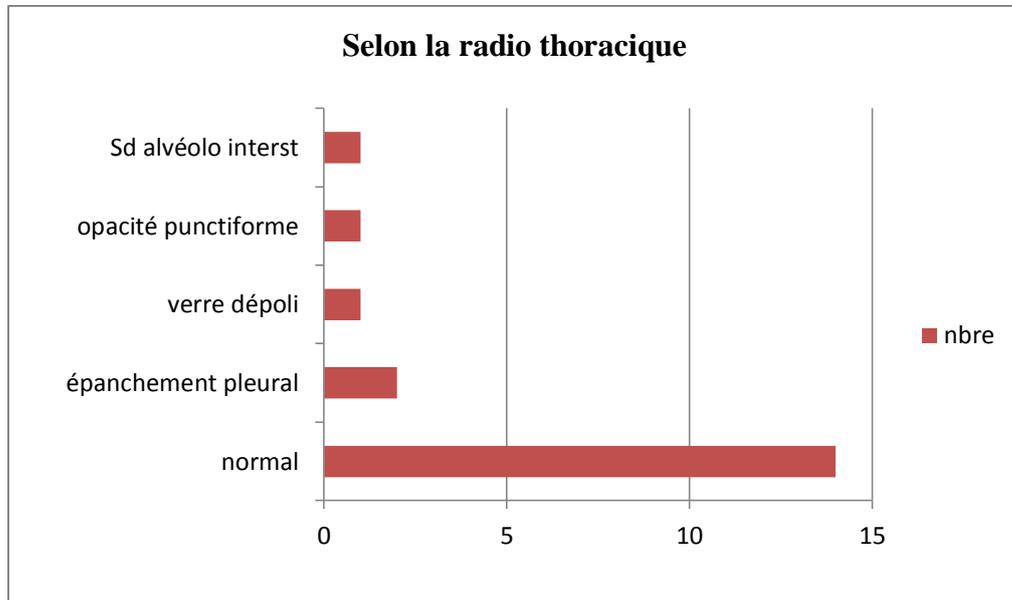
4-selon la présence d'anémie :



On remarque que 78.94% des patients présentent une anémie

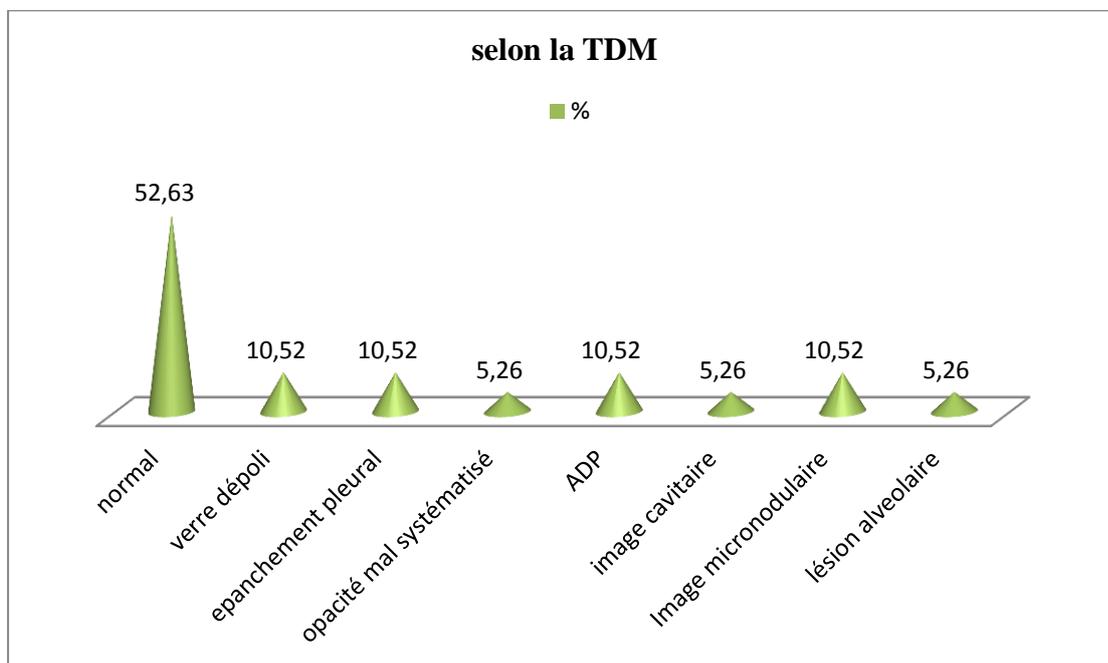
➤ **Les signes radiologiques :**

1-Selon la radio thoracique :



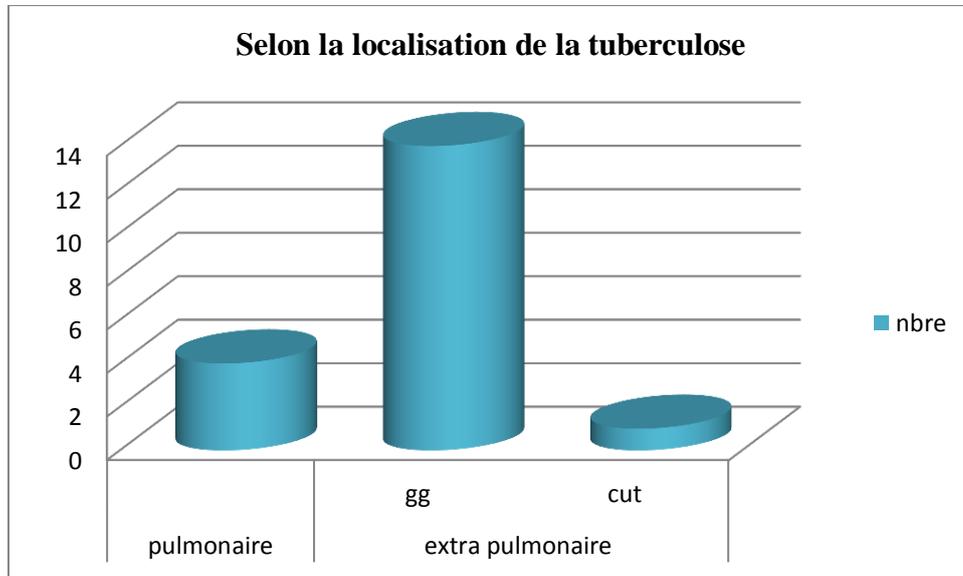
73.68% des radios thoraciques sont revenus normaux

2-Selon tomодensitométrie



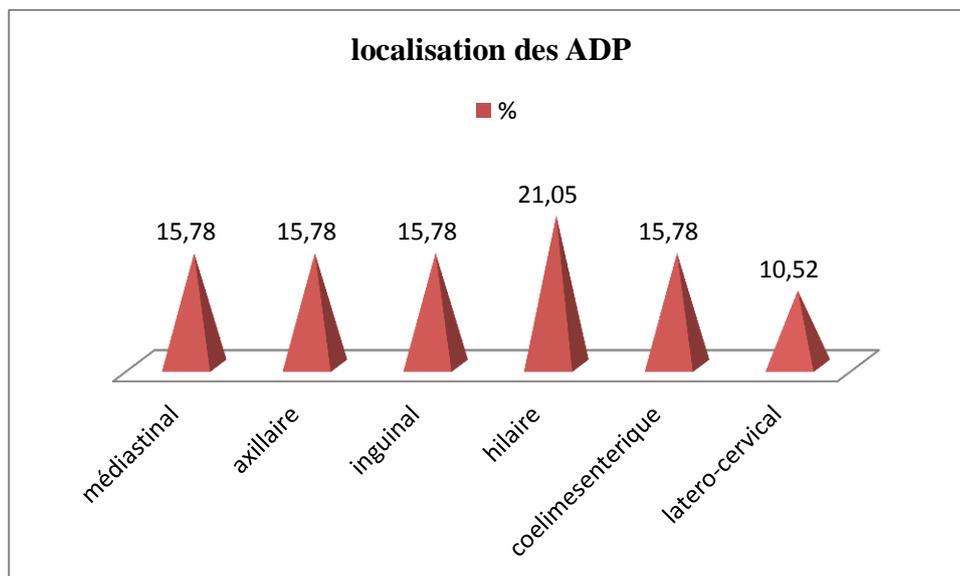
Les images scanographiques normaux sont les plus fréquentes avec un pourcentage de 52.63%.

3-La localisation de la tuberculose :



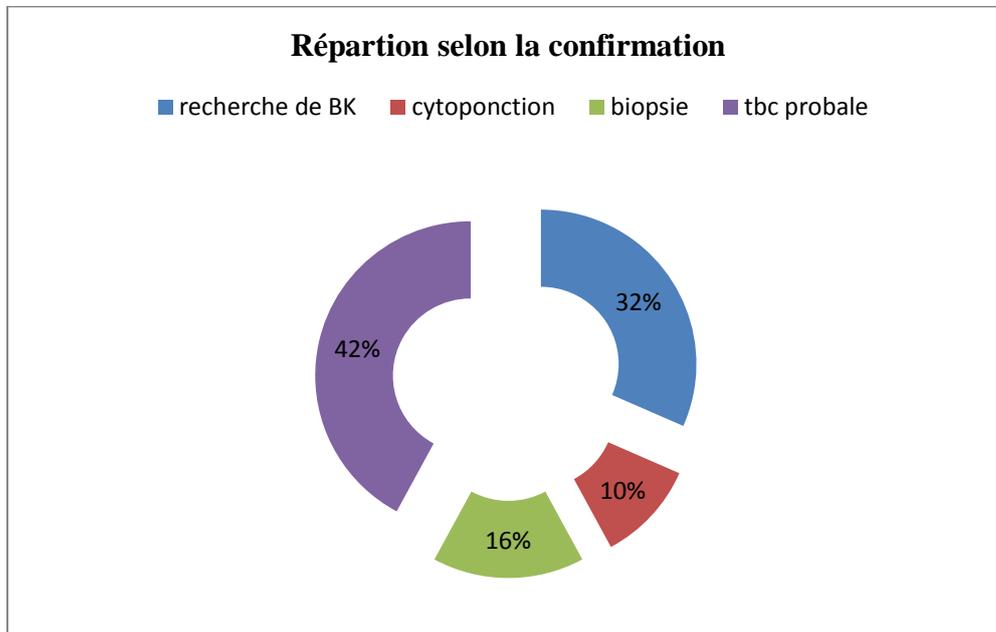
La tuberculose ganglionnaire est la plus fréquente soit 73.68%

➤ Localisation des adénopathies :



On a constaté que la localisation hilare est la plus fréquente (21.05%)

➤ **selon les examens de confirmation complémentaires :**



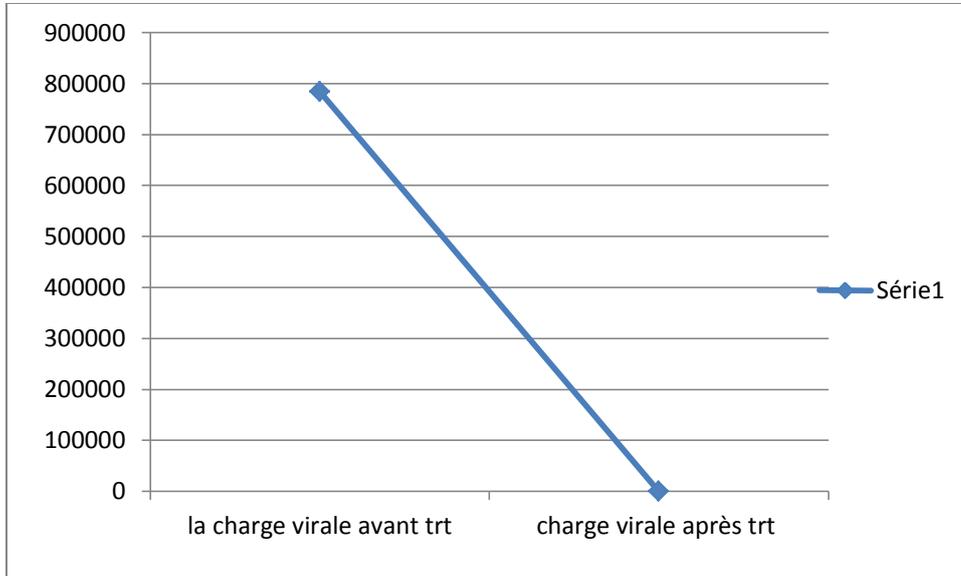
La recherche de BK est revenue négatif dans 21.05% des cas

➤ **La charge virale:**

charge virale	faite	non faite
nbre	10	9
%	52,631	47,386

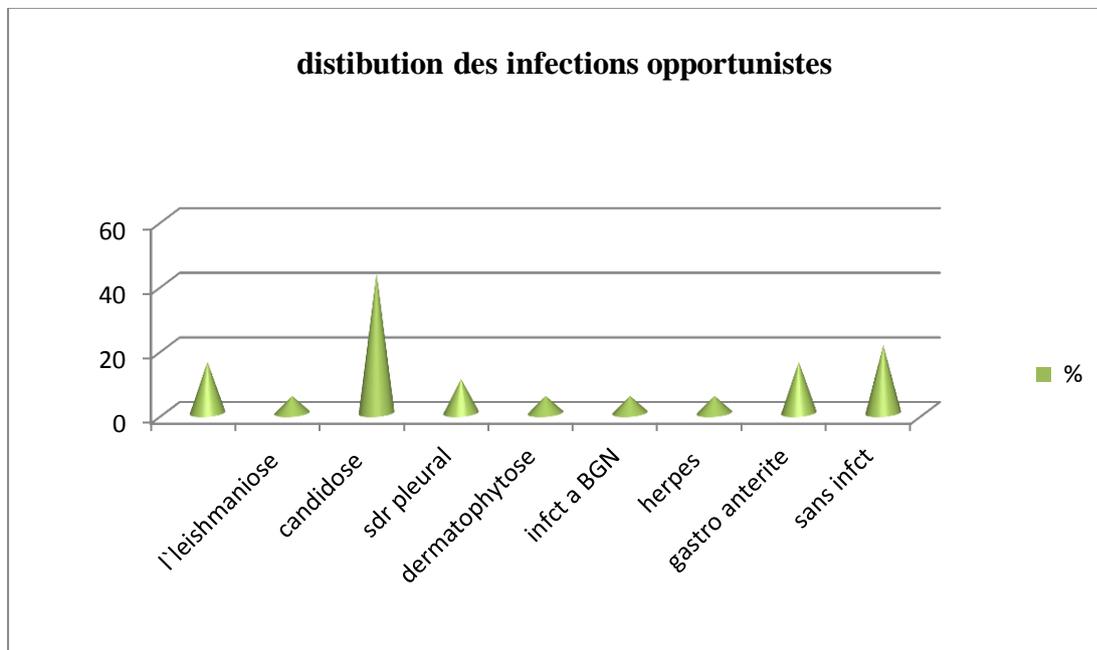
La charge virale a été faite chez 52.63% des patients

- La charge virale moyenne après traitement :



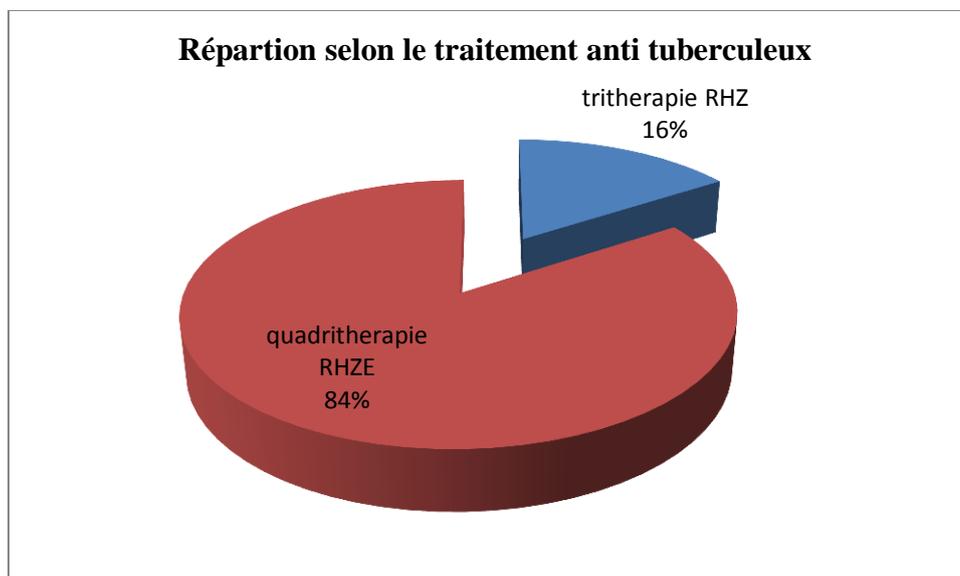
On Remarque une diminution de la charge virale après traitement

➤ **Les infections opportunistes**



La candidose est la plus fréquente chez 43% des patients.

➤ **Le traitement anti tuberculeux :**



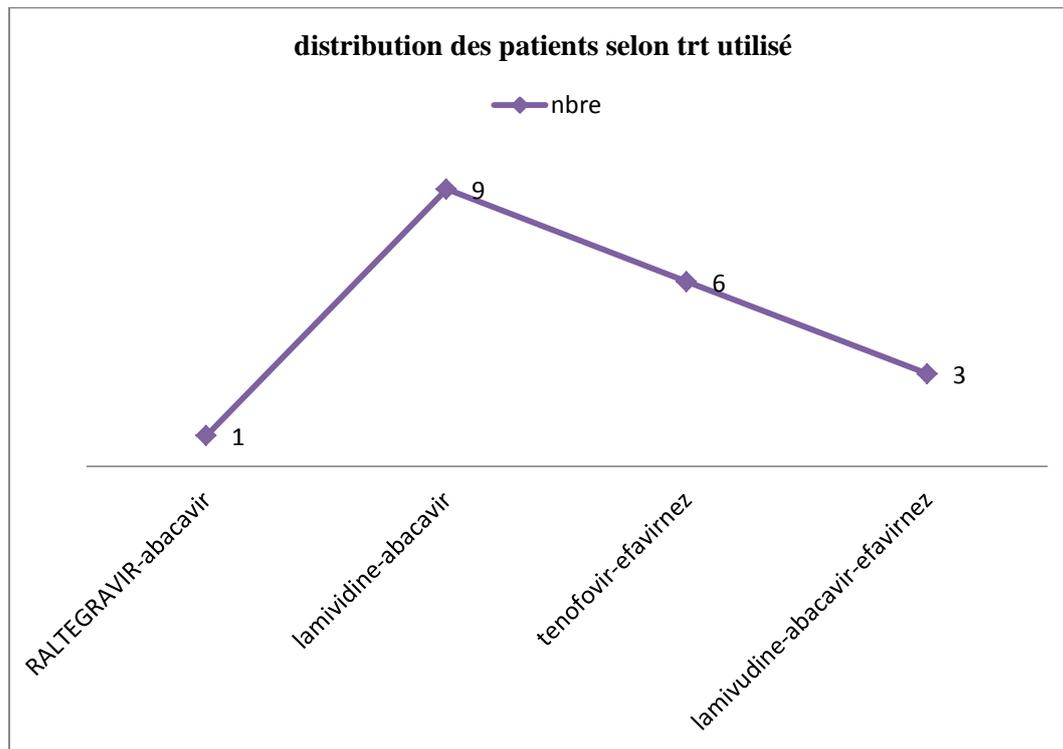
84.21% des patients ont reçu une quadrithérapie

➤ **Le traitement anti rétroviral :**

	bithérapie	trithérapie
femme	10	1
homme	6	2
totale	16	3
%	84.21	15.78

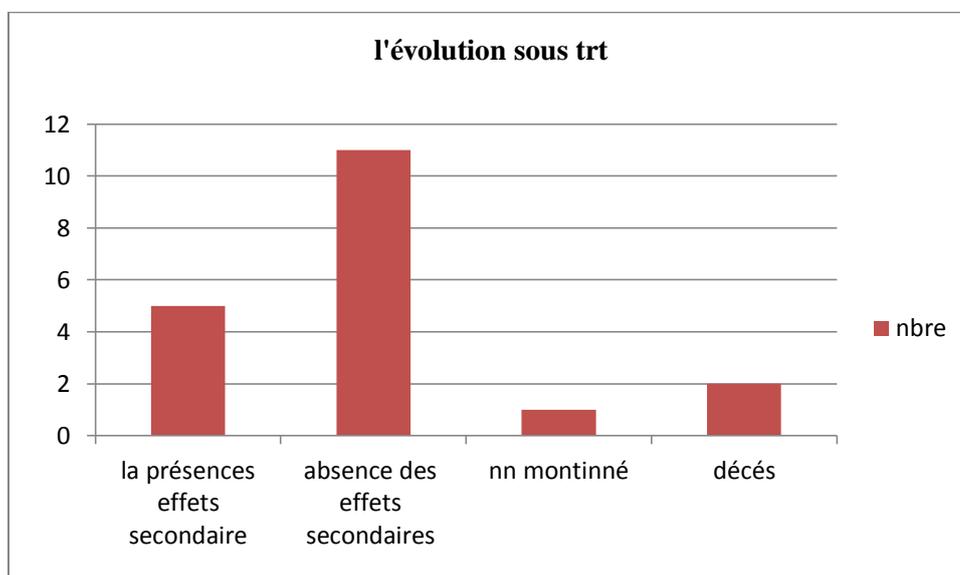
La majorité des patients sont traités par bithérapie (84.21%)

➤ **Les différents schémas du traitement antirétroviraux:**



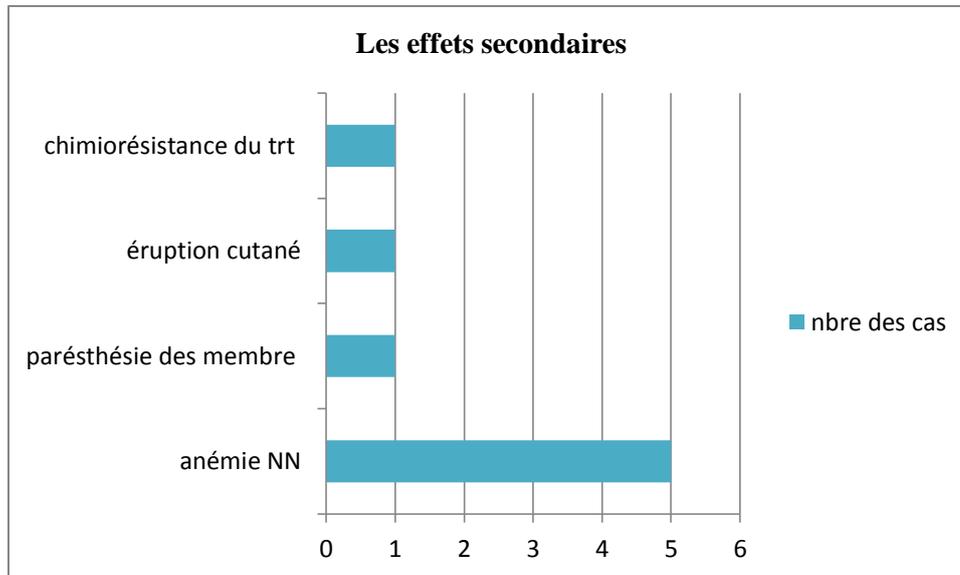
Association, Lamivudine _abacavir sont les plus utilisé avec un pourcentage de 47.36%.

• **L'évolution des patients sous traitement :**



26.32% des patients ont eu des effets secondaires

➤ **Les effets secondaires retrouvés :**



Les effets secondaires représentés par : anémie (26.31%) ; paresthésie des membres (5.26%) ; éruption cutanée (5.26%) ; chimiorésistance de traitement (5.26%)

❖ **Commentaire et discussion :**

De très nombreuses études ont aboutit au constat que la tuberculose est la 1^{ère} des infections opportunistes au cours du SIDA.

Dans notre étude, le chiffre de la co-infection VIH/ Tuberculose était de 11.37% au niveau du service des maladies infectieuses au centre universitaire de Tlemcen

Par ailleurs, la tuberculose a été révélatrice de l'infection à VIH chez certains patients. En vue des recommandations mondiales, cela impose désormais la pratique de sérologie VIH après consentement éclairé du patient devant tout cas de tuberculose (17).

	Notre étude	MAROC	INDE	BRESIL	COTE D'IVOIRE
Pourcentage de la coïnfection	11.3	33	13 ,5	8,2	35
Nombre de cas	19	51	32	110	133
Age moyen	35	34	28	35	32
Sexe ration	0 ,72	1	9,5	4	1,6
Signe clinique					
Fièvre	78,94	83,3	92,4	86,7	83
Amaigrissement	57,89	91,1	68,6	53	87
Toux	41,1	47 ,2	77,6	66,3	0
Diarrhée	32,2	45 ,5	44,9	5
adénopathie	63,15	34 , 3	13,9	13	2
Localisation					
Extra pulmonaire	78,95	60,7	90,4	40	77,4
	21,01	39,3	9 ,6	60	22,6
décès	10 ,52	9,6	1	10	13

Comparaison des patients tuberculeux infectés par le VIH de notre série à ceux d'autres séries dans le Monde

Selon l'âge et le sexe :

La Co infection tuberculose/ VIH, affectent une population d'adultes jeunes (20 – 40) ans avec un pourcentage de 52.62%, Ceci pourrait s'expliquer par : la difficulté diagnostique de la tuberculose chez l'enfant et par le fait que cette tranche d'âge représente la couche de la population la plus active et productive, avec une hétérosexualité dominante.

Les deux sexes étaient touchés de façon identique avec une légère prédominance féminine (57.89%) du à un bas niveau socio culturel et le refus des hommes à accepter la maladie, contrairement à d'autres études où on rapporte une nette prédominance masculine.

Selon le statut matrimonial :

Le mariage a été fréquemment retrouvé avec 47.36 %.

Notre résultat pourrait s'expliquer par le fait que la majorité de nos patients étaient dans la tranche d'âge la plus active.

L'infection à VIH exerce une importante influence sur la pathogénie et l'histoire naturelle de la tuberculose .En effet, on a constaté que la réactivité à la tuberculine, les manifestations cliniques et radiologiques dépendent de la sévérité de l'immunodépression :

Les manifestations cliniques :

Parmi les signes généraux, en particulier la fièvre (78.94%) est plus fréquente chez les sidéens tuberculeux, Dans la littérature, ceci pourrait être expliqué par la production de la cytokine TNF α au cours de la réponse immunitaire à la Co- infection SIDA/ Tuberculose. les adénopathies (63.15%) puis l'amaigrissement (57.89%) signes quasi-constants au cours de la coinfection VIH/Tuberculose. On constate alors que la cachexie au cours de l'infection à VIH est un facteur prédisposant au développement de la tuberculose, d'autant plus qu'elle est aggravée par celle-ci. La surveillance du poids d'un patient infecté par le VIH demeure désormais une mesure nécessaire à prendre.

Les signes pulmonaires étaient présents chez nos patients par la présence de douleurs thoraciques (10.52%) et de la toux chez 42%, Cette proportion basse de la toux observée dans notre étude, pourrait être en rapport avec la proportion élevée des formes extra pulmonaires (78.9%), Dans une étude menée en Thaïland, Putong M. et al ont fait une constatation similaire. La toux avait concerné 57,9% des patients thaïlandais, le même résultat trouvé dans une étude menée en Mali (17).

La bacilloscopie :

Positive chez 10.52% des patients Co-infectés. Cette fréquence élevée des bacilloscopies négatives est une particularité de la coinfection VIH / Tuberculose et s'explique par la faible proportion des formes excavées s'agissant des tuberculoses pulmonaires ainsi que par la proportion élevée des formes extra pulmonaires.

L'IDR :

Négative chez 61,4% des patients. La négativité de l'IDR est rapportée fréquemment chez les patients Co-infectés VIH/ Tuberculose étant donnée l'anergie induite par l'état d'immunodépression.

La mise sous antirétroviraux s'accompagne d'une repositivation de l'IDR : en analyse multi variée, un gain de 200 LT CD4+ est associé à un risque accru de positivité de l'IDR. .(01)

La radiographie thoracique :

Etait sans particularités (73.68%) on rencontre une présence d'épanchement pleural (10.52%) et absence de caverne tuberculeuse. L'explication proposée pour comprendre la rareté des cavernes tuberculeuses est la diminution de production de l'INF γ parallèlement à la diminution du nombre de LT CD4+ ainsi que l'absence de l'hypersensibilité retardée conduisant à la formation de granulomes

Les formes extra pulmonaires ont un pourcentage de 78,9%,

On note une prédominance des formes ganglionnaires (73.68%) et la tuberculose cutanée (5.62%)

Les signes biologiques :

Il existe une relation bien établie entre le statut immunologique et le développement de la tuberculose.

✓ **la lymphopénie :** présumée a 68.42% explique que la tuberculose extra pulmonaire était de plus en plus fréquente lorsque l'immunodépression était avancée. Ceci nous permet de dire que l'immunodépression fait le lit de la tuberculose et plus elle est sévère plus on observe des formes extra pulmonaires, Ainsi, une dissémination plus importante de la tuberculose pourrait être accentuée par la profondeur de la lymphopénie T CD4+ aggravée au fil des jours. Il est donc important de renforcer nos efforts par un renforcement des programmes de dépistage afin de réduire les délais du diagnostic de la tuberculose.

✓

✓ **L'anémie :** a été retrouvée chez 78,94 % des patients Co-infectés Au cours du SIDA, le TNF α produit par les lymphocytes activés a une action directe sur la dysfonction médullaire et l'apoptose des cellules souches. Spécifiquement concernant l'anémie, cette cytokine et l'IL1 semblent altérer la réponse à l'érythropoïétine des cellules souches proérythroïdes et leur nombre et affectent le métabolisme du fer. Par ailleurs, le TNF α entraîne quant à lui une diminution directe du taux d'érythropoïétine

✓ **Le syndrome inflammatoire :** attesté par l'augmentation de la VS était présent chez presque 70% des patients provoqué par l'introduction des traitements antirétroviraux hautement actifs dans la prise en charge de l'infection à VIH qui a permis de diminuer considérablement l'incidence des maladies opportunistes grâce à la restauration immunitaire réalisant par la suite une réponse inflammatoire dans les tissus où se trouve l'agent pathogène .

Selon le traitement :

- On observe l'utilisation classique et quasi systématique de la quadrithérapie R/ H/ Z/E en 1ère intention chez la plupart des patients Co-infectés (84.21%).
 - On a noté que 84.2 % des patients ayant reçu cette quadrithérapie ont évolué favorablement : 5 patients ont manifesté des effets secondaires parmi les effets secondaires: on a 5 patients qui présentent respectivement : l'anémie normocytaire normochrome (05 patients) ,paresthésie membres inférieure (01 patient),éruption cutané expliquée par l'administration de l'isoniazide et pyrazinamide (01 patient), chimiorésistance (01patient) ;ces effets secondaire n'ont pas de spécifiés cliniques, biologique ou histologique et constituent souvent un diagnostic d'élimination Leur mécanisme est : soit le surdosage soit la formation de métabolite toxique ou un phénomène immuno-allergique ,les effets secondaire contribuent à l'élévation des cas de multi résistantes à cause de l'abandon du traitement qu'ils induisent .
 - En matière de thérapeutique antirétrovirale, la bithérapie associant lamiduvine-abacavir était utilisée chez 47.36% avec une évolution favorable par ordre de fréquence:
 - tenofovir-efavirnez 31.57%
 - lamivudine-abacavir-efavirnez 15.26%.il est important pour le praticien de reconnaître les réactions paradoxales comme réponse inflammatoire au traitement et de comprendre qu'elles n'indiquent pas nécessairement une résistance aux médicaments ou une réponse inadéquate au traitement
- Au Maroc la trithérapie antirétrovirale a été associée au traitement antibacillaire chez 82,3% des patients Co-infectés après un délai moyen de 1,7 mois (19).

Dans l'évolution des patients après traitement le taux de mortalité est de 10.5% ; Les effets indésirables ont concerné 26.3% dont l'anémie présente chez tous ces patients, le TNF α entraîne quant à lui une diminution directe du taux d'érythropoïétine. L'anémie, même modérée est considérée chez les patients sidéens comme un véritable facteur de risque de surmortalité outre le retentissement (asthénie) sur la vie quotidienne. Dans une étude menée en Europe, une anémie sévère (< 8g / dl) a été retrouvée chez 40,8% des patients sidéens décédés au bout de 1 an de survie (19).

Ceci doit pousser le praticien à prendre plus au sérieux ce facteur chez les patients infectés par le VIH d'autant plus au stade SIDA comme est le cas au cours de la coïnfection VIH/ Tuberculose, le poussant ainsi à établir un bilan diagnostic précis afin d'éliminer les causes liées au VIH directement (notamment la carence martiale) et recourir éventuellement à l'érythropoïétine si aucune cause curable n'a été mise en évidence.

En plus on a remarqué que la chimiorésistance concerne un seul patient.

Par contre Aux USA, à Miami, une étude portant sur 138 patients hospitalisés pour le traitement d'une tuberculose a montré que 55% des patients Co-infectés par le VIH ont déclaré une hépatotoxicité imputée à l'association d'antituberculeux majeurs, Les hépatites médicamenteuses représentent 3 à 5% des effets indésirables médicamenteux et 15% de la mortalité d'origine médicamenteuse (07.19).

En conséquence, les interactions médicamenteuses, la toxicité et la complexité des prises cumulées entre les antirétroviraux et les antituberculeux ainsi que le risque de survenue d'accidents de restauration immunitaire, soulèvent la question du moment opportun et du choix du médicament lors de mise en route d'une trithérapie antirétrovirale chez un patient traité pour une tuberculose.

XI. CONCLUSION

Outre sa fréquence élevée, la tuberculose chez le patient infecté par le VIH présente des particularités : prédominance des manifestations générales telles que l'amaigrissement, des localisations multiples extra pulmonaires avec prédominance de l'atteinte ganglionnaire, rareté des cavernes et fréquence élevée des bacilloscopies des crachats négatives.

Ce polymorphisme et ces atypies cliniques rendent compte des difficultés à poser précocement le diagnostic de la tuberculose, ce d'autant plus que d'autres infections opportunistes telles que les mycoses profondes, la pneumocystose et la nocardiose peuvent revêtir de tels aspects. A ces difficultés cliniques s'ajoutent les problèmes du diagnostic bactériologique.

La meilleure connaissance des facteurs de risque, de diagnostic et de mortalité de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH permettra certainement d'améliorer sa qualité de vie car faciliterait le diagnostic et optimiserait le pronostic.

La coïnfection VIH/ Tuberculose est une association de deux lourdes maladies certes mais pouvant être contrôlable si la prise en charge est bien établie.

Les associations s'occupant de la tuberculose et du SIDA doivent collaborer en concertation pour mettre en place une stratégie élargie de lutte contre la tuberculose liée au VIH.

A cette fin, il faut mettre en place une stratégie globale DOTS parallèlement à un renforcement des programmes de prévention et de traitement du VIH.

La lutte contre l'analphabétisme et la pauvreté, éléments souvent intriqués et à la source du problème dans notre société, devraient figurer à la tête des objectifs nationaux afin de contribuer à la régression de ces deux pathologies pesant lourdement sur la santé publique.

La bibliographie :

1. Tb/vih manuel clinique (2ème edition) Département Halte à la Tuberculose Département VIH/SIDA. Département Santé et développement de l'enfant et de l'adolescent 2014
2. Co infection VIH – tuberculose. Experience du pole d'excellence nord (Maroc)2015
3. Etude épidémio-clinique de la co-infection - VIH/TUBERCULOSE à bacilloscopie positive. La république du mali 2014
4. OMS/TUBECULOSE WWW.WHO.INT/MEDIACENTRE
5. Diagnostic et traitement de la tuberculose rédigée par le Comité d' Experts de la Fondation contre la Tuberculose et les Affections Respiratoires (BELTA)2015
6. World Health organisation. A clinical manual for Southeast Asia. Who/ TB/ 96.200 (SEA).2015
7. <http://www.aids.gov.br/consensonoivo.pdf>
8. J. R. Ungo, D. Jones, D. Ashkin, E. S. Hollender, D. Bernstein, A. P. Albanese, A. E. Pitchenik. (1998) Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity.
9. Kenneth D. Phillips, PhD, RN A look at Tuberculosis and its relationship to HIV/ AIDS2007
10. American thoracic society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Journal Respiratory critical care medicine 2015
11. Who. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach (2003 revision).
12. [http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/](http://sante-medecine.journaldesfemmes.com/tuberculose-symptomes-et-) tuberculose-symptomes-et-
13. traitement
14. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/tuberculose>
15. [http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculosePhysiopath1.](http://www.respir.com/doc/abonne/pathologie/tuberculose/TuberculosePhysiopath1.asp)
asp
16. [http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/tuberculose-](http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/tuberculose-pulmonaire/traitement)
pulmonaire/traitement
17. F. Varaine, M. Henkens, V. Grouzard, P. Blasco, A. Martin, L. Bonte et al. Transmission.Tuberculose ; medecins sans frontieres,2010
18. ONUSIDA/OMS Rapport sur l'epidemie mondiale du SIDA,
19. 3 Questions prioritaires de recherche sur la co-infection tuberculose/VIH dans les pays prévalents pour le VIH et disposant de ressources limitées. © Organisation mondiale de la Santé 2010
20. Politique de l'OMS pour les activités conjointes de lutte contre la tuberculose et le VIH : principes directeurs à l'intention des programmes nationaux et autres partenaires. Organisation mondiale de la Santé 2012.

Résumé

L'avènement de l'infection à VIH (Virus d'immunodéficience acquise) est venu compliquer l'endémie tuberculeuse déjà existante. Amenant la tuberculose au 1er rang des infections opportunistes en rapport avec le VIH. Dans notre étude, 11% des patients infectés par le VIH ont développé une tuberculose.

La description clinique et paraclinique de 19 cas de tuberculose documentés chez les patients infectés par le VIH de 1994 au Décembre 2016 a montré une proportion très élevée des formes extra pulmonaires à leur tête les formes ganglionnaires. La prise en charge thérapeutique des patients Co-infectés VIH/ Tuberculose s'avère extrêmement délicate. Les effets indésirables aux antituberculeux sont fréquents représentés essentiellement par une hépatotoxicité. L'étude de la mortalité chez ces patients, a permis de mieux connaître ses facteurs et d'établir certaines recommandations.

En conclusion, la fréquente présentation atypique de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH rend compte de plusieurs difficultés diagnostiques d'où l'intérêt d'une bonne maîtrise de la coïnfection VIH/Tuberculose permettra de relever le défi.

Abstract

The advent of Human immunodeficiency virus (HIV) infection came to complicate the tuberculosis endemic already existing, bringing it to the first row of opportunistic infections related to HIV. In our study, 11% of HIV-infected patients have developed tuberculosis. The description of clinical manifestations and laboratory and radiological findings of 19 documented cases of tuberculosis among HIV-infected patients 1994 to 2016 showed a high proportion of extra pulmonary forms with at their head lymph nodal forms. The therapeutic care of co-infected HIV/ Tuberculosis patients is extremely difficult. The side effects of anti-tuberculosis drugs are common and represented mainly by the liver toxicity. The study of mortality in these patients has helped publicize its factors and establish some recommendations.. In conclusion, the frequent atypical presentation of tuberculosis in HIV -infected patient reflects several diagnostic difficulties that a good mastery of co-infection HIV/ TB can tackle.

ملخص

ظهور مرض الايدز جاء ليعقد وباء السل جاعلا اياه في المرتبة الاولى من بين الامراض المعدية الانتهازية المتعلقة بفيروس فقدان المناعة المكتسبة
لاحظنا اثناء دراستنا ان احدى عشرة بالمائة من المرضى المصابين بفيروس فقدان المناعة المكتسبة قد تفاقم عندهم داء السل. التشخيص السريري والتحاليل البيولوجية و التصوير الاشعاعي لتسع عشرة حالة لداء السل موثقة لدى مرضى مصابين بفقدان المناعة المكتسبة ما بين سنتي الف و تسعمائة و اربعة و تسعين و الفين و ستة عشر اثبتت وجود نسبة عالية لحالات الاصابة بالسل خارج الرئة خاصة الغدد للمفاوية.
لقد سجلنا نقصا ملحوظا فيما يخص الرعاية العلاجية للمصابين بكل من فيروس فقدان المناعة المكتسبة و داء السل كما لمسنا ان التسمم الكبدى يعتبر من اهم الاثار الاجانبية للادوية المضادة للسل
دراسة ظاهرة الوفاة عند هؤلاء المرضى مكنتنا من التعرف اكثر على العوامل الحقيقية المؤدية الى الموت و استنتاج بعض التوصيات

في الختام النسبة العالية للوجه غير النمطي لداء السل عند الشخص المصاب بفيروس فقدان المناعة المكتسبة يعكس صعوبات التشخيص التي يمكن تجاوزها بمعرفة جيدة لمرض العدوى المشتركة بين داء السل و داء الايدز