

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 02

La co-inf ection vih-t uber cul ose a djibout i
cas de 216 pa t ient s a u cent r e ant it uber cul ose
pa ul e fa ur e

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Fouad ABDOURAHMAN ABDOUL-RAGUIB

Né le 26 Décembre 1984 à Djibouti

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Co-infection – Infection VIH – Tuberculose.

JURY

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mr. A. ZAHIDI

Professeur Habilité de Chimie Thérapeutique

Mr. S. MRANI

Professeur de Virologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUDA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSALIM Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan
- 55. Pr. OHAYON Victor*

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

- 57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed*
- 65. Pr. ADNANOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
- 73. Pr. HACHIM Mohammed*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
- 100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
- 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi*
- 139. Pr. HDA Ali*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim
- 148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
- 149. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

- Urologie
- Chirurgie - Pédiatrie
- Neurologie
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie
- Gynécologie -Obstétrique
- Traumatologie -Orthopédie
- Radiologie
- Ophtalmologie
- Neurochirurgie
- Radiologie
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Pédiatrie

Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAoui Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*
- 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali*
- 172. Pr. DIMOU M'barek*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
- 174. Pr. EL MESNAoui Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

- Réanimation Médicale
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Gynécologie Obstétrique
- Urologie
- Urologie
- Gastro-Entérologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Anesthésie Réanimation
- Chirurgie Générale
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Gynécologie Obstétrique
- Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
- Cardiologie
- Urologie
- Ophtalmologie
- Neurologie
- Chirurgie Générale
- Oncologie Médicale
- Néphrologie
- Radiologie
- Traumatologie Orthopédie
- Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

- 189. Pr. AMIL Touriya*
- 190. Pr. BELKACEM Rachid
- 191. Pr. BELMAHI Amin
- 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
- 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
- 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
- 195. Pr. GAMRA Lamiae
- 196. Pr. GAOUZI Ahmed
- 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
- 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

- Radiologie
- Chirurgie Pédiatrie
- Chirurgie réparatrice et plastique
- Ophtalmologie
- Chirurgie Générale
- Parasitologie
- Anatomie Pathologique
- Pédiatrie
- Radiologie
- Chirurgie Générale

199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOUIR Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOUI Ali*
 227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
 229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 230. Pr. ALOUANE Mohammed*
 231. Pr. LACHKAR Azouz
 232. Pr. LAHLOU Abdou
 233. Pr. MAFTAH Mohamed*
 234. Pr. MAHASSINI Najat
 235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
 237. Pr. NASSIH Mohamed*
 238. Pr. RIMANI Mouna
 239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
 Pneumo-phtisiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurochirurgie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
 Anatomie Pathologique
 Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
 241. Pr. AIT OUMAR Hassan
 242. Pr. BENCHERIF My Zahid
 243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie

244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Entérologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale

345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCHI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUKY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

- Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES



A MES CHERS PARENTS,

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je vous porte. Et rien au monde ne pourrait compenser les sacrifices que vous avez consentis pour notre éducation et notre bien être. Vous vous êtes investis à nous transmettre les principes et les règles les plus corrects et les plus sacrés. C'est grâce à vos précieux conseils, vos prières, votre générosité, votre patience, votre soutien inépuisable et votre bénédiction, que j'ai pu surmonter le stress et les difficultés des longues années d'études. Vous avez toujours donné l'image du bon exemple, et vous avez été toujours une grande fierté pour moi. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et ma gratitude, qu' il nous soit permis de vous assurer à jamais d'un amour filial.

Puisse Dieu vous accorder sa bénédiction et sa miséricorde.

A VOUS MES FRÈRES ET SŒURS,

qui m'aviez épaulé pendant les moments les plus difficiles, vous avez fait de votre mieux pour être présents malgré les difficultés de la vie, j'espère que les lignes qui suivent vous témoigneront ma reconnaissance et ma gratitude.

Que dieu vous bénisse et vous offre un avenir prospère !

A ma sœur Bouchra BETAICH et mon frère Issa

Docteurs en Pharmacie

Je vous remercie pour le temps que vous avez bien voulu me consacrer, pour vos conseils et pour votre encadrement.

Votre disponibilité permanente et votre soutien m'ont permis de mener à bien notre formation.

***A TOUS MES CONFRERES ET AMI (ES) QUE JE
NE PEUX CITER DE PEUR D'EN OUBLIER
QUELQUES UNS***

***A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUI
M'ONT AIDE DE PRES OU DE LOIN.***

*Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère et parfaite
amitié.*

REMERCIEMENTS



*A notre maître et président de thèse
Monsieur le professeur J. TAOUFIK
Professeur de Chimie thérapeutique*

*C'est un très grand honneur que vous nous faites en acceptant de
présider notre jury de thèse.*

*Nous garderons toujours un vif souvenir de votre enseignement
clair,*

*Veillez recevoir ici, l'expression de notre dévouement, de notre
reconnaissance et de notre grande admiration.*

*A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie*

Vous m'avez fait l'honneur de me confier le sujet de cette thèse.

Je vous remercie pour le temps que vous avez bien voulu me consacrer, pour vos conseils et pour votre encadrement et votre disponibilité permanente. Je garde un vif souvenir de la simplicité et l'amabilité de votre abord.

Veillez accepter cette thèse en guise de mes sincères remerciements.

A notre maître et Juge De thèse
Monsieur le professeur A. ZAHIDI
Professeur habilité de Chimie thérapeutique.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant d'être parmi nos jury. Nous vous exprimons notre reconnaissance pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé.

Veillez croire en l'expression de notre grande considération et de notre profond respect.

*A notre maître et Juge De thèse
Monsieur le professeur S.MRANI
Professeur de Virologie*

Vous avez accepté avec une grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur me touche infiniment et me tient à vous exprimer mes
sincères remerciements et mon respect.*

A tout le personnel du centre PAULE FAURE

*Je vous remercie infiniment pour votre collaboration dans la réalisation
de ce travail.*

Sommaire

SOMMAIRE	1
LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	6
GENERALITES	9
I. La Tuberculose	10
1. Historique	10
2. Données épidémiologiques	10
3. Mycobactérium tuberculosis : caractères biologiques	11
4. Physiopathologie	12
4-1. Pathogénie	12
4-2. Immunité	14
5. Diagnostic	16
5-1. Primo-infection tuberculeuse	16
5-2. Tuberculose pulmonaire commune	16
5-3. Place des examens microbiologiques	17
5-3-1. Diagnostic indirect	17
5-3-2. Diagnostic indirect	19
5-3-3. L'amplification génomique	19
5-3-4. Tests utilisés dans le diagnostic de la tuberculose	20
5-3-4-1. L'intradermoréaction	20
5-3-4-2. Les tests de détection de l'interféron γ	21
5-3-4-2-1/ Indications des tests INF γ	22
5-3-4-2-2/ Tests INF γ et la co-infection VIH/Tuberculose	23
5-4. Place de l'examen radiologique	24
5-5. Place de la biopsie	26
6. Formes cliniques : Classification	26
7. Thérapeutique antibiotique selon le protocole national de lutte antituberculeuse ...	26
7-1. Antibiotiques de référence utilisés dans le traitement de la tuberculose	26
7-2. Points sur les antituberculeux de seconde ligne	27
7-3. Régimes standardisés à Djibouti	28
7-3-1. Traitement des nouveaux cas TPM+ : 2ERHZ/4RH (Catégorie 1)	28
7-3-2. Le régime de retraitement : 2SERHZ/1ERHZ/5RHE (Catégorie 2)	29
7-3-3. Traitement des TPM et des TEP : 2RHZ/4RH (Catégorie 3)	30

7-4. Effets indésirables majeurs des antituberculeux.....	31
8. La tuberculose multirésistante.....	32
8-1. Définition.....	32
8-2. Facteurs favorisant l'émergence de la tuberculose multirésistante	32
8-3. Epidémiologie de la tuberculose multirésistance	33
II. Le SIDA et la Tuberculose	33
1. Définition du stade SIDA maladie	33
2. Thérapeutique antirétrovirale.....	35
3. Aspects épidémiologiques et clinico-biologiques de la co-infection VIH/Tuberculose.....	37
3-1. Epidémiologie.....	37
3-2. Aspects clinico- biologiques	38
4. Traitement de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH	39
5. Chimio prophylaxie de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH.....	43
MATERIELS ET METHODES	45
1. Critères d'inclusion.....	46
2. Critères d'exclusion	46
3. Analyse statistique	46
4. Données analysées des patients tuberculeux infectés par le VIH	47
5. Analyse statistique :	48
RESULTATS	49
I- Etude descriptive des patients tuberculeux infectés par le VIH:.....	50
1. Caractéristiques sociodémographiques :	50
2. Caractéristiques cliniques	53
3. Caractéristiques paracliniques	58
4. Localisations des lésions tuberculeuses :.....	61
5. Traitement :.....	63
6. Evolution :.....	64
II. Etude Analytique :	66
1. risque de survenue et des critères de mise en route du traitement	66
2. Facteurs de mortalité chez les patients tuberculeux infectés par le VIH :	70
DISCUSSION	74
CONCLUSION	89
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Liste des Abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

Anti-BK	: Antituberculeuse (Quadrithérapie)
ARV	: Antirétroviraux
BAAR	: Bacille acido-alcool-résistant
BCG	: Bacille Calmette et Guérin
BK	: Bacille de Koch
CDC	: Centers for Disease Control
E	: Ethambutol
FDA	: Food and Drug administration
HSR	: Hypersensibilité Retardée
IDR	: Intradermoréaction à la tuberculine
INNRT	: Inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase
INsRT	: Inhibiteur nucléosidique de la reverse transcriptase
IP	: Inhibiteur de la polymérase
H	: Isoniazide (INH)
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PIT	: Primo-infection tuberculeuse
R	: Rifampicine
S	: Streptomycine
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
SRI	: Syndrome de reconstitution immunitaire
TEP	: Tuberculose extrapulmonaire
TPM	: Tuberculose pulmonaire
TPM +	: Tuberculose pulmonaire à bacilloscopie positive
TPM -	: Tuberculose pulmonaire à bacilloscopie négative
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
Z	: Pyrazinamide
ZN	: Ziehl-Neelsen

Introduction

Jusqu'à nos jours, la tuberculose continue toujours d'être une maladie d'actualité. C'est la première cause de mortalité infectieuse due à un germe unique [1].

Jusqu'en 1985, la tuberculose était en voie de régression. Depuis cette date, une recrudescence mondiale a été observée, en grande partie liée à la pandémie de l'infection à VIH. L'arrivée du VIH qui, en affaiblissant les défenses immunitaires des personnes infectées, ouvre la voie à une épidémie sans précédent de tuberculose [47]. On estime aujourd'hui que 40 millions de personnes sont infectées par le VIH et un tiers de la population mondiale est porteur du bacille tuberculeux. Ensemble, ces deux épidémies constituent un immense défi à relever en matière de santé publique.

La tuberculose associée à l'infection à VIH occupe une place très particulière dans de nombreux domaines concernés par le SIDA. Elle prend désormais un aspect planétaire et le SIDA est l'un des plus importants facteurs de recrudescence actuelle de la tuberculose [2].

A Djibouti, pays d'endémie tuberculeuse, la tuberculose est observée de plus en plus révélatrice de l'infection à VIH. Ceci a suscité un intérêt particulier devant le développement de cette maladie chez le patient infecté par le VIH, chez qui, la prise en charge est rendue plus difficile en raison des interactions médicamenteuses, de la résistance et de la toxicité des antirétroviraux et des antituberculeux ainsi que du poids de l'observance. De ce fait les modalités de prise en charge de ces patients doivent être mieux connues afin d'améliorer leur pronostic.

C'est dans le souci d'une meilleure connaissance de la co-infection VIH/Tuberculose à Djibouti que nous avons effectué ce travail, dont les objectifs seraient de souligner les points suivants :

- L'impact de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH,
- Ressortir les caractéristiques sociodémographiques, et l'expression clinique et paraclinique de la co-infection VIH-Tuberculose,

- Maitriser les stratégies thérapeutiques et le profil évolutif des patients présentant une infection à VIH compliquée d'une tuberculose,
- Reconnaître les facteurs de risque de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH,
- Et enfin reconnaître les facteurs de risque de surmortalité chez ces patients.

Généralités

I. La Tuberculose:

1- Historique :

Tout au long de son histoire la tuberculose a été une fidèle compagne de l'homme. Au 5^{ème} siècle avant Jésus Christ, Hippocrate donne le nom de 'phtisis' (terme grec signifiant dépérissement) à la maladie la plus répandue de tous les temps conduisant presque toujours la mort, il la décrit fort bien en distinguant plusieurs aspects cliniques. Il a fallu attendre plus de 2000 ans pour que son unité nosologique et sa cause effective soient identifiées [3].

En effet, au début du 19^{ème} siècle, le Médecin Français 'Laennec' a réussi brillamment à isoler la tuberculose des autres maladies pulmonaires.

En 1839, son confrère Allemand 'Shônlein' donne son nom définitif à la maladie en se basant sur l'aspect macroscopique des lésions des tissus infectés qui évoquent des petits tubercules. Seize ans après, l'incurabilité du microbe par les moyens techniques de l'équipe est affirmée par le Médecin Français 'Villemin'. En 1882, le tournant décisif dans l'histoire de la tuberculose est réalisé quand le Médecin Allemand 'Robert Koch' découvre le bacille Tuberculeux, ce qui lui a valu le prix Nobel de la Médecine le 24 mars 1905. Ce même jour ; a été déclaré « Journée Mondiale de la Tuberculose » par l'Organisation Mondiale de la Santé [4].

2- Données épidémiologiques :

Le 24 mars 2007, l'OMS a publié son 11^{ème} rapport sur la tuberculose dans le monde. Selon les estimations, il y a eu, en 2005, 8,8 millions de nouveaux cas de tuberculose dont 7,4 millions en Asie et en Afrique subsaharienne et 3,9 million de cas contagieux. Au cours de cette même année 1,6 millions de personne sont mortes de tuberculose [1].

A Djibouti tout comme au Maroc, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire dont le diagnostic et le traitement sont gratuits. En raison de sa forte incidence, de sa gravité potentielle et de son coût socio-économique, elle constitue un problème majeur de Santé publique. Tous les groupes d'âge sont touchés et plus particulièrement

les adultes jeunes. En effet, en 2001, on a dénombré 4230 cas de tuberculose, ce qui classe la République de Djibouti au deuxième rang mondial pour le taux d'incidence déclarée (588 cas pour 100 000 habitants) [5]. Environ 40 % des patients viennent des pays voisins [5]. Le nombre de cas déclarés a explosé ces dernières années, ce qui peut s'expliquer par plusieurs raisons dont :

- l'instabilité politique et économique accrue dans les pays de la Corne de l'Afrique qui a été à la base d'un afflux massif de réfugiés avec une augmentation importante de la densité de la population à Djibouti-Ville, créant le milieu naturel de développement de la tuberculose ; en effet, il est bien connu que la promiscuité et le manque d'hygiène favorisent la contamination interhumaine et que la dénutrition et les affections intercurrentes diminuent les défenses de l'organisme :

- l'épidémie du VIH ;
- la dégradation des conditions socioéconomiques avec 74 % et 42 % de la population vivant respectivement en dessous du seuil de pauvreté relative et extrême en 2002, alors qu'en 1996, ces taux étaient estimés respectivement à 45 % et 9.6 %. [5].

3- Mycobacterium Tuberculosis : caractères biologiques :

Mycobacterium Tuberculosis est la mycobactérie la plus fréquemment rencontrée chez l'Homme. C'est un germe aérophile, particularité qui n'est pas étrangère à la localisation pulmonaire préférentielle de la maladie.

La richesse de sa paroi en lipides rend compte de plusieurs de ses propriétés dont :

- L'acido-alcool-résistance, propriété tinctoriale essentielle, caractéristique du genre mycobacterium mise en évidence par la coloration de Ziehl Neelsen.
- La résistance aux agents chimiques tels que les alcalins (soude), les acides (acides sulfurique), les détergents...

- La sensibilité particulière aux antibiotiques. Certaines molécules actives sur les bactéries pyrogènes, ne peuvent franchir la barrière hydrophobe de la paroi et ne peuvent atteindre leur cible, c'est par exemple le cas des batélectamines. D'autres molécules qui agissent en perturbant le métabolisme lipidique ou l'agencement complexe de la paroi ont une activité sur M.tuberculosis et sont dénuées d'efficacité sur les autres bactéries, c'est le cas par exemple de l'isoniazide et de l'éthambutol.
- La cuirasse lipidique qui entoure la bactérie et la capsule polysidique jouent un rôle dans la pathogénicité de M.tuberculosis en permettant sa multiplication intracellulaire.

M.tuberculosis est une bactérie exigeante dont la culture nécessite la présence de nombreux facteurs de croissance.

Son temps de division est élevé; environ 20 heures. Ce qui explique:

- La lenteur de croissance; environ 3 semaines sur les milieux solides, 10 à 15 jours sur les milieux liquides.
- Les particularités de traitement qui sera long (6 mois), mais une seule administration quotidienne des antibiotiques sera suffisante [6].

4- Physiopathologie:

Les caractéristiques cliniques et histologiques de la tuberculose découlent de la conjonction de deux types de facteurs; d'une part, la virulence du bacille et, d'autre part la nature et l'intensité des mécanismes de défense de l'hôte.

4-1. Pathogénie

La tuberculose est une maladie contagieuse. La contamination est inter- humain et se fait par voie aérienne par l'intermédiaire de gouttelettes infectées (droplet nuclei) qui sont produites sous forme d'aérosol lorsque le malade éternue, parle ou tousse. Le risque d'infection est d'autant plus élevé que la concentration en BAAR est importante dans l'air

inhalé. Le bacille pénètre jusqu'au parenchyme pulmonaire où il va être phagocyté par le macrophage entraînant une réponse inflammatoire locale.

L'activation des macrophages entraîne un arrêt de la croissance bactérienne. Les phagocytes sont transformés en cellules épithéloïdes avec formation d'un granulome par l'action de l'IL3, l'IL4 et le GM-CSF. Le granulome se calcifie entraînant la guérison. A partir de cette lésion primaire, la progression peut se faire par voie lymphatique jusqu'au ganglion satellite créant ce que l'on nomme le complexe ganglio-pulmonaire de la Primo-Infection Tuberculeuse (PIT).

Au sein du granulome, la lyse cellulaire se présente sous la forme de nécrose blanchâtre (caséum). La lésion primaire de la tuberculose est ainsi représentée histologiquement par un granulome à cellules épithéloïdes centré par de la nécrose. Les PIT sont souvent inapparentes et 95% guérissent de façon spontanée. Dans 5% des Cas, apparaît la tuberculose maladie, alors le granulome actif se développe : soit librement dans les espaces alvéolaires soit dans les macrophages infectés. Il existe alors une double population intra et extra cellulaire. Les Macrophages infectés. Atteignent les ganglions régionaux. Cette barrière peut être dépassée et la diffusion se fait par voie lymphatique ou hématogène vers les tissus les plus vascularisés tels que les apex pulmonaires [7].

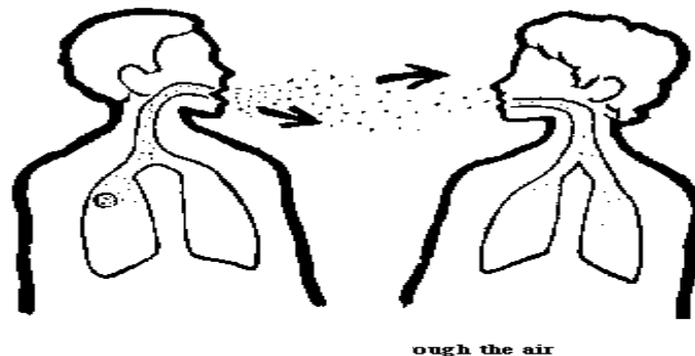


Figure 1 : Transmission interhumaine des mycobactéries

4-2. Immunité

La tuberculose est le paradigme des infections dont l'immunité protectrice est de type cellulaire. Après pénétration des bacilles dans l'organisme lors de la première rencontre, la phagocytose par le macrophage entraîne un recrutement des monocytes par l'intermédiaire du facteur de nécrose tumorale α (TNF α) et par l'interféron γ (IFN γ) sécrété par les cellules NK (stimulées par l'IL 2).

Ce sont d'abord des réactions non spécifiques. Le système s'amplifie par le biais des LT CD4 + reconnaissant l'antigène et sécrétant. L'INF γ . Ces LT CD4 + (de type T hlp) avec les LT CD8+ vont avoir un effet cytolytique, permettant la libération des bactéries intracellulaires et leur destruction par les monocytes activés, instaurant également une mémoire immunitaire. Cette mémoire permet la mise en place d'une immunité spécifique. Lorsque les lymphocytes activés atteignent un certain nombre, apparaît une réaction à la tuberculine : c'est l'hypersensibilité retardée utilisée pour les tests tuberculiniques [7].

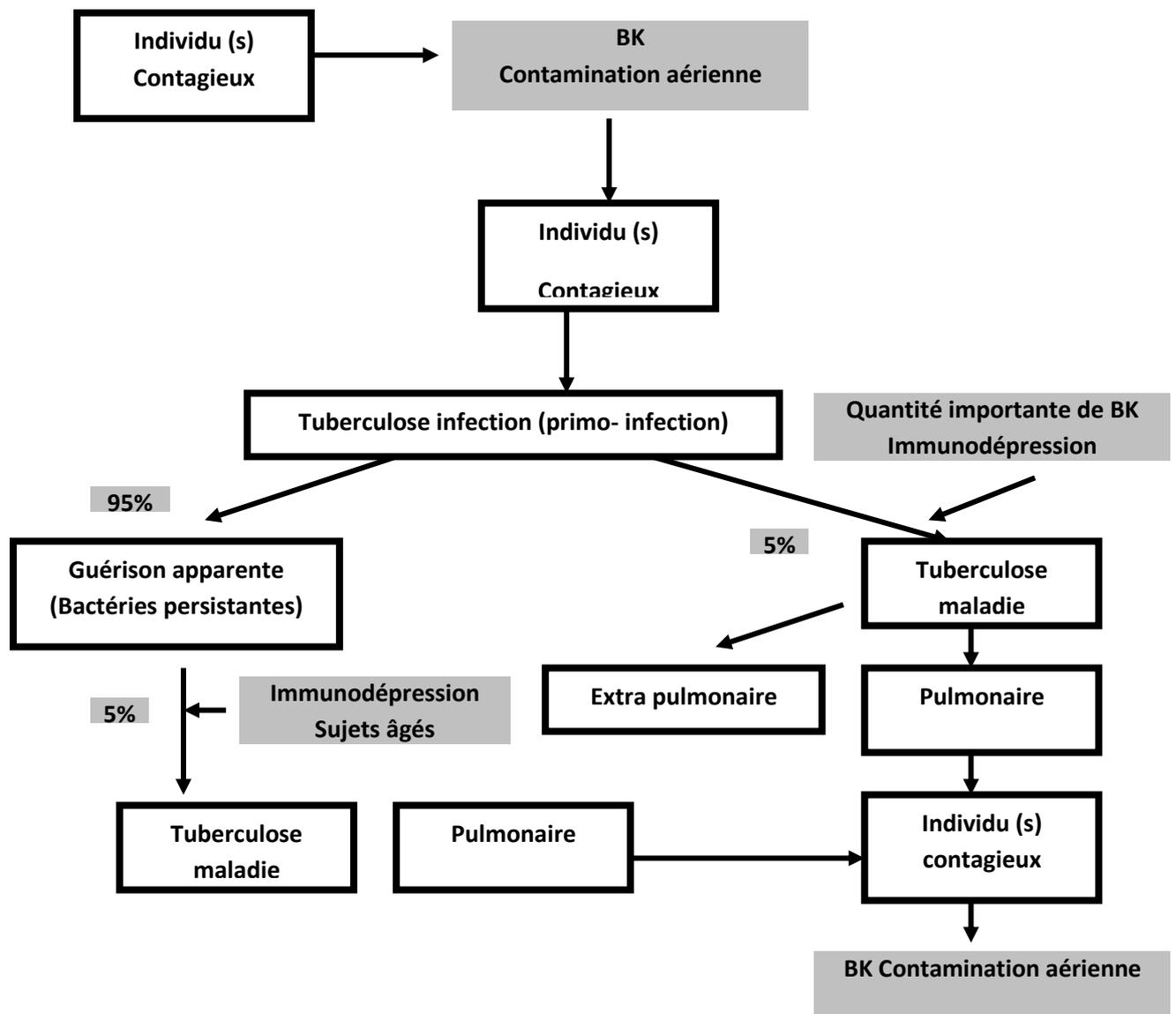


Figure 2 : Les différentes étapes de la contamination à la primo- infection et la tuberculose maladie et facteurs associés [8].

5- Diagnostic:

5-1. Primo-infection tuberculeuse (PIT):

L'incubation, souvent silencieuse, dure 1 à 3 mois. La PIT est souvent asymptomatique; elle se limite alors à un virage des réactions tuberculiques cutanées, le cliché pulmonaire peut montrer un aspect caractéristique (petit nodule associé à une adénopathie hilare homolatérale). La PIT peut se manifester par une fièvre modérée avec altération minimale de l'état général. Peuvent s'y associer: un érythème noueux, une kérato-conjonctivite, une pleurésie sérofibrineuse liée à un chancre d'inoculation sous-pleural. Dans 95% des cas, la prolifération de *M.tuberculosis* est arrêtée par les défenses naturelles de l'hôte, les bacilles peuvent cependant rester vivants sous forme latente dans l'organisme (bacilles quiescents) d'où la notion de tuberculose latente. Chez les sujets immunodéprimés en particulier par le VIH, le risque de passage à la tuberculose active dans les suites d'une PIT s'élève à 30%. [7]

5-2. Tuberculose pulmonaire commune:

Elle correspond à la dissémination par voie bronchique de bacilles à partir du nodule de primo-infection. Les régions pulmonaires atteintes en priorité sont les lobes les mieux ventilés c'est-à-dire les sommets et segments postérieurs. Les symptômes sont: toux prolongée, expectoration mucopurulente ou hémoptoïque, douleurs thoraciques, amaigrissement, asthénie, fièvre souvent vespérale, sueurs nocturnes. Les images radiologiques sont évocatrices:

- Infiltrats des sommets uni ou bilatéraux plus ou moins excavés,
- Caverne unique ou multiple (elle correspond à l'ouverture d'un foyer de nécrose caséuse dans la bronche),
- Nodule isolé correspondant à une forme pseudotumorale: le tuberculome.
- la pneumonie tuberculeuse systématisée est plus rare et moins classique, image d'une dissémination bronchique sous une adénopathie obstructive. Le bilan biologique montre inconstamment un syndrome inflammatoire

d'intensité variable en fonction de l'étendue des lésions. L'IDR est positive voire phlycténulaire sauf des fois dans des situations d'immunodépression [7].

5-3. Place des examens microbiologiques:

5-3-I. Diagnostic direct:

La mise en évidence de bacilles acido-alcoolo-résistants à l'examen microscopique est le moyen le plus rapide et le moins coûteux de faire le diagnostic de présomption de la tuberculose. L'examen direct permet de détecter immédiatement les tuberculoses pulmonaires les plus contagieuses. Sa sensibilité est augmentée par l'examen d'échantillons successifs, en règle générale au moins trois.

Cependant, la culture pure est le moyen le plus rigoureux de faire le diagnostic de certitude de la tuberculose. C'est aussi un moyen très sensible, mais dont les résultats ne sont disponibles qu'après un délai de 3 à 4 semaines. Par ailleurs, la culture doit être complétée par un antibiogramme dont les résultats ne seront disponibles que 2 à 3 mois après le prélèvement du produit pathologique [6].

Sur le plan pratique, le diagnostic direct à Djibouti se fait comme suit [5] :

En cas d'une tuberculose pulmonaire :

Un examen bactériologique est réalisé pour les malades ayant subi un examen radiologique thoracique pour une raison quelconque et dont l'image pulmonaire montre une lésion dont on suspecte l'étiologie tuberculeuse.

Tuberculose pulmonaire à frottis positif (TPM+)

La recherche de BK à l'examen direct doit être effectuée sur tout patient qui présente une toux avec expectoration et/ou hémoptysie depuis au moins 3 semaines. Deux échantillons de crachats doivent être demandés selon la méthode suivante :

- le premier est recueilli sur place le jour de la consultation ;

- le second échantillon matinal émis au réveil est recueilli dans un crachoir fourni au patient lors de la consultation de la veille.

Si un seul des deux échantillons est positif, deux autres crachats sont demandés pour confirmer la positivité.

Un cas de tuberculose pulmonaire à microscopie positive (TPM+), est le cas d'un patient présentant :

- deux frottis de crachats ou plus montrant des bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) ou bien ;
- un frottis de crachat positif pour les BAAR, plus une anomalie radiographique compatible, selon l'avis du médecin, avec une tuberculose pulmonaire active.

Tuberculose pulmonaire à frottis négatif (TPM-)

Si les deux expectorations sont négatives, le patient est mis sous antibiothérapie non spécifique pendant 8 jours. Si l'évolution clinique et radiographique est favorable, il ne s'agit pas d'une tuberculose. En cas de persistance des signes cliniques, une nouvelle recherche de BK (2 examens) est demandée ainsi qu'une radiographie pulmonaire. Au vu du résultat de ces examens et de l'état clinique du malade, le médecin peut :

- poursuivre une antibiothérapie non spécifique et demander une troisième série de recherche de BAAR ;
- demander un examen plus complexe: fibroscopie bronchique avec lavage, examen direct et mise en culture ;
- décider de la mise sous traitement antituberculeux du malade.

Un cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative (TPM-), est le cas d'un patient présentant :

- au moins 2 séries de frottis de crachats négatifs pour les BAAR,
- une anomalie radiographique compatible avec une tuberculose pulmonaire active,

- l'absence de réponse à un traitement par des antibiotiques à large spectre ; et la décision par un clinicien de donner à ce patient un traitement antituberculeux complet.

Tuberculose extrapulmonaire

Cette forme est rare. Un examen histologique ou bactériologique doit être exigé pour affirmer le diagnostic.

La tuberculose peut atteindre beaucoup d'autres organes que le poumon, en particulier le système nerveux (méningite tuberculeuse), les ganglions, les os - notamment la colonne vertébrale (mal de Pott), etc. La symptomatologie dépend des organes atteints et le diagnostic de ces formes extra pulmonaires nécessite des examens complémentaires spécifiques [5].

Les sujets atteints du SIDA font souvent une forme de tuberculose extrapulmonaire lorsque leur immunité est très dégradée (à savoir, la pleurésie et la péricardite) [5].

5-3-2. Diagnostic indirect:

Il n'y a pas à l'heure actuelle de sérodiagnostic disponible qui possède une sensibilité et une spécificité compatibles avec un usage diagnostique [6].

5-3-3. L'amplification génomique:

La PCR (polymerase chain reaction) est une technique d'amplification des déterminants génétiques portés par le chromosome bactérien, jusqu'à un niveau suffisant pour qu'ils puissent être détectés et identifiés. C'est un outil utilisé pour l'identification des espèces, pour l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques et pour la comparaison des génomes entre eux, ce qui permet des études épidémiologiques intéressantes. Cependant elle présente des limites à savoir sa moindre sensibilité et dans notre contexte marocain, son coût.

En aucun cas la PCR est prescrite de façon systématique pour le diagnostic de la tuberculose où la culture reste l'élément clé du diagnostic. Toutefois, on peut dégager

quelques recommandations à sa réalisation. C'est tout d'abord le cas des prélèvements positifs à l'examen direct où, en quelques heures, une amplification permet d'affirmer que les bacilles observés appartiennent au complexe "tuberculosis". Elle permet, chez les sujets immunodéprimés ou porteurs de lésions pulmonaires chroniques, d'éliminer une mycobactérie atypique, et d'orienter le diagnostic vers une tuberculose évitant ainsi la prescription d'antibiotiques inadaptés. Chez un malade avec frottis négatifs, chez qui les signes cliniques et radiologiques sont très évocateurs de tuberculose une amplification positive aura une valeur prédictive et acquerra la même valeur qu'une culture positive [6].

5-3-4. Tests utilisés dans le diagnostic de la tuberculose :

5-3-4-1. L'intradermoréaction :

L'IDR, ou test de Mantoux, est un test cutané explorant l'hypersensibilité de type retardé induite par l'injection de composants antigéniques de *M. tuberculosis*. Sa sensibilité chez les patients ayant une tuberculose maladie est de l'ordre de 80 à 96%. Chez les patients ayant une tuberculose infection latente, elle est de l'ordre de 99%. Il existe des situations où l'IDR est faussement négative au cours d'authentiques tuberculoses, c'est le cas de la dépression de l'immunité cellulaire, le cadre du VIH est particulier:

Au stade précoce de l'infection par le VIH, l'IDR est généralement positive en cas de tuberculose-maladie; à un stade plus avancé de la maladie, l'altération de l'immunité cellulaire se traduit notamment par une diminution des réactions d'hypersensibilité retardée,, lorsque le taux de T CD4+ est $<200 \text{ mm}^3$, une anergie à la tuberculine est souvent rapportée, l'IDR n'a pas alors de valeur discriminante. Il est important de rappeler qu'un seuil de 5mm est fixé pour définir la positivité de l'IDR chez un patient infecté par le VIH. La spécificité de l'IDR dépend des critères utilisés pour parler de test positif. Certains patients non infectés par *M. tuberculosis* présentent une réactivité cutanée positive à la tuberculine. Ces réactions croisées sont généralement liées à des infections par des mycobactéries non tuberculeuses soit à une réaction du bacille bilié de Calmette et Guérin d'origine bovine (BCG) [9].

5-3-4-2. Les tests de détection de l'interféron γ :

La clé du contrôle de la tuberculose est la mise en évidence des sujets infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, à risque de développer une tuberculose active [10]. En effet cette stratégie est efficace, car un traitement préventif des sujets infectés non malades diminue le risque de progression vers une tuberculose-maladie de près de 90% [11].

Deux tests, permettent dorénavant d'être précis dans le diagnostic d'un contage tuberculeux chez les sujets même vaccinés par la souche vaccinale BCG de *Mycobactérium bovis* : le quantiFERON-TB® et le T- SPOT.TB®.

Ces tests permettent de mettre en évidence 'in vitro' une réponse immunitaire à l'égard de *M. tuberculosis*. Après stimulation par des protéines mycobactériennes, les LT spécifiques de *M. tuberculosis* synthétisent des cytokines de type Th1, notamment de l'TNF γ dont la détection est à la base de ces nouveaux tests. Le substrat antigénique utilisé pour stimuler les LT a changé au cours du temps. Initialement la tuberculine PPD a servi de support antigénique. Par la suite, le choix des antigènes à utiliser, a découlé de l'avancée des connaissances issues du séquençage complet de *M. tuberculosis* grâce à la biologie moléculaire. Deux protéines d'intérêt ont été identifiées: ESAT-6 et CFP-10, ce sont des protéines de petite taille (<10 kDa), codées par la région RD 1 (RD1 pour region of difference 1) du génome de *M. tuberculosis*. Les gènes codant pour ESAT-6 et CFP-10 ne sont pas présents dans le génome du BCG, ni dans la plupart des mycobactéries non tuberculeuses, mais existent dans le génome de *M. kansasii*, *M. szulgai* et *M. marinum*. Par ailleurs, il existe une homologie d'identité d'ESAT-6 de 36% au niveau protéique par rapport à *M. leprae*. D'autres gènes d'intérêt de *M. tuberculosis* ont été décrits. Un gène localisé dans la région RD1 du *M. tuberculosis* code pour une protéine appelée TB 7. Ce gène serait spécifique du génome de *M. tuberculosis* [9].

Tableau 1 : Différence entre les deux tests INF γ [9]

	Quantifron-TB®	T.SPOT.TB®
«Préparation de départ»	Sang total	Isolement préalable des cellules mononuclées
Système de détection de l'INF γ	Mesure par ELISA de 1' INF γ sécrété mais résultat qualitatif	Mesure par ELISpot des cellules sécrétant de l'INF γ

Trois éléments essentiels doivent être rappelés et mis en mémoire [11] :

- Il n'existe pas de gold-standard de la tuberculose-infection, donc aucun outil diagnostique de référence contre lequel ces tests peuvent être étalonnés.
- En cas de positivité, ils ne sont en aucun cas des indicateurs de protection ou d'évolution vers la tuberculose-maladie.
- Ils ne différencient pas, en cas de positivité la tuberculose-maladie de la tuberculose-infection. Seule l'exclusion, ou la mise en évidence de signes cliniques permettront de faire la différence entre les deux états cliniques.

5-3-4-2-1. Indications des tests INF γ :

Seul le test quantiFERON.TB a été pour l'instant approuvé par la FDA. Les "centers for disease control" (CDC) ont proposé d'utiliser ce test en remplacement de l'IDR pour le diagnostic de la tuberculose-infection [12]. Les recommandations anglaises sont différentes car elles utilisent une stratégie en étape: réalisation d'un test sanguin chez tout sujet présentant une IDR positive. L'inconvénient majeur est l'absence de détection des sujets IDR négatives mais tests sanguins INF γ positives.

Le vrai souci est d'avoir des indications pertinentes afin que ces tests soient vraiment prédictifs d'une chimioprophylaxie. Certaines recommandations précises ont été cependant dégagées [11,13]:

Dépistage du contage tuberculeux

Dépistage des populations à haut risque d'être infecté:

Personnel de santé immigrants venus de zones à forte endémie tuberculeuse (Pays du nord)

Dépistage des populations infectées à risque de développer une tuberculose:

Immunodéprimés (VIH)

Patients sous traitement immunosuppresseur (anti-TNF α)

5-3-4-2-2. Test INF γ et la co-infection VIH/ Tuberculose:

La prévalence de l'infection latente a été estimée par le quantiFERON.TB à 4,6% dans une population de patients infectés par le VIH au Danemark [14].

Mais la sensibilité et la spécificité de ce test n'ont pas encore été déterminées à une large échelle chez des patients infectés par le VIH et immunodéprimés. Un test négatif ne peut donc exclure une tuberculose chez un patient immunodéprimé. Un test positif ne permet pas non plus de distinguer une tuberculose latente d'une tuberculose-maladie: de la même manière qu'après une IDR positive, le patient avec un quantiFERON-TB positif doit bénéficier d'un examen clinique, radiologique et d'examen des crachats afin d'éliminer une tuberculose-maladie. En Afrique du sud, une étude menée sur des adultes asymptomatiques venus d'une région à haute prévalence pour la co-infection VIH-Tuberculose, a trouvé que les résultats positifs des tests tuberculiques étaient inférieurs chez les sujets infectés par le VIH versus non infectés. Par ailleurs, les chiffres de positivité du quantiFERON-TB ne variaient pas significativement avec la présence ou l'absence d'une infection par le VIH malgré le fait qu'une tendance élevée à des chiffres positifs a été observée avec l'utilisation du quantiFERON-TB. La majorité des patients avaient un nombre de LT CD4+ élevé (médian, 392) [15].

Toujours en Afrique du sud, une étude prospective menée sur 293 enfants atteints de tuberculose maladie, a montré que la sensibilité de l'ELISpot (83%) était supérieure à celle des tests tuberculiques (63%) et indépendante de l'atteinte par le VIH, la malnutrition ou l'âge < 3 ans, facteurs influençant de façon défavorable la sensibilité des tests tuberculiques. En effet, la sensibilité de l'ELISpot contrairement à l'IDR n'est pas diminuée

par la malnutrition (78% versus 44%), ni par la co-infection par le VIH (73% versus 36%). Ensemble l'ELISpot et l'IDR semblent être plus contributifs puisque la sensibilité de l'ELISpot chez les enfants avec grande prévalence de l'infection à VIH était de 83% et s'élevait à 91% quand elle était combinée aux résultats des tests tuberculiniques [16,17].

Une autre étude menée sur un nombre limité de patients, suggère que la forte performance diagnostique du test ELISpot (sensibilité de 97%) est indépendante du taux de lymphocytes T CD4+, d'où son intérêt [18]. Une étude préliminaire menée en Zambie, montre une forte sensibilité de l'ELISpot pour la tuberculose maladie (100% pour les patients séronégatifs versus 90% pour les patients séropositifs), ainsi que pour le dépistage de l'infection latente (respectivement 69% et 43%) chez des patients asymptomatiques zambiens séronégatifs et séropositifs [19].

5- 4. Place de l'examen radiologique:

La radiographie thoracique est un des piliers du diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Les infiltrations du lobe supérieur et les cavités sont les signes typiques dans la réactivation de tuberculose, tandis que dans la tuberculose primaire on voit des lymphadenopathies intra-thoraciques. Chez les personnes infectées par le VIH avec un taux élevé de lymphocytes T CD4 (≥ 200 cellules/mm³) le modèle radiographique a tendance à être celui d'une réactivation tuberculeuse avec infiltration du lobe supérieur, avec ou sans cavités [20]. Chez les personnes infectées par le VIH à degré d'immunodépression plus grand (soit un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³), le modèle radiographique est celui d'une primo-infection tuberculeuse avec lymphadénopathie intra-thoracique et infiltration du lobe inférieur (Fig.3 et la Fig.4). Les radiographies thoraciques peuvent apparaître normales dans 7 à 14 % de cas, ce qui pousse à maintenir un degré élevé de soupçon dans l'évaluation d'un patient infecté par le VIH avec des symptômes suggestifs de tuberculose. [21,22]



Fig. 3. Radiographie thoracique d'un patient infecté par le VIH avec une tuberculose disséminée. La radiographie montre une lymphadenopathie hilare bilatérale avec des opacités interstitielles diffuses [23].

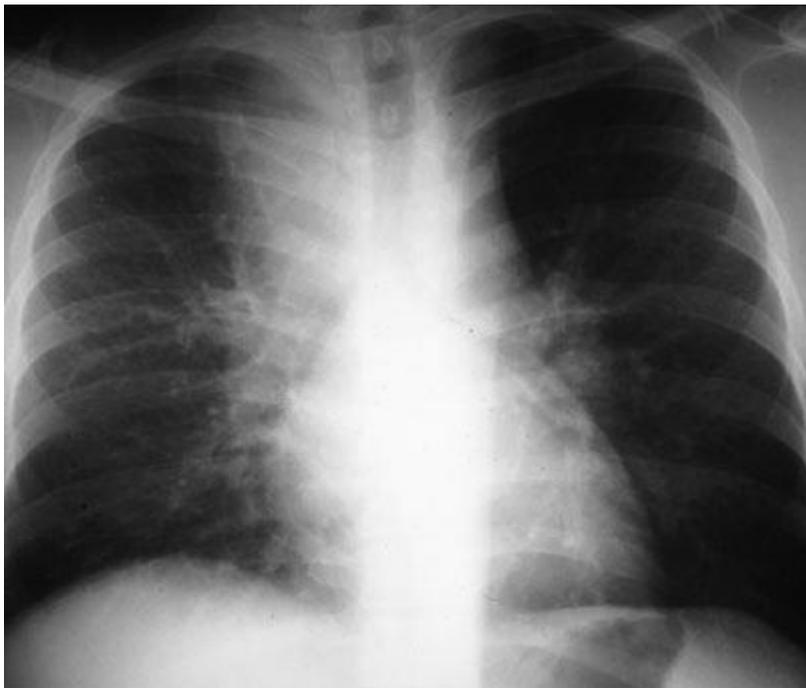


Fig. 4. Radiographie thoracique d'un patient co-infecté VIH-tuberculose. La radiographie montre une vaste paratrachéite droite et une lymphadenopathie hilare [23].

5- 5. Place de la biopsie:

L'élément anatomopathologique constitue une preuve formelle de l'atteinte d'un tissu donné par le bacille de Koch. Il s'agit d'un examen souvent nécessaire pour le diagnostic d'une tuberculose extra pulmonaire.

6 - Formes cliniques : classification :

Il existe deux principales formes de tuberculose [24]:

La tuberculose thoracique qui se distingue en :

Tuberculose pulmonaire

Tuberculose extra pulmonaire thoracique: qui comprend les tuberculoses pleurale, péricardique et ganglionnaire médiastinale.

La tuberculose extra thoracique

En fonction de l'organe systémique atteint, on distingue les: tuberculoses ganglionnaire, urogénitale, ostéoarticulaire, neuromeningée, digestive et la miliaire tuberculeuse. Il existe par ailleurs des localisations rares: atteinte cutanée, atteinte surrénale, atteinte de la thyroïde...

7- Thérapeutique antibiotique selon le protocole national de lutte anti-tuberculeuse :

7-1. Antibiotiques de référence utilisés dans le traitement de la tuberculose:

- Isoniazide ou INH (symbole H), posologie 5 mg/kg/jour (4 à 6)
- Rifampicine (symbole R), posologie 10 mg/kg/jour (8 à 12)
- Pyrazinamide (symbole Z), posologie 25 mg/kg/jour (20 à 30)
- Streptomycine (symbole S), posologie 15 mg/kg/jour (12 à 18)
- Éthambutol (symbole E), posologie 15 mg/kg/jour (15 à 20)

Ces produits sont présents sur le marché en spécialités monocomposées mais on trouve également des associations fixes afin de simplifier le conditionnement, l'approvisionnement et le stockage des médicaments. Il s'agit des spécialités suivantes [5]:

- {RH} : association de rifampicine et d'isoniazide
- {EH} : association d'éthambutol et d'isoniazide

Ces associations permettent une simplification du schéma thérapeutique et une meilleure observance pour une efficacité et une tolérance analogues à celles observées avec les produits administrés séparément [25].

Isoniazide (H) est bactéricide et agit bien au niveau des bacilles en phase de multiplication active,

Rifampicine (R) agit également sur ces bacilles. Elle a en plus une activité bactéricide sur les bacilles quiescents présents dans le caséum solide.

Pyrazinamide (Z) se montre particulièrement active sur les bacilles intracellulaires, en milieu acide, sur lequel il manifeste une activité bactéricide.

Ethambutol (E) a une activité bactériostatique et une action synergique avec celle des autres antibiotiques.

Streptomycine (S) est un antibiotique du groupe des aminosides. Elle a une action bactéricide sur le bacille tuberculeux et est très active en extra cellulaire [5].

7-2. Points sur les antituberculeux de seconde ligne :

Amikacine, est un aminoside fortement bactéricide sur M. tuberculosis.

Fluoroquinolones

Les plus récentes possèdent une activité notable sur M. Tuberculosis. Plusieurs d'entre elles ont une activité antituberculeuse aussi importante que les antituberculeux de 1^{er} ligne. La Ciprofloxacine, l'Ofloxacine et plus récemment la Lévofloxacine et la Moxifloxacine ont un profil d'activité favorable mais l'autorisation de mise sur le marché des fluoroquinolones

ne comporte pas la tuberculose. Elles ne doivent pas être utilisées en 1^{ère} intention en raison du risque de sélection de souches bactériennes résistantes.

Ethionamide :

Sont des antituberculeux plus anciens, bactériostatiques et souvent mal tolérés ce qui en limite l'utilisation aux formes résistantes.

Rifabutine:

Est un dérivé synthétique de la Rifampicine. L'intérêt de son utilisation tient à sa moindre affinité pour le cytochrome P450 qui la rend plus facile à utiliser en présence de médicaments métabolisés par cette enzyme, en particulier les inhibiteurs de protéases dans le traitement de l'infection par le VIH [26].

7-3. Régimes standardisés à Djibouti [5]:

7-3-1. Traitement des nouveaux cas TPM+ : 2ERHZ/4RH (Catégorie 1)

Il est appliqué systématiquement aux nouveaux cas de malades tuberculeux pulmonaires à microscopie positive. La phase intensive initiale associe 4 antituberculeux : éthambutol, isoniazide, rifampicine et pyrazinamide. Isoniazide et rifampicine sont donnés sous forme d'association fixe.

A la fin du deuxième mois, un contrôle bacilloscopique est pratiqué. S'il est négatif, la phase de consolidation est mise en route ; elle associe rifampicine et isoniazide (RH) pendant les 4 mois suivants.

Si, à la fin du deuxième mois, le contrôle bacilloscopique est positif, la phase intensive est poursuivie et un nouvel échantillon de crachat sera examiné une fois par semaine jusqu'à ce que le frottis soit négatif. On prescrira alors au malade la phase de consolidation (4RH).

La phase intensive de la chimiothérapie ne sera pas prolongée au-delà du troisième mois : si, à ce moment-là, la bacilloscopie est toujours positive, la phase de consolidation

(4RH) est prescrite et on suivra de très près ce patient. On ne peut parler d'échec et de changement thérapeutique que si le malade a une expectoration positive au 5^{ème} mois de traitement ou après.

Régime 2ERHZ/4RH et posologie

Tous les jours pendant 2 mois				Tous les jours du 3 ^o au 6 ^o mois
Poids	Rifampicine 150mg Isoniazide 75 mg (associés dans un comprimé)	Pyrazinamide (comprimé de 400mg)	Éthambutol (comprimé de 400mg)	Rifampicine 150mg Isoniazide 75mg (associés dans un comprimé)
Plus de 55kg	4	4	3	4
40 à 55 kg	3	3	2	3
25 à 39 kg	2	2	1,5	2

7-3-2. Le régime de retraitement : 2SERHZ/1ERHZ/5RHE (Catégorie 2)

Ce régime s'applique aux tuberculeux bacillifères qui ont pris antérieurement des médicaments antituberculeux pendant 1 mois ou plus. Il s'agit des cas de rechute, d'échec ou de reprise de traitement après interruption.

Ces différents types de patients doivent être suspectés d'expectorer des bacilles tuberculeux résistants et c'est pourquoi ce régime comprend la prescription quotidienne de 5 antituberculeux pendant les 2 premiers mois (streptomycine, éthambutol, rifampicine, isoniazide et pyrazinamide), puis 4 médicaments pendant 1 mois (éthambutol, rifampicine, isoniazide et pyrazinamide) puis 3 médicaments à donner 3 fois par semaine pendant 5 mois (rifampicine, isoniazide et éthambutol).

Régime 2ERHZ/1 ERHZ/5RHE et posologie

Phase intensive initiale (2SRHZE/1RHZE)

Tous les jours pendant 2 mois				Tous les jours du 3 ^e au 6 ^e mois
Poids	Rifampicine 150mg Isoniazide 75 mg (associés dans un comprimé	Pyrazinamide (comprimé de 400mg)	Éthambutol (comprimé de 400mg)	Streptomycine injection IM
Plus de 55kg	4	4	4	1g*
40 à 55 kg	3	3	3	0,75
25 à 39 kg	2	2	1,5	0,50

* Les maladies ages de plus de 45 ans recevront 0,75g.

Phase de continuation (5RHE)

Trios fois par semaine du 4 ^e au 8 ^e mois		
Poids	Rifampicine 150mg Isoniazide 75 mg (associés dans un comprimé	Éthambutol (comprimé de 400mg)
Plus de 55kg	4	4
40 à 55 kg	3	3
25 à 39 kg	2	2

7-3-3. Traitement des TPM et des TEP : 2RHZ/4RH (Catégorie 3)

Ce régime est appliqué aux nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et aux tuberculoses extrapulmonaires.

Ce régime comprend rifampicine et isoniazide combinés dans un même comprimé pendant 6 mois, avec un supplément de pyrazinamide pendant les 2 premiers mois de chimiothérapie.

Régime 2RHZ/4RH et posologie des médicaments

	<i>Tous les jours pendant 2 mois</i>		<i>Tous les jours du 3° au 6° mois</i>
Poids	Streptomycine injection IM	Pyrazinamide (comprimé de 400mg)	Rifampicine 150mg Isoniazide 75 mg (associés dans un comprimé)
Plus de 55kg	4	4	4
40 à 55 kg	3	3	3
25 à 39 kg	2	2	2

7-4. Effets indésirables majeurs des anti-tuberculeux :

Ethambutol

Neurotoxicité : Essentiellement oculaire à type de névrite optique rétrobulbaire, troubles de la vision de couleurs (rouge, vert), scotome, rétrécissement du champ visuel, neuropathie sensitivornotrice. Ces effets indésirables graves justifient, une surveillance rapprochée des patients avec interruption du traitement devant la moindre anomalie oculaire.

Isoniazide

- Hépatotoxicité: cytolyse dose dépendante, hépatites aiguës (par les inducteurs enzymatiques (ex : Rifampicine).
- Neurotoxicité: neuropathie périphérique (déficit en pyridoxine), excitation neuropsychique, convulsions, névrite optique, atrophie optique....

Pyrazinamide

- Hépatotoxicité: souvent dose dépendante, avec augmentation des transaminases.

Rifampicine

- Réactions d'hypersensibilité: éruptions cutanées, prurit.
- Hépatotoxicité: surtout en association à l'isoniazide et au pyrazinamide, chez les acétyleurs lents et/ ou en cas d'atteinte hépatique préalable.

Aminosides (streptomycine, amikacine)

- Toxicités cochléo-vestibulaire et rénale favorisées par l'âge avancé.

Quinolones (moxifloxacine, lévofloxaïne, ciprofloxacine, ofloxacine)

- Troubles digestifs, accidents convulsifs, troubles neurosensoriels, myalgies, arthralgies, myalgies, tendinopathies, cytolysse hépatique

Ethionamide

- Hépatotoxicité importante à doses thérapeutiques [5].

8- La tuberculose multirésistante

8-1. Définition:

La tuberculose multirésistante est une infection par une souche de M. tuberculosis résistante au moins à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux antituberculeux majeurs du traitement de référence.

8-2. Facteurs favorisant l'émergence de la tuberculose multirésistante:

Les facteurs favorisant l'apparition des souches de M.tuberculosis multirésistantes sont multiples, parmi lesquels on peut citer:

- La prescription d'un régime thérapeutique non standardisé pour traiter une tuberculose à bacilles sensibles,

- L'ajout des antibiotiques un par un en cas d'échec (monothérapies successives)
- La mauvaise observance thérapeutique du patient [27].

8-3. Epidémiologie de la tuberculose multirésistante :

La dernière enquête de l'OMS sur la multirésistance publiée en 2008, estime à 490 000 personnes le nombre de nouveaux cas de tuberculose multi résistante annuellement dans le Monde, soit 5% environ du total des 8,8 millions nouveaux cas de tuberculose, dont plus de 110 000 décès et 28 000 cas développant une tuberculose multirésistante [1]

II. Le Sida et la tuberculose :

1. Définition du stade SIDA maladie:

Le SIDA ou Syndrome d'Immunodéficience Acquis constitue le stade évolué de l'infection à VIH, et se définit par la survenue de manifestations opportunistes ou tumorales liées à la profonde déplétion de l'immunité cellulaire [28].

Classification des 'Centers for Disease Control' (CDC):

Les composantes cliniques et biologiques des différentes phases de l'infection à VIH (Tableau 2) sont synthétisées dans la classification des **Centers For Disease Control**, qui a été revue et modifiée en 1993, et qui permet de déterminer la catégorie dans laquelle se situe le malade, et de planifier ainsi l'attitude thérapeutique [29]. La catégorie C correspond au stade SIDA maladie (Tableau 3).

Tableau 2 : Différentes phases de l'infection à VIH. [28]

Nombre de LT CD4/mm ³	(A) Asymptomatique Primo-infection Lymphadénopathie	(B) Symptomatique Sans critère A ou C	(C) Sida
>500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
<200	A3	B3	C3

Tableau 3 : Catégorie C de la classification du CDC de l'infection à VIH [28]

Catégorie C	<p>Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté l'une des pathologies ci-dessous, il est classé définitivement dans la catégorie C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Candidose trachéale, bronchique, pulmonaire, oesophagienne, extra pulmonaire • Cryptococcose extra pulmonaire • Pneumonie à Peunomocystis Jiroveci • Toxoplasmose cérébrale • Infection à CMV autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire • Rétinite à CMV • Encéphalopathie due au VIH • Infection herpétique, ulcère > 1 mois, ou broncho-pulmonaire, œsopharyngienne • Infection à Mycobacterium tuberculosis pulmonaire ou extra pulmonaire • Infection à mycobactérie identifiée ou non, disséminée ou extra pulmonaire • Infection à mycobacterium avium ou kansaii, disséminée ou extra pulmonaire • Pneumopathie bactérienne récurrente • Septicémie à salmonelloses non typhiques récurrente • Cryptosporidiose intestinale évoluant depuis plus d'un mois • Isosporidiose intestinale chronique évoluant depuis plus d'un mois • Leucoencéphalopathie multifocale progressive ou LEMP • Coccidioïdomycose, disséminée ou extra pulmonaire • Histoplasmosse disséminée ou extra pulmonaire • Sarcome de Kaposi • Lymphome de Burkitt • Lymphome immunoblastique, lymphome cérébral primaire, cancer invasif du col • Syndrome cachectique dû au VIH
--------------------	---

2. Thérapeutique antirétrovirale :

Médicaments Antirétroviraux

Les antirétroviraux actuels agissent au niveau des trois enzymes nécessaires à la réplication du VIH et à l'entrée du virus dans la cellule (Figure 5)

Tableau 5 : Médicaments antirétroviraux actuellement disponibles dans le Monde [2]

Nom commercial	Abréviation	Principe Actif	Fabriquant
Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse : INTI			
Retrovir.	AZT	Zidovudine	GSK
Epivir.	3TC	Lamivudine	GSK
Combivir.	CBV	AZT+3TC	GSK
Ziagen.	ABC	Abacavir	GSK
Kivoxa/Epzicom.	KVX	3TC+ABC	GSK
Trizivir.	TZV	AZT+3TC+A8C	GSK
Zerit.	d4T	Stavudine	BMS
Emtriva.	FTC	Emtricitabine	Gilead
HIVID.	ddC	Zalcitabine	Roche
Truvzda.	TVD	FTC+TDF	Gilead
Videx.	ddl	Didanosine	BMS
Viread.	TDF	Tenofovir	Gilead
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : INNTI			
Rescriptor.	DLV	Delavirdine	Pfizer
Sustiva/Stocrin.	EFV	Efavirenz	BMS/MSD
Viramune.	NVP	Nevirapine	Boehringer Ingelheim
Inhibiteurs de protéase : IP			
Aptivus.	TPV	Tipranavir	Boehringer-Ingelheim
Agenerase.	APV	Amprenavir	GSK
Crixivan.	IDV	Indinavir	MSD
Invlrase 500.	SQV	Saquinavir	Roche
Kalotra.	LPV	Lopinavir/ritonavir	Abbott
Norvir.	RTV	Ritonavir	Abbott
Rayataz.	ATV	Atazanavir	BMS
Tezir/Lexiva.	FPV	Fosamprenavir	GSK
Viracept.	NFV	Nelfinavir	Roche/Pfizer
Inhibiteurs de fusion : IF			
Fuzeon	T-20	Enfuvirtide	Roche
Inhibiteurs d'entrée : IE			
Celsentri/Selzentry.	MVC	Maraviroc	Pfizer

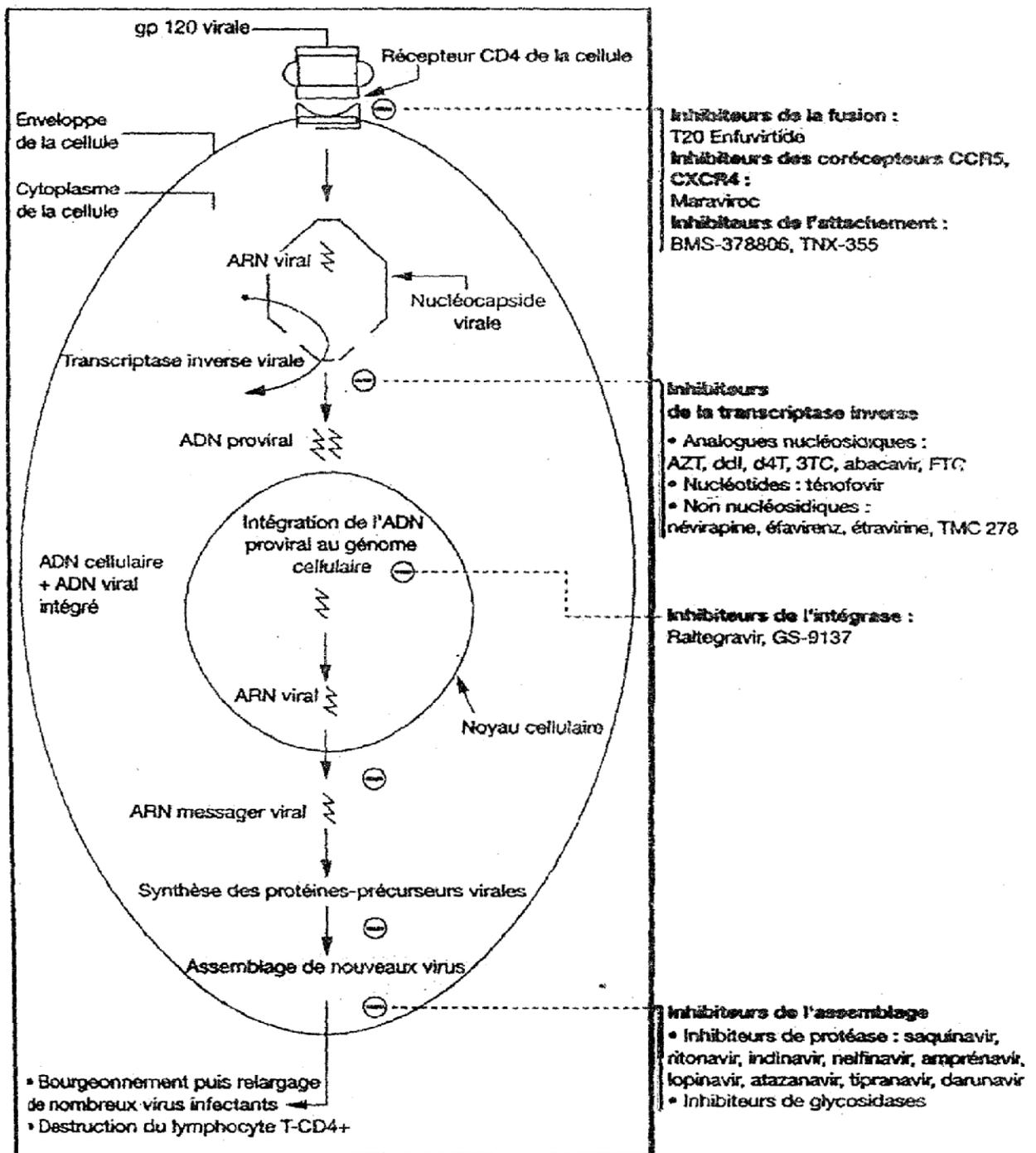


Figure 5 : Cycle de réplication du VIH et sites d'action des antirétroviraux [2]

Critères d'initiation du traitement antirétroviral

Chez l'adulte et l'adolescent, le traitement antirétroviral est recommandé chez [29] :

- Les malades symptomatiques ayant une affection classant au stade SIDA.
- Les malades pauci-symptomatiques ayant moins de 350 CD4/mm³.
- Les malades asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm.

3- Aspects épidémiologiques et clinicobiologiques de la co-infection

3-1. Epidémiologie

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 qui sont co-infectés par le VIH et la tuberculose dont 70% vivant 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.

En 2002. à Djibouti Une enquête dans la population générale (2406 personnes testées âgées de 15 à 49 ans) a chiffré à 2,9 % le taux de séroprévalence. La séroprévalence VIH chez les tuberculeux pulmonaires à microscopie positive a été régulièrement suivie pendant des années et jusqu'en 1999, elle se situait entre 11 % et 14 %. En 2001, une étude a été menée chez les tuberculeux de toutes formes hospitalisés au CPF et la séroprévalence du VIH a été chiffrée à 23 %. Une explosion de l'épidémie VIH est prévisible dans les années qui viennent et, parallèlement, le nombre de cas de tuberculose liés au VIH a de fortes chances d'augmenter si le VIH n'est pas contrôlé à l'instar de certains pays d'Afrique subsaharienne qui ont vu leur incidence de la tuberculose multipliée par 4 en moins de 10 ans [5].

3-2. Aspects clinico-biologiques

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'INF γ 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'INF γ ou de ses récepteurs cellulaires, développent des complications graves et mortelles de tuberculose. Durant l'infection à VIH, la production de l'INF γ est fortement diminuée parallèlement à la réduction des lymphocytes T CD4+, ce qui conduit à une nette augmentation du risque de réactivation endogène de la tuberculose, d'infection ou de réinfection par le M. tuberculosis [30].

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 T CD4+ diminue, une proportion plus élevée de patients présente des formes extra pulmonaires, associées ou non aux formes pulmonaires. En raison de la diminution de l'activation des macrophages, 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 TNF α) 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 [30].

4- Traitement de la tuberculose chez le Patient infecté par le VIH :

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 [31].

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 [32,33]. Cependant, la rifampicine, très puissant inducteur enzymatique, réduit la biodisponibilité de tous 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 [34, 35]. 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 [36].

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 [37]. Peu de données sont disponibles en Afrique subsaharienne. 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 :

- Utiliser une thérapie antirétrovirale avec trois analogues nucléosidiques avec le traitement antituberculeux classique à base de rifampicine est inacceptable, du fait du risque trop élevé d'échec virologique avec sélection de souches virales mutées, Ce qui n'est pas actuellement recommandé en termes de stratégie antirétrovirale,
- 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 antirétroviraux, 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.

Tableau 6. Adaptation des doses de Rifabutine en association avec les Inhibiteurs des protéases (IP) et inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse-transcriptase (INNRT) [28] :

Inhibiteur des protéases (IP)	Posologie de Rifautine
SQV/r 1000/100 mg x 2/j	150 mg x 3/semaine (ou 1j sur 2)
LPV/r 400/100mg x2/j	150 mg x 3/semaine (ou 1j sur 2)
NFV 1250 mg x2/j	150 mg x 3/semaine (ou 1j sur 2)
INNRT	
EFZ 600 à 800 mg x 1/j	450 à 600 mg/j
NVP 200 mg x2/j	300 mg/j

Tableau 7. Modification des concentrations sérique Inhibiteurs des protéases (IP) et inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse-transcriptase (INNRT) en présence de rifampicine ou de rifabutine [28].

Antiprotéases	Rifampicine	Rifabutine
Saquinavir (SQV)	Diminution de 80%	Diminution de 45%
Ritonavir (RTV ou/r)	Diminution de 35%	Pas de données
Indinavir (INV)	Diminution de 92%	Diminution de 34%
Nelfinavir (NFV)	Diminution de 82%	Diminution de 32%
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Diminution de 75%	Pas de données
INNRT		
Efavirenz (EFZ)	Diminution de 13-36%	Pas de modification
Nevirapine (NVP)	Diminution de 37%	Diminution de 16%

Chez les patients infectés par le VIH sous traitement antituberculeux, l'instauration d'un traitement antirétroviral peut entraîner des manifestations cliniques dans un délai moyen de deux semaines en rapport avec le syndrome de restauration immunitaire (SRI)*. Apparaissent de façon isolée ou associée une fièvre (> 39°C quasi constante), une hépatosplénomégalie, une augmentation du volume ganglionnaire, un infiltrat pulmonaire ou des sérites. Ces symptômes régressent spontanément en 10 à 40 jours sans modifier les traitements. Dans les formes sévères des cures de corticothérapie s'avèrent nécessaires [2]. La survenue possible d'un SRI interroge sur le délai optimal d'initiation des antirétroviraux. Au vu des données de la littérature [38, 39,40] et de certaines recommandations [41, 33, 42], plusieurs attitudes sont possibles, sachant que le traitement antituberculeux doit de toute façon être initié en premier; sans retard:

- Le traitement peut être différé pendant toute la durée du traitement antituberculeux 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.

****Syndrome de reconstitution immunitaire [29] :***

Rencontré en particulier dans le cas de tuberculose, il se caractérise par une fièvre, la réapparition d'adénopathies, l'aggravation des lésions pulmonaires en particulier radiologiques, l'apparition de signes neurologiques. Il peut être contrôlé éventuellement par une courte corticothérapie (1 à 2 mg/kg pendant 1 à 2 semaines) et ne doit en aucun cas faire arrêter les ARV.

5. Chimio prophylaxie de la tuberculose chez le patient infecté par le VIH

La chimio prophylaxie est recommandée chez les patients immunodéprimés (Taux de LTCD4+ < 200/mm³) ayant été en contact étroit avec un malade tuberculeux, et dans tous les cas de primo-infection asymptomatique (IDR positive; > 5mm, ou 10 mm si vaccination antérieure conservée). Elle ne peut être prescrite qu'après avoir écarté une tuberculose maladie. Si l'isoniazide à la dose de 5mg/ kg/j durant 6 à 12 mois, associé à la vitamine B6 (50mg/j) a été longtemps la chimio prophylaxie de référence, de nouvelles stratégies thérapeutiques (combinaison d'antituberculeux, prise séquentielle) ont été étudiées et

permettent de diminuer la durée du traitement prophylactique en espérant ainsi augmenter la compliance [43, 44].

L'association pyrazinamide (20mg/kg/j) + rifampicine (10mg/kg/j) pendant 2 mois a une efficacité comparable à l'isoniazide pendant 12 mois chez des patients infectés par le VIH [45]. Toutefois, l'observation de cas d'hépatites médicamenteuses graves (dont 5 mortels) chez des patients soumis à ce régime prophylactique court remet en question ce choix, même si l'hépatotoxicité de l'isoniazide ne semble pas accrue chez les patients infectés par le VIH [46].

L'association isoniazide (300mg/j) + rifampicine (g/j) pendant 3 mois pose également le problème des interactions avec les IP et les INNRT.

Il n'est pas recommandé actuellement de poursuivre à vie ni de renouveler de façon séquentielle cette prophylaxie.

Tableau 8. Conduite à tenir lors d'une co-infection VIH-Tuberculose [28].

Patient déjà traité par ARV		
Poursuite des ARV en modifiant si besoin les molécules pour être compatible avec la prise de Rifampicine.		
Patient non traité par ARV		
Si immunité bonne : CD4 > 200/mm ³	→	Pas de traitement ARV indispensable même si la tuberculose classe en stade IV (SIDA)
Si traitement ARV nécessaire CD4 < 200/mm ³	→	Différer les ARV après les 2 premiers mois de quadrithérapie anti-BK
Si CD4 < 50/mm ³	→	Mise en route des ARV plus précoce, nécessite cependant 15 jours d'anti-BK seuls avant de commencer les ARV

Matériels et Méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au centre antituberculeux PAULE FAURE de Djibouti- République de Djibouti.

Cette étude porte sur les données de 216 dossiers de patients co-infectés par la tuberculose et le VIH pris en charge dans ce centre. Il s'agit de patients diagnostiqués entre Janvier 2004 et Janvier 2009.

1. Critères d'inclusion :

Seuls les patients présentant une tuberculose associée à une infection à VIH ont été inclus dans ce travail. Tous les patients étaient âgés de plus de 15 ans.

2. Critères d'exclusion :

Les patients non co-infectés et les patients à informations caduques ont été exclus, même si les dossiers retenus ne sont pas tous complets.

3. Etude analytique

Afin de mieux apprécier les facteurs de risque de mortalité et ceux liés au diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH, nous avons reparti les patients en différents groupe et établit des comparaisons entre eux :

1- Comparaison entre les patients co-infectés VIH-Tuberculose mis sous ARV (groupe A) et les patients co-infectés sans ARV (groupe B).

2- Comparaison entre les patients co-infectés VIH-Tuberculose décédés (groupe C) et les patients co-infectés à évolution favorable (groupe D).

Le diagnostic de la tuberculose a été posé sur des arguments directs à savoir l'isolement du bacille acido-alcoolo-résistant dans un prélèvement biologique (crachats, LCR, ganglion, plèvre...) et/ou des arguments indirects basés sur la clinique (signes d'imprégnation tuberculeuse) et/ou la présence à la radiographie pulmonaire d'images pathologiques évocatrices de la tuberculose. Le diagnostic de la tuberculose a été également

retenu chez les patients infectés par le VIH ayant bénéficié d'un traitement antibacillaire d'épreuve efficace.

Le diagnostic de l'infection à VIH a été posée lorsque la sérologie au test à l'ELISA était positive avec confirmation par le test de Western Blot.

4. Données analysées des patients tuberculeux infectés par le VIH

Afin de répondre aux objectifs de notre étude, nous avons analysé les données suivantes:

- Variables sociodémographiques :

Elles incluaient: l'âge, le sexe, la nationalité, la circonstance de découverte, le niveau socio-économique, le niveau d'instruction et le comportement à risque.

- Variables cliniques :

Elles regroupaient: les antécédents des patients, les signes fonctionnels et les données de l'examen physique.

- Variables biologiques :

Elles comprenaient:

- L'hémogramme (Hémoglobine, taux de lymphocyte et plaquettes),
- Le taux de Lymphocytes T CD4+ et la charge virale initiaux.
- La recherche de BK. dans les crachats.
- Les sérologies de l'hépatite B et C, les sérologies de la syphilis et de la toxoplasmose.

- Variables radiologiques:

Elles comprenaient:

- La radiographie thoracique

- L'échographie abdominale
- Tomodensitométrie
 - La biopsie à la recherche de granulome gigantocellulaire avec nécrose caséuse.
 - Les modalités thérapeutiques et l'évolution sous traitement.

5. Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives. En moyenne, écart-type et extrêmes pour les variables quantitatives. La saisie des données brutes est faite sur Excel en prenant en considération toutes les variables à exploiter. L'analyse des données ont été effectuées au moyen du logiciel statistique SPSS 10.0. La comparaison entre les groupes a été réalisée en analyse univariée par le Test de Chi2 incluant le test exact de Fisher, le test T de Student ainsi que le test non paramétrique de U Mann-Whitney. Pour ces tests, une valeur P inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats

I. Etude descriptive des patients tuberculeux infectés par le VIH:

Cette étude porte sur 216 dossiers de patients co-infectés par la tuberculose et le VIH pris en charge au centre antituberculeux PAULE FAURE de Djibouti. Ces dossiers furent collectés entre Janvier 2004 et Janvier 2009.

1- Caractéristiques sociodémographiques :

Les différentes caractéristiques sociodémographiques des patients co-infectés VIH-Tuberculose ont rapportées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des patients co-infectés par le VIH-Tuberculose

Variables	n (%) Moyenne ± DS n=216	Extrêmes
Age moyen (ans)	36.7 ± 9,05	[20,72]
Femme	72 (33.6)	
Homme	133 (62.6)	
Origine géographique		
Djibouti ¹ (Figure 1)	102 (47.7)	
Autres:		
Ethiopie	55 (25.7)	
Somalie	23 (10.7)	
Erythrée	1 (0.5)	
Circonstance de découverte		
Dépistage volontaire	9 (4.2)	
Infection opportuniste (IO)	131 (61.2)	
Hospitalisation	14 (6.5)	
(IO) + hospitalisation	9 (4.2)	
(IO) + Grossesse	3 (1.4)	
Situation familiale		
Célibataire	39 (18.2)	
Marie(e)	80 (37.4)	
Divorcée	39 (18.2)	
Veuf (ve)	18 (8.4)	
Parent	109 (51.2)	
Nombre d'enfant moyen	1.9 ± 2	[0,8]
Niveau socioéconomique		
Revenu nul	68 (31.7)	
Revenu irrégulier	9 (4.2)	
Revenu régulier	41 (20.2)	
Comportement à risque		
Gestion de la vie sexuelle		
Désire de grossesse	13 (6.1)	
Utilisation de préservatif		
-oui	12 (5.6)	
-non	28 (13.1)	
-abstinence	19 (8.9)	
Addiction	74 (34.6)	
Niveau d'instruction		
Analphabétisme	43 (20.1)	
Primaire	44 (20.6)	
Collège	25 (11.7)	
Lycée	9 (4.2)	
Universitaire	2 (0.9)	

‰: Pourcentage dans la population étudiée

n: Nombre de cas dans la population étudiée

DS : déviation standard

IO : infection opportuniste

Répartition géographique par ville et quartier des patients tuberculeux VIH+ à Djibouti

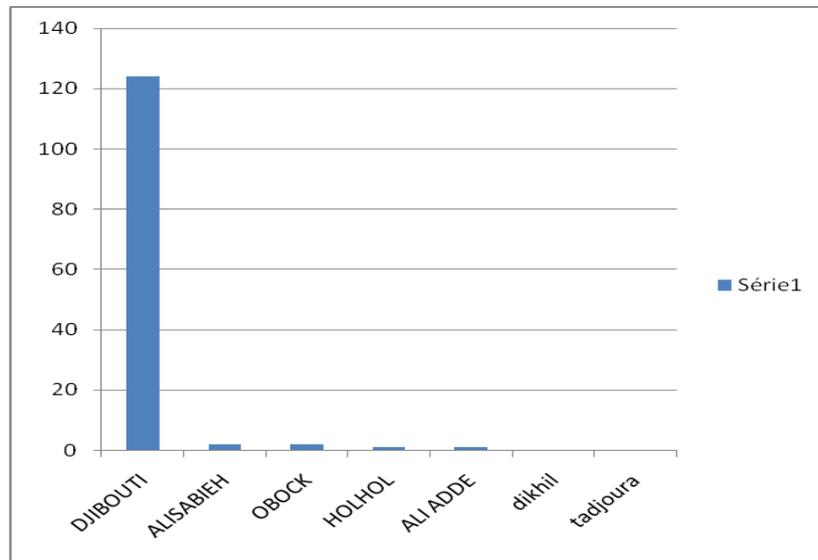


Figure 1 : Histogramme de la répartition des patients co-infectés VIH-Tuberculose dans les différentes villes de la république de Djibouti.

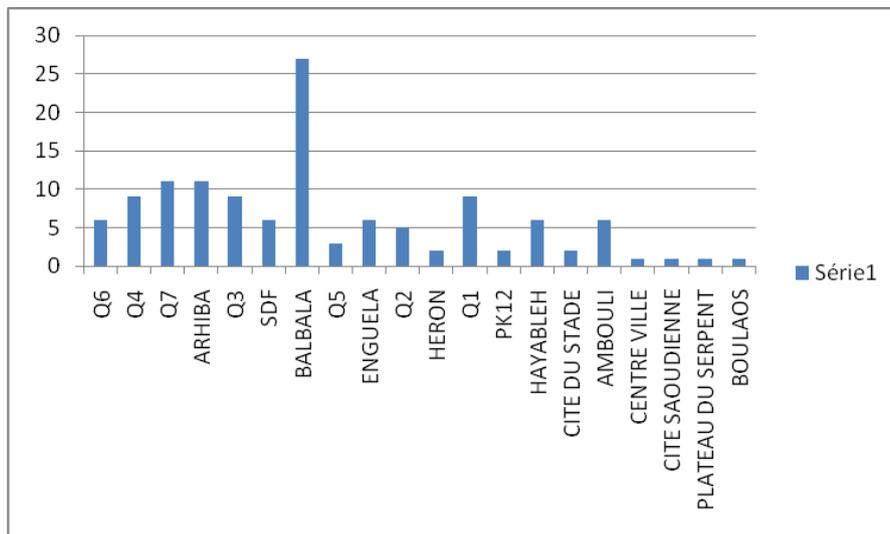


Figure 2 : Histogramme de la répartition géographique des patients co-infectés VIH-Tuberculose dans les différents quartiers de Djibouti ville.

2- Caractéristiques cliniques

Les antécédents et les manifestations cliniques des patients co-infectés VIH-Tuberculose sont rapportés respectivement dans les tableaux 2,3 et la figure 3.

Tableau 2 : Antécédents des patients co-infectés VIH-Tuberculose

Variables	Nombre de cas n=216	%
Antécédents	200	93,9
Syphilis	1	0,5
Contage tuberculeux	2	1
Tuberculose :	114	53,5
Transfusion	25	11,7
Chirurgie	12	5,7
Tabagisme	46	21,6
Diabète	4	2,4

%; Pourcentage dans la population étudiée

n: Nombre de cas dans la population étudiée

Tableau 3 : Manifestations cliniques des patients tuberculeux infectés par le VIH

Variables	Nombre de cas n=216	%
Signes généraux	124	57,4
AEG*	110	51,0
Amaigrissement*	110	51,0
Asthénie*	39	18,1
Fièvre*	82	38
Cachexie*	27	12,5
Signes pulmonaires	84	39,1
Toux	21	9,7
Expectoration	57	26,5
Hémoptysie	1	0,5
Dyspnée	4	1,9
Douleur thoracique	1	0,5
Signes digestifs	56	25,9
Douleurs abdominales	2	0,9
Diarrhée	16	7,4
Constipation	-	-
Vomissements	5	2,4
Dysphagie	-	-
Candidose bucco-pharyngées*	43	20
Signes cutanés (cf. tableau 4)	16	7,4
Manifestations neurologiques	6	2,8
Céphalées	-	-
Troubles de la conscience	4	1,9
Déficit moteur	2	0,9
Signes ostéoarticulaires	4	1,9
Arthralgies	4	1,9
Douleurs osseuses	0	0

Variables	Nombre de cas n=216	%
Manifestations psychiatriques	2	1
Délire	1	0,5
Dépression	1	0,5
Adénopathies*	22	10,2
Cervicales	3	1,4
Médiastinales	2	0,9
Sous maxillaires	1	0,5
Abdominales	1	0,5
Sous mandibulaires	1	0,5
multiples	14	6,5

%: Pourcentage dans la population étudiée

n: **Nombre de cas** dans la population étudiée

REMARQUE : *il est important de mentionner que le nombre de cas par signe clinique correspond juste au nombre de cas signalé positif pour chaque signe. Le pourcentage de données manquantes est très considérable. Car en ne considérant que le total des données renseignées nous obtenons une augmentation importante du pourcentage des signes cliniques et les résultats deviennent les suivants :*

- AEG : 110/130 soit 84,6%
- Fièvre : 82/89 soit 92,1%
- Asthénie : 39/54 soit 72,2%
- Cachexie : 27/41 soit 65,8%
- ADP : 22/43 soit 51,2%
- Candidoses bucco-pharyngées : 42/63 soit 66,7%

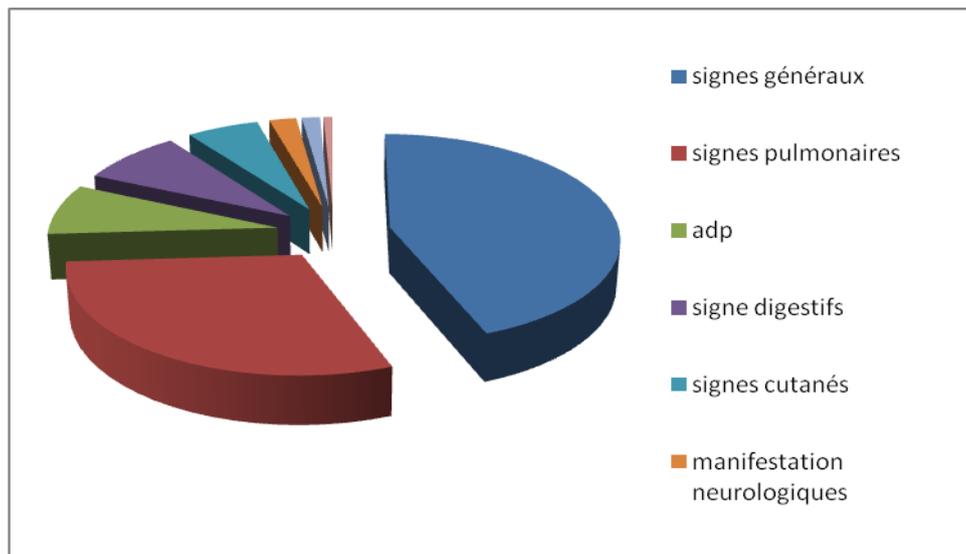


Figure 3 : Répartition des différentes manifestations cliniques des patients co-infectés VIH-Tuberculose.

Tableau 4 : Principaux signes cutanés chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose

Signes cutanés *	Nombre de cas	
	n=16	%
Zona	3	1,4
Herpès	1	0,5
Prurigo	8	3,8
Alopécie	1	0,5
Perlèche	1	0,5
Sensation de brûlure	1	0,5
Eruption cutanée	1	0,5

%; Pourcentage dans la population étudiée

n: Nombre de cas dans la population étudiée

3-Caractéristiques paracliniques

A- Données Biologiques:

Les principales données biologiques recensées des dossiers des patients étudiés sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients tuberculeux infectés par le VIH

Variabes	Nombre ± DS n = 216	Extrêmes
Examens non spécifiques:		
Masse corporelle (kg)	46.5 ± 9,8	[27-76]
Numération Formule Sanguine :		
Hémoglobine (g/dl)	10,2 ±2,2	[3,6-16]
Lymphocytes (/mm ³)	1,7 ±1,0	[0,3-6,3]
Plaquettes (/mm ³)	268.7 ±132,1	[35-708]
Examens spécifiques:		
Taux de LT CD4+ initial (/mm ³)	169.9 ±156,3	[4-643]
Charge virale initiale (copies/ml)	1870133.3 ±3558908,4	[22000-13000000]
Sérologie de l'hépatite positive:		
B	1	-
C	0	-
Sérologie syphilitique positive:		
	1	-

n: Nombre de cas dans la population étudiée

La recherche de BK dans les crachats a été effectuée chez 65 patients. Elle a permis l'isolement du BK chez 57 d'entre eux, soit 26,4 % de l'échantillon étudié (les 216 patients).

La recherche d'infections opportunistes a été effectuée chez tous les patients. La tuberculose reste l'infection la plus répandue, elle a été notée chez plus de 80% de la population étudiée. Elle est suivie des candidoses, des diarrhées infectieuses et des infections cutanées. Cependant les cas de toxoplasmoses cérébrales, de méningo-encéphalites furent caduques avec un seul cas chacune.

Tableau 6 : Les infections opportunistes chez les patients tuberculeux infectés par le VIH

Infections opportuniste	Nombre n=216	%
Infection cutanée	16	7,4
Pneumocystose	2	0,9
Toxoplasmose cérébrale	1	0,5
Méningo-encéphalite cérébrale	1	0,5
Tuberculose	174	80,9
Candidose bucco pharyngée	42	19,5
Diarrhée	16	7,4
Pyodermite	1	0,5

n: Nombre de cas dans la population étudiée

%; Pourcentage dans la population étudiée

B-Explorations radiologiques et autres:

Les données des différents examens radiologiques réalisés chez patients co-infectés sont rapportées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Caractéristiques Radiologiques des patients tuberculeux infectés par le VIH

Variable	Nombre n = 216	%
Radio Thoracique		
Normale :	1	0,5
Anormale :	129	60,0
TPM	107	49,5
ADP médiastinales	2	0,9
Caverne	-	-
Image miliaire	4	1,9
Epanchement péricardique	5	2,3
Epanchement pleural	11	5,1
Echographie Abdominale		
Normale :	-	-
Anomale :		
Ascite	2	0,9
ADP	11	5,1
TDM		
Cérébrale :		
Toxoplasmose	1	0,5
Méningo-encéphalite	1	0,5
Normale	-	-
Thoracique :		
Pleurésie	11	5,1
Miliaire	5	1,9

n: Nombre de cas dans la population étudiée

%; Pourcentage dans la population étudiée

TPM : Tuberculose pulmonaire

TDM : Tomodensitométrie

ADP : Adénopathie

4. Localisations des lésions tuberculeuses :

Les proportions des différentes formes de tuberculose sont rapportées dans les figures 4 et 5. Dans le tableau 8, nous avons rapporté les taux moyens de lymphocytes T CD4 aux différentes localisations tuberculeuses (pulmonaire ou extrapulmonaire) afin de mieux comprendre leurs risques d'apparition.

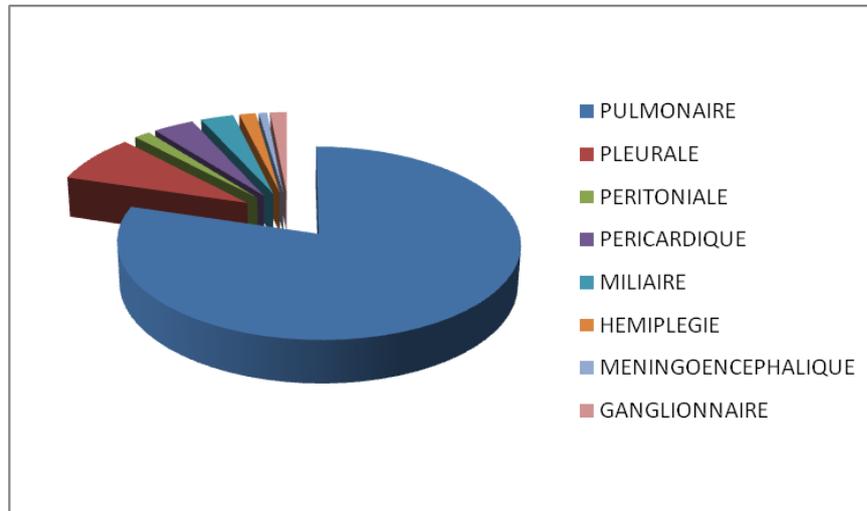


Figure 4 : Répartition de différentes localisations tuberculeuses chez les patients tuberculeux infectés par le VIH.

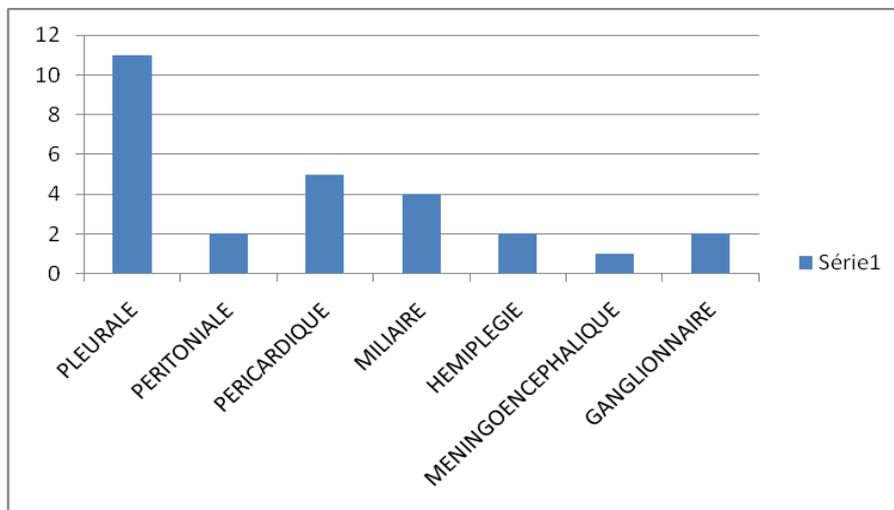


Figure 5 : histogramme de la répartition des différentes formes de tuberculose extrapulmonaire chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose.

Tableau 8 : Corrélations entre le taux de LT CD4+ et les principales localisations tuberculeuses des patients co-infectés VIH-Tuberculose.

	Tuberculose Pulmonaire	Tuberculose Extrapulmonaire
Taux de CD4+ Moyen (moyenne ± DS)	151,2 ± 116,4	150,0 ± 142,0
Nombre de cas à Taux de CD4 <200/mm³ n(%)	44 (20,5)	27 (12,6)
Nombre de cas à Taux de CD4 >200/mm³ n(%)	54 (25,1)	9 (4,2)

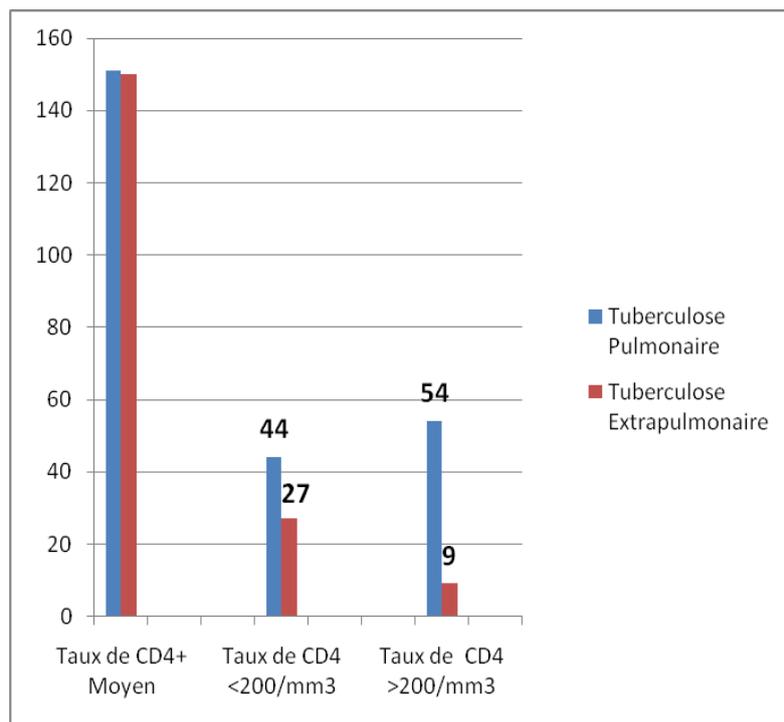


Figure 6 : Corrélations entre le taux de LT CD4+ et les principales localisations tuberculeuses des patients co-infectés VIH-Tuberculose.

5. Traitement :

Les différents types de schéma thérapeutique prescrits aux patients co infectés dans notre population étudié sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9 : les différents traitements prescrits chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose.

Variables	Nombre n= 216	%
sulfaméthoxazole-Triméthoprim	68	31,5
Traitement antituberculeux		
RHZ	72	33,3
RHZE	44	20,4
SRHZ	36	16,7
Ofloxacin-RE	1	0,5
Traitement antituberculeux d'épreuve (RHZ)		
Traitement ARV (HAART):		
Zidovudine (AZT)	110	51,0
Lamivudine (3TC)	125	58,1
Efavirenz (EFV)	117	54,4
Didanosine (DDI)	1	0,5
Stavudine (D4T)	15	6,9
Ritonavir (RTV)	1	0,5
Indinavir (IDV)		
Nevirapine (NVP)	8	3,7
Combinaisons antirétrovirales :		
AZT/3TC/EFV	105	48,8
D4T/3TC/EFV	15	6,9
D4T/3TC/NVP	3	1,4
DDI/TDF/SQV/RTV	1	0,5

HAART : Thérapie Anti-Rétrovirale Hautement Active

% : Pourcentage

R : Rifampicine

H : Isoniaside

Z : Pyrazinamide

E : Ethambutol

S : Streptomycine

6. Evolution :

Les principales modalités évolutives des patients sont rapportées dans le tableau 10. Des effets indésirables médicamenteux ont été notés chez 39 patients. Leur description est rapportée dans le tableau 11.

Tableau 10 : Tableau récapitulatif de l'évolution des patients co-infectés VIH-Tuberculose

Variable	Nombre n=216	%
Evolution Favorable	93	43,1
Evolution défavorable	15	6,9
Décès	26	12,0
Perdus de vue	31	14,4
Rechute tuberculose	5	2,3

Tableau 11 : Effet 2nd médicamenteux chez les patients tuberculeux infectés par le VIH

Effet 2 nd médicamenteux	Nombre n=39	%
Troubles digestifs	9	5,7
Diarrhée	3	1,9
Nausée- vomissement	4	2,5
douleurs abdominales	1	0,6
Anorexie	1	0,6
Rectorragie	1	0,6
Troubles hématologiques	41	25,9
Anémie	32	20,3
Thrombopénie	6	3,8
Lymphopénie	3	1,9
Troubles ostéo-articulaire	2	1,3
Manifestations générales	5	3,2
Fièvre	1	0,6
Frémissement	1	0,6
tremblement	2	1,3
manifestations neuropsychiques	1	0,6

Un seul dossier de cas de résistance au traitement anti-bacillaire a été observé parmi les dossiers étudiés.

Les résultats comparatifs de l'évolution de la charge virale et du taux de lymphocytes T CD4 avant et après traitement sont rapportés dans le tableau 12 et les figures 12 et 13.

Tableau 12 : tableau comparatif de charge virale et du taux de LT CD4 initialement et après traitement

Moyenne	Avant traitement	Après traitement
CV (copies/ml)	1870133,3 ± 3558908,4	1080000 ± 169705,6
CD4 (/mm3)	169,6± 156,2	289,2 ± 153,6

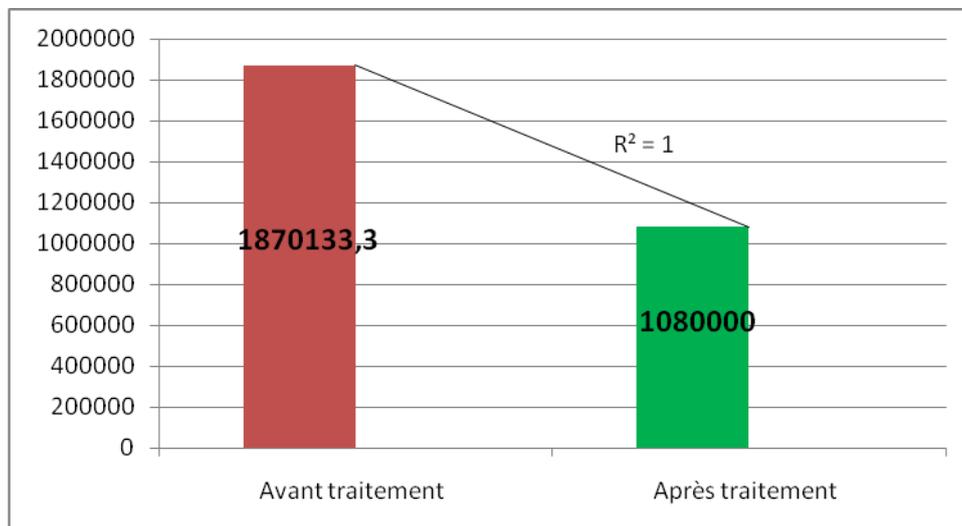


Figure 7 : évolution de la moyenne de la charge virale avant et après traitement

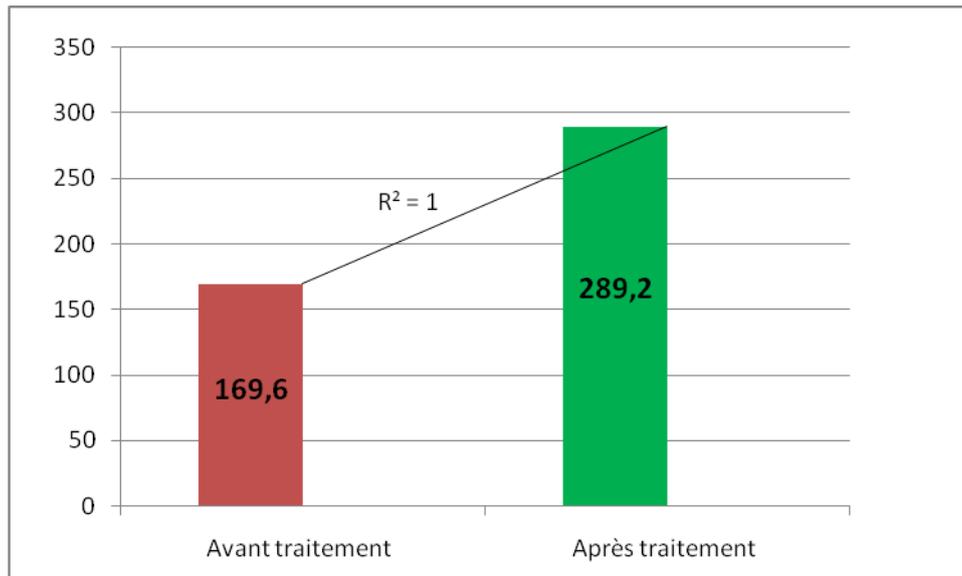


Figure 8 : évolution du taux moyen de CD4 avant et après traitement

II. Etude Analytique :

1. Reconnaissance des facteurs liés au risque de survenue et des critères de mise en route de la prise en charge thérapeutique chez les patients co-infectés VIH-tuberculose:

Nous avons comparé les patients co-infectés VIH-Tuberculose mis sous traitement antirétroviral (ARV+) (Groupe A, n=159) et les patients sans traitement antirétroviral (ARV-) (Groupe B, n= 57). Tous pris en charge au centre anti tuberculeux PAULE FAURE de Djibouti ville entre Janvier 2004 et Janvier 2009.

En analyse univariée, les différentes variables significativement associées à l'instauration d'un traitement antirétroviral chez les patients sont :

- l'altération de l'état général, la fièvre à l'admission, l'asthénie, la cachexie, la toux et les infections opportunistes (diarrhée, candidose,...). De même que la présence de tares sous-jacentes telles que les troubles neuropsychiques, le diabète, la syphilis et l'antécédent de tuberculose.

- L'anémie, la lymphopénie, le faible taux de lymphocytes T CD4 et la charge virale élevée.
- nous avons recensé 8 cas de décès parmi les patients co-infectés VIH-Tuberculose sans ARV contre 18 chez les patients co-infectés VIH-Tuberculose mis sous traitement ARV.

Les différentes données de la comparaison des patients co-infectés VIH-Tuberculose sans ARV versus co-infectés VIH-Tuberculose mis sous traitement ARV sont rapportées dans les tableaux 13 et 14.

Tableau 13 : Comparaison entre les patients co-infectés VIH-Tuberculose mis sous ARV (groupe A) et les patients co-infectés sans ARV (groupe B).

Variables	Groupe A Moyenne ± DS N(%) n=159	Groupe B Moyenne ± DS N(%) n=57
Age de diagnostic (ans)	37,4 ± 9,3	33,7 ± 7,2
Antécédents		
Tuberculose	96 (60,4)	18 (31,6)
Transfusion	17 (10,7)	8 (14)
Chirurgie	7 (4,4)	5 (8,8)
Tabagisme	38 (23,9)	8 (14)
Syphilis	1 (0,6)	0
Diabète	4 (2,4)	0
Addiction	61 (38,4).	13 (22,8)
Niveau socioéconomique :		
Bas	83 (52,2).	30 (52,6)
Moyen	6 (3,7)	0
Analphabétisme	29 (18,2)	11 (19,3)

Variables	Groupe A Moyenne ± DS N(%) n=159	Groupe B Moyenne ± DS N(%) n=57
manifestations cliniques		
Indice de Karnovsky (IK)	77,2 ± 21,3	83,2 ± 14,3
Amaigrissement	68 (42,8)	15 (26,4)
Fièvre	60 (37,7)	22 (38,6)
Asthénie	28 (17,6)	11 (19,3)
Cachexie	24 (15,1)	3 (5,3)
Signes pulmonaires		
Toux	18 (11,3)	3 (5,3)
Expectoration	6 (3,8)	1 (1,8)
Douleur thoracique	-	1 (1,8)
Hémoptysie	-	-
Dyspnée	-	1 (1,8)
Signes digestifs		
Diarrhée	15 (9,4)	1 (1,8)
Vomissement	4 (2,5)	0
Signes neurologiques	4 (2,5)	2 (3,6)
Candidose bucco pharyngée	34 (21,4)	7 (12,3)
Adénopathie	17 (10,7)	5 (8,8)
Evolution		
Décès	18 (11,3)	8 (14)
Favorable	84 (52,8)	9 (15,8)
Défavorable	10 (6,3)	5 (8,8)
Rechute	5 (3,1)	0

n : nombre

% : Pourcentage

Tableau 14 : Comparaison des paramètres biologiques des patients co-infectés VIH-Tuberculose mis sous ARV (groupe A) et des patients co-infectés sans ARV (groupe B).

Variables	Groupe A Moyenne ± DS N(%) n=159	Groupe B Moyenne ± DS N(%) n=57
Examens non spécifiques:		
Masse corporelle (kg)	46.6 ± 9,2	46,1 ± 13,0
Numération Formule Sanguine		
Hémoglobine (g/dl)	11,2 ± 2,2	11,5 ± 2,2
Lymphocytes (/mm ³)	1,4 ± 1,0	1,7 ± 1,1
Plaquettes (/mm ³)	268.7 ± 137,7	268,6 ± 115,7
Examens spécifiques:		
Taux de LT CD4+ initial (/mm ³)	132,3 ± 107,6	282,3 ± 212,7
Charge virale initiale (copies/ml)	2126307,7 ± 3774063,8	205000 ± 21213,2
Sérologie de l'hépatite positive:		
B	1	-
C	0	-
Sérologie syphilitique positive:	1	-

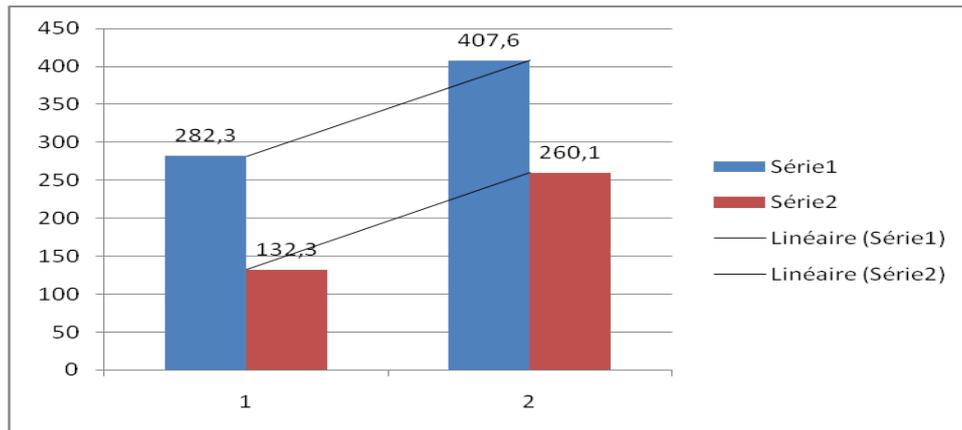


Figure 9 : Comparaison du taux de lymphocytes T CD4+ entre les deux groupes A et B

2. Facteurs de mortalité chez les patients tuberculeux infectés par le VIH :

Afin de mieux comprendre les facteurs de mortalité chez les patients tuberculeux infectés par le VIH, nous avons réalisé une comparaison entre les patients co-infectés VIH-Tuberculose décédés (Groupe C, n=26) au patients co-infectés à évolution favorable (Groupe D, n=93). Les résultats sont rapportés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Comparaison entre les patients co-infectés VIH-Tuberculose décédés (groupe C) et les patients co-infectés à évolution favorable (groupe D).

Variables	Groupe C Moyenne ± DS N(%) n=26	Groupe D Moyenne ± DS N(%) n=93
Age de diagnostic (ans)	39,0 ± 10,6	36,2 ± 7,7
Antécédants		
Tuberculose	14 (53,8)	58 (62,4)
Transfusion	2 (7,7)	14 (15,1)
Chirurgie	1 (3,8)	6 (6,5)
Tabac	2 (7,7)	27 (29)
Syphilis	0	0
Diabète	1 (3,8)	0
Addiction	9 (34,6).	37 (39,8)
Niveau socioéconomique :		
Bas	14 (53,7).	56 (60,3)
Moyen	2 (7,7)	2 (2,2)
Analphabétisme	3 (11,5)	25 (26,9)
manifestations cliniques		
Indice de Karnovsky (IK)	56,7 ± 23,5	79,5 ± 17,7
Amaigrissement	14 (53,8)	47 (50,5)
Fièvre	11 (48,3)	42 (45,2)
Asthénie	4 (15,4)	25 (26,3)
Cachexie	2 (7,7)	17 (18,3)

Variables	Groupe C Moyenne ± DS N(%) n=26	Groupe D Moyenne ± DS N(%) n=93
Signes pulmonaires		
Toux	5 (19,2)	10 (10,8)
Expectoration	0	3 (3,2)
Douleur thoracique	0	0
Hémoptysie	0	1 (1,1)
Dyspnée	1 (3,8)	1 (1,1)
Signes digestifs		
Diarrhée	4 (15,4)	9 (9,7)
Vomissement	2 (7,7)	2 (2,2)
Signes neurologiques	2 (7,7)	3 (3,3)
Candidose bucco pharyngée	8 (30,8)	21 (22,6)
Adénopathie	3 (11,5)	14 (15,1)
Evolution		
Décès	26 (100)	0
Favorable	0	93 (100)
Défavorable	-	-
Rechute	-	-

n : nombre

% : Pourcentage

Tableau 16 : Comparaison entre les paramètres biologiques des patients co-infectés VIH-Tuberculose décédés (groupe C) et les patients co-infectés à évolution favorable (groupe D).

Variables	Groupe C Moyenne ± DS N(%) n=26	Groupe D Moyenne ± DS N(%) n=93
Examens non spécifiques:		
Masse corporelle (kg)	43,0 ± 12,6	47,5 ± 9,2
Numération Formule Sanguine		
Hémoglobine (g/dl)	9,3 ± 2,6	10,3 ± 2,2
Lymphocytes (/mm ³)	1,7 ± 1,0	1,6 ± 0,8
Plaquettes (/mm ³)	244.6 ± 117,5	273,6 ± 136,2
Examens spécifiques:		
Taux de LT CD4+ initial (/mm ³)	61,9 ± 54,5	149,5 ± 119,6
Charge virale initiale (copies/ml)	936000 ± 1714739,0	2453666,7 ± 5179077,2
Sérologie de l'hépatite positive:		
B	0	0
C	0	0
Sérologie syphilitique positive:	0	0

Discussion

Dans notre études, seul le cas de la co-infection VIH/ Tuberculose est discuté. Par ailleurs, la tuberculose est l'infection opportuniste signalée chez tous les patients. De très nombreuses études ont aboutit au constat que la tuberculose est la 1^{ère} des infections opportunistes au cours du SIDA [48]. D'ailleurs, conformément aux recommandations de l'organisation mondiale de la santé, les recommandations nationales imposent désormais la pratique de la sérologie VIH après consentement éclairé du patient devant tout cas de tuberculose [69].

Les résultats de notre étude nous permettent d'apprendre d'avantage d'enseignements sur la co-infection VIH-Tuberculose.

Du point de vue sociodémographique, la tuberculose et l'infection à VIH, affectent une population d'adultes jeunes d'âge moyen $36,7 \pm 9,2$ ans, de niveaux d'instruction et socio-économique bas. Les femmes ne représentent que 33,4% de la population étudiée, ce qui marque une nette prédominance masculine en rapport avec les résultats d'autres études [50,51]. Compte tenu de la situation politique et socioéconomique instables dans les pays de la corne d'Afrique nous assistons à un afflux massif de réfugiés avec une augmentation importante de la densité de la population à la capitale Djibouti-Ville, créant le milieu naturel de développement de la tuberculose [5]. Ceci s'est traduit dans les résultats de notre étude par un pourcentage de 36,9% d'étrangers provenant exclusivement des pays limitrophes en l'occurrence l'Éthiopie, la Somalie et l'Érythrée avec des pourcentages respectifs de 25,7%, 10,7% et 0,5%. L'augmentation de la tuberculose à l'occasion de famine et de guerre a été souvent observé [52].

L'infection à VIH exerce une importante influence sur la pathogénie et l'histoire naturelle de la tuberculose [53]. En effet, on a constaté que la réactivité à la tuberculine, les manifestations cliniques et radiologiques dépendent de la sévérité de l'immunodépression [54,55].

Dans notre cadre d'étude, les manifestations cliniques des patients co-infectés VIH-Tuberculose sont dominées par les signes généraux (57,4%) en particulier l'amaigrissement (51,0%) et la fièvre (38,0%), qui sont quasi-constants au cours de la co-infection VIH/Tuberculose [2]. S'en suivent les signes pulmonaires (39,1%) avec comme principales manifestations; la toux (9,7%) et les expectorations (26,5%). Cette faible proportion de la toux observée dans notre étude, pourrait être en rapport avec la proportion assez importante des formes extra pulmonaires. Dans une étude menée en Thaïlande, Putong M.al on fait une constatation similaire où la toux avait concerné 57,9% des patients thaïlandais [56]. Les signes digestifs (25,9%) sont majoritairement représenté par la diarrhée (7,4%) et la candidose bucco-pharyngée (20,0%). Ces signes digestifs traduisent un état d'immunodépression avancé. En effet dans notre étude, le taux moyen des lymphocytes T CD4 était significativement bas chez les patients présentant une atteinte digestive ($112,6/\text{mm}^3$) par rapport au taux moyen de l'échantillon étudié ($169,6/\text{mm}^3$) avec $p=0,043$. La fréquence élevée de manifestations digestives justifie la recherche de tumeurs et d'infections opportunistes associées [57,58]. Nous notons également une présence des signes neurologiques et neuropsychiatriques (3,8%), s'expliquant par l'existence des formes cérébrales et neuroméningées de la tuberculose, associées ou non à d'autres infections opportunistes à tropisme nerveux. Tous ces signes restent cependant des manifestations cliniques non spécifiques et similaires à ceux des autres infections opportunistes, ne pouvant donc pas être considérés spécifiquement pour poser le diagnostic de la tuberculose. Les symptômes tels que l'hémoptysie considérée comme plus caractéristiques étaient rares, un seul cas est recueilli (0,5%).

Nous constatons alors que l'amaigrissement, la fièvre et la cachexie sont les symptômes cliniques far dans la co-infection VIH-Tuberculose.

En effet, chez les patients infectés par le VIH, la cachexie est une manifestation habituelle, qui pourrait donc être un des facteurs favorisant l'infection par le BK [52].

Mc Murray D.N. et al [59], se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques par lesquels la malnutrition atteint le fonctionnement cellulaire et moléculaire du système immunitaire dans la tuberculose. Leurs études ont été réalisées à partir de tuberculose pulmonaire chez les cochons d'Inde, Leurs conclusions étaient les suivants :

- Une carence protéique perturbe les fonctions des macrophages telles que la production de l'INF γ , la formation de granulomes et leur coopération avec les lymphocytes T dans le contrôle de la croissance des mycobactéries.
- Une déficience en protéines, Zinc et vitamine D diminue la production de cytokines Th1 : IL2 et INF γ , et diminue la réponse dermique à la tuberculine.
- Une carence protéique favorise la séquestration de lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques et s'associe à une perte d'efficacité de la vaccination au BCG.
- Finalement, la carence protéique potentialiserait la production de TGFB par les monocytes et les macrophages infectés par M. tuberculosis, cette cytokine étant un médiateur d'immunosuppression pouvant être impliqué dans la pathogenèse de la tuberculose [60,61].

Macallan D.C et al. [62] se sont intéressés à une interaction bidirectionnelle entre la tuberculose et la malnutrition. En effet, la tuberculose influence l'état nutritionnel par l'activation de cytokines, un métabolisme anormal des protéines, une perte de la masse maigre et des réserves graisseuses, tandis que la malnutrition favorise la susceptibilité à la maladie, entraîne une diminution de la fonction immune et une augmentation de la morbidité consécutive à la maladie.

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 la tuberculose. La surveillance du poids d'un patient infecté par le VIH demeure donc une mesure nécessaire à prendre.

Concernant la fièvre, la littérature rapporte que la production de la cytokine TNF α pourrait être la cause de l'augmentation de la température corporelle au cours de la co-infection SIDA/Tuberculose (Albert et al, Garait et al et Paton et al) [63,64,65].

La bacilloscopie n'était positive que chez 26,4% des patients co-infectés. Cette fréquence élevée des bacilloscopies négatives est une particularité de la co-infection VIH-Tuberculose. Elle s'explique par une faible proportion des formes excavées des tuberculoses pulmonaires ainsi qu'une forte proportion des formes extra pulmonaires [48].

Les données de notre étude montrent une fréquence assez considérable des formes extra pulmonaires (10,9%), en comparaison aux données de la littérature [66, 67, 48]. Le ratio de la tuberculose pulmonaire sur celle extra pulmonaire est de 4,6 ce qui rapporte notre résultat à ceux d'autres études. En effet dans une étude menée en Afrique subsaharienne, Harries et al ont montré que ce ratio était de 2,5. Dans une autre étude menée au Brésil ce ratio était de 3,6 constatant ainsi que la tuberculose au cours de la co-infection VIH/Tuberculose était essentiellement pulmonaire [68,6]. Parmi les formes extra pulmonaires, on note une prédominance de la tuberculose pleurale (40,7% des formes extra-pulmonaires) suivie de la tuberculose péricardique (18,5%) et de la miliaire tuberculeuse (14,8%). D'autres études ont rapportées des résultats presque similaires où la tuberculose ganglionnaire et pleurale figuraient comme principales atteintes extra pulmonaires au cours de la co-infection VIH/ Tuberculose [70, 71, 72]. Mais dans notre cas, la tuberculose ganglionnaire n'est notée que chez 7,4% des patients à tuberculose extra-pulmonaires.

Nos résultats ressortent également une relation entre le statut immunologique et le développement de la tuberculose. En effet, le ratio du nombre de patients à taux de

lymphocytes T CD4 \leq 200/mm³ sur le nombre de patients à taux de LT CD4 \geq 200/ mm³, est de 0,8 chez les co-infectés à tuberculose pulmonaire. Alors qu'il est de 3,0 chez les patients présentant une tuberculose extrapulmonaire malgré des taux moyens voisins (respectivement 151,2/mm³ et 150,0/mm³). Cette donnée est appuyée par Praveen K. et al qui ont avancé que la tuberculose extra pulmonaire était de plus en plus fréquente lorsque l'immunodépression était avancée [66]. Ceci nous ramène à la déduction que l'immunodépression fait le lit de la tuberculose et plus sa sévérité est élevée plus les formes extra pulmonaires apparaissent. Cette fréquence élevée des formes extra pulmonaires pourrait être en rapport avec un délai de consultation plus long. Ainsi donc, la dissémination 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 les efforts par un renforcement des programmes de dépistage de la tuberculose afin de réduire les délais de son diagnostic[73].

Une comparaison des résultats des principaux paramètres de notre série à ceux d'autres séries nous permet de situer notre travail par rapport aux autres travaux menés dans le Monde. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Comparaison des patients tuberculeux infectés par le VIH de notre série à ceux d'autres séries dans le Monde [66,67,48]

	Afrique de l'est : Djibouti Notre série 2009	Asie :Inde Praveen K. et al 2007 [66]	Amérique du Sud :Brésil Naomi A . et al 2002 [67]	Afrique Sub Saharienne : Côte d'ivoire Etholie S.P. et al 1999 [48]
Nature de l'étude	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective	Rétrospective
% de la co-infection	100 (co-infectés seulement)	13.5	7.2	38
Nombre de cas	216	42	100	133
Age moyen (ans)	36,7	29.5	35.8	32.9
Sexe ratio (masculin/Féminin)	1,8	9.5	3	1.8
Signes cliniques (%)			Tuberculose Combinée :	
Fièvre	38,0	90.4	83.7	87.2
Amaigrissement	51,0	78.6	51	97
Toux	9,7	97.6	65.3	---
Diarrhée	7,4	40.5	---	---
Adénopathies	10,2	11.9	44.9	---
BAAR + (%)	26,4	21.4	28.6	45.1
IDR + (%)	---	14.6	---	---
Caverne à la radiographie (%)	---	16.8	6.4	5.8
Pulmonaires	49,5	90.4	40	77.4
Extra pulmonaires	10.9	45.6	11	22.6
Combinés	---	35.6	49	---
Décès	12,0	0	9	15

BAAR+ : Bacilles acido-alcoolo-résistants isolés dans le crachat

IDR+ : Intradermoréaction à la tuberculine positive (>5mm)

REMARQUE : les valeurs grisées correspondent seulement au nombre de cas signalé positif pour chaque signe. Le pourcentage de données manquantes est très considérable. Car en ne considérant que le total des données renseignées nous obtenons une augmentation importante du pourcentage des signes cliniques et les résultats deviennent les suivants :

- Amaigrissement : 110/130 soit 84,6%
- Fièvre : 82/89 soit 92,1%

En matière de prise en charge thérapeutique, la plupart voir la quasi-totalité des patients de notre série ont bénéficié du traitement antituberculeux. Les antituberculeux majeurs ont été prescrits à tous ces patients. La fluoroquinolones n'est prescrit qu'à un seul patient ayant présenté une résistance aux antituberculeux de 1ère ligne. Dans la littérature, les fluoroquinolones sont utilisés en cas de résistance aux antituberculeux de 1ère ligne et lors d'adaptations physiopathologiques : patient souffrant d'insuffisance rénale chronique ou insuffisance hépatique imposant une vigilance accrue avec adaptations de posologie [8].

La trithérapie antirétrovirale, associant 2 INsRT et 1 INNRT était utilisée chez 159 patients, soit 73,6% des patients recensés. Une évolution favorable est notée chez 84 d'entre eux (52,8%). La répartition de ces prescriptions par ordre de fréquence est :

- 1/ La Zidovudine – Lamiduvine – Efavirenz dans 48,8% des cas.
- 2/ La Stavudine – Lamiduvine – Efavirenz dans 6,9% des cas.
- 3/ La Stavudine – Lamiduvine – Névirapine dans 1,4% des cas.

Par rapport à la trithérapie antirétrovirale, la thérapie antituberculeuse n'a donné d'évolution favorable que chez 43,1% des patients co-infectés avec un taux de décès de 12,0% et une évolution défavorable chez 6,9%. Ces résultats ne rejoignent pas ceux rapportés dans la littérature où l'on note un taux de succès thérapeutique allant de 90 à 95% pour les régimes incluant les rifamycines[74]. Alors que la Rifampicine apparait dans tous les régimes antituberculeux prescrits. Cette divergence peut être expliquée par le fait que la trithérapie antirétrovirale a été associée au traitement antibaccillaire chez 73,6% de nos patients co-infectés après un délai moyen d'environ 2 mois et que ces patients ont dus manifester des réactions paradoxales tuberculeuses à l'instauration du traitement antirétroviral, cependant il est important pour le praticien de reconnaître ces réactions paradoxales comme étant une réponse inflammatoire au traitement et de comprendre qu'elles n'indiquent pas nécessairement une résistance aux médicaments ou une réponse inadéquate au traitement [41].

Les effets indésirables sont notés chez 39 patients, soit 18,1% des patients traités ont manifesté au moins une fois des effets indésirables aux différents traitements reçus. Ces effets sont principalement représentés par les troubles hématologiques recensés chez 25,9% des co-infectés et les troubles digestifs chez 5,7%. Les manifestations hématologiques sont surtout marquées par l'anémie chez 20,3% des patients, la thrombopénie et la lymphopénie qui représentent respectivement 82,0%, 15,4% et 7,7% des effets secondaires hématologiques. Ces résultats se rapprochent de résultats de l'étude menée à l'hôpital du point G de Bamako au Mali, visant à décrire les anomalies de l'hémogramme et leur fréquence chez les patients infectés par le VIH où l'anémie était l'anomalie de l'hémogramme la plus fréquente avec un pourcentage de 95,5%, suivie de la lymphopénie (59,8%) puis la leucopénie (27,5%) et la thrombopénie (21%). La tuberculose et le paludisme étaient les pathologies les plus associées à ces anomalies hématologiques. Les médicaments hémato-toxiques les plus utilisés étaient l'association sulfaméthoxazole-Triméthoprim et les antituberculeux (Rifampicine-isoniazide- Ethambutol) [75]. Ce qui nous pousse à incriminer ces médicaments dans notre cas d'étude car l'anémie est notée chez 66,2% des patients mis sous l'association sulfaméthoxazole-Triméthoprim et chez 28,3% des patients mis sous antituberculeux majeurs. La tuberculose et l'infection par le VIH sont des affections à effets nefastes sur l'hématopoïèse et sur les moyens de défense de l'organisme. Leur association aggrave les anomalies hématologiques et immunologiques [76]. Au vu de ces résultats, la numération de la formule sanguine (NFS) doit être systématique et la prescription des molécules hématotoxiques doit être limitée et ce sous surveillance de la NFS [75,77].

Nous ne pouvons nous limiter à la discussion des effets secondaires hématologiques et digestifs sans évoquer le caractère hépatotoxique de ces médicaments quoique nous n'avons pas recueilli des données biologiques dans ce sens car seulement 5 dossiers sur les 216 traités contenaient des valeurs des transaminases et les autres paramètres de l'exploration de la fonction hépatique ce qui ne nous permet pas de calculer des moyennes statistiquement significatives.

Mais il reste important pour nous en tant que pharmacien de connaître ces effets secondaires hépatiques. C'est pourquoi nous illustrons cette étude menée aux USA, à Miami portant sur 138 patients hospitalisés pour le traitement d'une tuberculose, qui a montré que 55% des patients co-infectés par VIH ont déclaré une hépatotoxicité imputée à l'association d'antituberculeux majeurs [78]. Par ordre de fréquence, ce sont le Pyrazinamide, l'isoniazide et la rifampicine qui, étant métabolisés par le foie, entraînent un certain degré de cytolyse hépatique. Les hépatites médicamenteuses représentent 3 à 5 % des effets indésirables médicamenteux et 15% de la mortalité d'origine médicamenteuse [79].

La comparaison entre les patients décédés et les patients à évolution favorable ressort l'anémie (9.3 ± 2.6 g/dl versus 10.3 ± 2.2 g/dl, $p=0,021$), l'immunodépression sévère (61.9 cellules/mm³ versus 149.5 cellules/mm³, $p= 0,002$) et les infections opportunistes telles que la diarrhée (15.9% versus 9.7%, $p=0,0017$) et les candidoses buccales (30.8% versus 22.6%, $p=0,0012$) comme étant les facteurs les plus liés à la surmortalité. La littérature appuie la thèse que, un taux initial de lymphocytes T CD4 effondré, associé des infections opportunistes du tube digestif sont des facteurs de prédisposition à la mortalité. En effet, la fréquence élevée des manifestations digestives justifie la recherche de tumeurs et d'infections opportunistes associées [80]. La littérature rapporte également que 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 [81]. 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. Elles affectent également le métabolisme du fer [82]. Par ailleurs, le TNF α entraîne quant à lui une diminution directe du taux d'érythropoïétine [83]. Dans une étude menée en Europe, une anémie sévère (<8g/dl) a été retrouvée chez 40,8% des patients sidéens décédés au bout de 1an de survie [84]. Dans notre étude nous avons démontré que l'anémie est plus sévère chez les co-infectés décédés

versus co-infectés à évolution favorable, en effet, la moyenne du taux d'hémoglobine était significativement plus basse chez les patients tuberculeux décédés que chez les patients ayant évolués favorablement (9,3g/dl versus 10,3g/dl, $p=0,021$). Ceci doit pousser le praticien à prendre plus au sérieux ce facteur chez les patients infectés par le VIH surtout au stade SIDA comme c'est le cas au cours de la co-infection VIH/Tuberculose, l'incitant ainsi à établir un bilan diagnostique précis [73].

Dans une étude menée au Vietnam, Njo A. T. et al ont démontré que les troubles métaboliques associés aux complications mécaniques de la tuberculose étaient les principales causes de décès identifiées. En analyse multivariée, deux paramètres disponibles à l'admission étaient prédictifs d'évolution fatale chez les patients Vietnamiens décédés : la baisse de la natrémie ($p=0.026$) et la baisse du taux sanguin d'hémoglobine ($p=0,024$) [85].

Pour la mise en route de la trithérapie antirétrovirale chez un patient séropositif l'organisation mondiale de la santé recommande un certain nombre de critères à remplir. Le traitement doit être prioritairement administré aux patients symptomatiques ayant un déficit immunitaire grave (à savoir un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³) les patients chez lesquels la charge virale initiale est très élevée (soit plus de 100000 copies/ml RT-PCR). Ces patients ont un mauvais pronostic et sont exposés à un risque élevé d'évolution pathologique [69]. Dans notre étude, la comparaison entre les co-infectés mis sous ARV et ceux sans ARV montre que l'antécédent de la tuberculose, la lymphopénie T CD4 (132,3 cellules/mm³ versus 282,3 cellules/mm³, $p=0.034$) la charge virale élevée (2126307,7 copies/ml RT-PCR versus 205000 copies/ml RT-PCR) et les affections co-existantes, sont les facteurs favorables pour la mise en route d'une thérapie antirétrovirale. La tuberculose a été détectée avant le VIH chez 60.4% des patients sous ARV contre 31.6% chez les sans ARV avec une différence significative ($p= 0.0031$). Le diabète (2.4%) et la syphilis sont des affections co-existantes notées seulement chez les patients sous ARV susceptibles d'influer sur le choix du traitement[5]. Tous ces paramètres sus cités classent ces patients au stade C (SIDA) de la classification du CDC et imposent donc le début du traitement antirétroviral [6].

Depuis l'avènement de la thérapeutique antirétrovirale, la maladie VIH/ SIDA est passée du statut de maladie quasi uniformément létale à celui d'une infection désormais reconnue chronique. L'objectif de la thérapeutique antirétrovirale est de réduire au maximum la charge virale afin d'arrêter la progression de la maladie et de mieux restaurer l'immunité [2]. Dans notre étude, l'efficacité du traitement antirétroviral a été vérifiée par l'étude de l'évolution de la charge virale et du taux de CD4 avant et après le traitement. On constate une diminution nettement significative de la charge virale moyenne allant de 1870133,3copies/ml RT-PCR à 1080000 copies /ml RT-PCR. En regard des données de la littérature, on admet que le traitement antirétroviral est un facteur protecteur dont l'utilisation limite la mortalité [2,77]. Bien que l'évolution soit favorable chez 52,8 % des patients ayant bénéficié d'un traitement antirétroviral, 11,3% ont décédés chez ces patients contre 14% chez ceux sans ARV et 5 cas de rechute de tuberculose sont recensés. Ces rechutes peuvent être dues à une mauvaise observance du traitement ou que ces patients ont manifesté des réactions paradoxales tuberculeuses à l'instauration du traitement antirétroviral. Cependant il est important pour le praticien de reconnaître ces réactions paradoxales comme étant une réponse inflammatoire au traitement et de comprendre qu'elles n'indiquent pas nécessairement une résistance aux médicaments ou une réponse inadéquate au traitement [41].

La littérature rapporte qu'une mauvaise observance du traitement, peut être à l'origine de rechutes et de la sélection de souches multi-résistantes; ainsi la stratégie d'administration dans le cadre d'une 'Directly Observed Therapy Short-course' (DOTS) est fortement recommandée [86]. Il s'agit d'une stratégie remarquablement efficace, qui permet l'accès aux soins et un traitement de bonne qualité contre la tuberculose; en effet les taux de succès thérapeutique dépassent 80% lorsqu'elle est bien appliquée, cependant seule une petite fraction des cas (16%) a accès à ces régimes curatifs. Pour la mettre en œuvre, certaines conditions sont nécessaires : l'engagement des gouvernements à entreprendre une action soutenue de lutte contre la tuberculose, un diagnostic par microscopie des frottis d'expectoration, un régime de traitement standardisé de 6 à 8 mois

avec une surveillance par l'examen direct pendant au moins les deux premiers mois, la fourniture d'une importante quantité de médicaments certifiés pour le traitement de la tuberculose et enfin un système normalisé d'enregistrement des données et d'établissement de rapports [87].

Enfin un mot sur l'épidémiologie se fait sa place et se dégage à travers nos données sociodémographiques. Les infections opportunistes et l'hospitalisation occupent la plus grande part de la circonstance de découverte de l'infection chez nos patients avec un pourcentage cumulé de 71,9% contre 4,2% pour le dépistage volontaire. Seulement 5,6% des patients déclarent l'utilisation du préservatif comme moyen de protection et 8,9% adoptent l'abstinence. Environ 35% d'entre eux ont avoué l'addiction (à un stupéfiant ou au tabac), chose considérée comme un facteur primaire de vulnérabilité et d'exposition au risque de contamination. Nous notons également que plus de la moitié des patients de notre série sont des parents (mariés, divorcés ou veufs) et le nombre moyen d'enfant par patient est de 1,9 (avec des extrêmes allant de 0 à 8 enfants). L'association de tous ces facteurs à un niveau d'instruction insuffisant et un niveau socioéconomique bas, constitue un panache favorable à l'augmentation du taux d'incidence du VIH et voire de la tuberculose dans les années avenir. Ce qui demandera d'augmenter d'avantage les efforts et les moyens à déployer pour la lutte contre ces deux fléaux. Les meilleurs moyens actuels restent : la veille à la sensibilisation, la lutte contre la pauvreté et la précarité. Pour pouvoir atteindre de tels objectifs, la participation multisectorielle se trouve donc indispensable et doit s'imposer. Par ailleurs J. M'BOUSSA rapporte dans une étude menée dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Brazzaville au Congo, que l'augmentation du taux d'incidence de la tuberculose est en corrélation avec l'augmentation du taux d'incidence du SIDA. Les résultats de cette étude sont rapportés dans les tableaux 2 et 3 suivant :

**Tableau 2 : Incidence de la tuberculose et du SIDA dans le service de Pneumo-
ptisiologie du C.H.U. de Brazzaville.**

	1987	1988	1989	1990
Malades hospitalisés	1367	923	1367	1376
Tuberculose	556 (40,85 %)	475 (51,46 %)	590 (43,16 %)	624 (45,34 %)
SIDA	188 (13,81 %)	177 (19,17 %)	229 (16,75 %)	262 (19,04 %)

**Tableau 3 : Incidence du SIDA parmi les malades tuberculeux du service de Pneumo-
ptisiologie du C.H.U. de Brazzaville.**

	1987	1988	1989	1990
Tuberculose	556	475	590	624
Tuberculose et SIDA	64 (18,30 %)	94 (19,78 %)	108 (11,51 %)	129 (20,67 %)

La différence n'est pas statistiquement significative de 1987 à 1990 pour le nombre de cas de tuberculose ; il en est de même pour l'incidence du SIDA. On note néanmoins un pic de l'incidence de la tuberculose en 1988 (51,46 %) parallèle à celui du SIDA (19,17 %) au cours de la même année. La différence est par contre statistiquement significative de 1987 à 1990 pour l'incidence du SIDA parmi les tuberculeux ($P < 0,001$) [88]. La campagne

d'information du public sur l'infection à VIH doit donc être poursuivie et renforcée car cette affection annihile les efforts de lutte contre la tuberculose. [89,90]

Les limites de notre étude sont représentées essentiellement par :

- Le caractère rétrospectif et monocentrique de notre étude. L'idéal serait de mener une étude prospective et multicentrique, bien qu'elle est difficile à réalisée et nécessite un grand engagement des ressources humaines et matérielles ;
- le nombre important des données manquantes dans plusieurs de nos paramètres étudiés qui pourraient estimer négativement les résultats de ces paramètres ; le problème de l'observance thérapeutique se pose car l'appréciation de l'observance, se limite aux seules déclarations des patients (quant à la prise régulière des traitements), recueillies dans leurs dossiers. Elles ne sont donc pas suffisantes pour les évaluations.

Conclusion

Depuis l'avènement de la maladie VIH/SIDA, la tuberculose revoit son taux d'incidence augmenté au fil des années. Elle reste donc toujours d'actualité. De part leur incidence croissante, la tuberculose, le SIDA et le paludisme constituent un immense défi à relever en matière de santé publique.

L'interaction entre les deux infections aggrave le pronostic vital et augmentent le taux de mortalité chez les patients co-infectés. Dans notre études cette co-infection s'est révélée plus penchée vers une population jeune, de niveau d'instruction et socioéconomique bas. Ceci explique sa fréquence élevée dans les pays en voie de développement en l'occurrence : les pays de l'Asie du sud est et nos pays de l'Afrique subsaharienne.

Chez les patients co-infectés, la tuberculose présente un certain nombre de particularité à savoir : la fréquence des formes extra-pulmonaires due à l'immunodépression sévère ; la fréquence élevée des bacilloscopies de crachat négative et une diminution de la toux et des expectorations.

L'association de ce polymorphisme clinique atypique à un tableau clinique parfois incomplet, rend le diagnostic de la tuberculose difficile à établir. D'autant plus que d'autres affections co-existant et les infections opportunistes peuvent revêtir de tels aspects [80].la Tuberculose, l'immunodépression sévère, les affections co-existantes et l'anémie sont les premières causes de surmortalité au cours de l'infection à VIH. Mais depuis l'avènement de la trithérapie antirétrovirale la prise en charge thérapeutique est rendue possible et la maladie VIH /SIDA est passée du statut de maladie quasi uniformément létale à celui d'une infection chronique. Cependant cette prise en charge seule est insuffisante et la prévention reste d'un intérêt capital dans la lutte contre ces fléaux. D'où la nécessité d'établir une collaboration multisectorielle élargie et de mettre en place une stratégie globale DOTS.

Résumés

Résumé

Titre : La CO-INFECTIION VIH-TUBERCULOSE A DJIBOUTI

CAS DE 216 PATIENTS AU CENTRE ANTITUBERCULOSE PAULE FAURE

Auteur : ABDOURAHMAN ABDOUL-RAGUIB Fouad

Mots-clés : co-infection-infection VIH-tuberculose

La co-infection tuberculose et VIH constitue un problème majeur de Santé Publique à travers le monde. Son incidence est croissante, en particulier dans les régions subsahariennes et le Sud-Est asiatique qui sont actuellement les plus touchées. Les deux infections interagissent l'une sur l'autre, ce qui aggrave le pronostic et augmente la mortalité de ces patients.[49]

Notre étude a porté sur 216 cas de patients co-infectés par le VIH et la Tuberculose. La description clinique et paraclinique de ces cas a montré une proportion considérable des formes de tuberculose extra-pulmonaires avec à leur tête les formes pleurales. La bacilloscopies de crachat négative, une diminution de la toux et des expectorations constituent avec cette forme extrapulmonaire les principaux traits de la tuberculose chez les co-infectés.

La prise en charge thérapeutique des patients co-infectés VIH/Tuberculose est extrêmement délicate et ne manque pas d'effets indésirables.

L'étude des facteurs de mortalité chez ces patients, a permis de ressortir l'antécédent de tuberculose, immunodépression sévères initiale, l'anémie et l'existence d'affection sous-jacentes comme principales causes de surmortalité des séropositifs.

Abstract

Title: : THE CO-INFECTION HIV-TUBERCULOSIS IN DJIBOUTI

STUDY OF 216 PATIENTS IN ANTITUBERCULOSIS CENTER PAULE FAURE

Author: ABDOURAHMAN ABDOUL-RAGUIB Fouad

Key-words: co-infection- HIV infection -tuberculosis

Co-infection tuberculosis/HIV is a major problem of public health around the world. Its incidence is growing increasingly, particularly in sub-Saharan and South-East Asian regions which are now the most infected. The two infections act each one on the other, which aggravates the prognosis and increases mortality of patients [49].

Our study focuses on 216 cases of patients co-infected by HIV and Tuberculosis. Clinical and para-clinical description of these cases showed a considerable proportion of extra-pulmonary form of tuberculosis headed by the pleural forms. Bacilloscopies of negative sputum, a decrease of cough and expectorations are with this extra-pulmonary form, the main features of the tuberculosis in these co-infected cases.

The therapeutic management of co-infected HIV/Tuberculosis patients is extremely difficult and not without side effects.

The study of mortality factors in among the patients has highlighted a previous TB infection, a severe initial immunodeficiency, an anemia and the presence of underlying disease as main causes of mortality of seropositive patients.

ملخص

العنوان: الإصابة المشتركة بعدوى السل وفيروس نقص المناعة في جيبوتي
حالة 216 مريض بمركز محاربة السل بول فور
من طرف: فؤاد عبد الرحمن عبد الرقيب
الكلمات الأساسية: الإصابة المشتركة-الإصابة بفيروس نقص المناعة السل

إن الإصابة المشتركة بعدوى السل وفيروس نقص المناعة مشكلة رئيسية للصحة العمومية في جميع أنحاء العالم ، خاصة في المناطق شبه الصحراوية وجنوب شرق آسيا ، التي تعتبر الآن أكثر المناطق إصابة.

تتفاعل الإصابتان مع بعضها مما يتسبب من زيادة حدة التشخيص وارتفاع معدل الوفيات بين المرضى.

اشتملت دراستنا على ٢١٦ حالة من المرضى المصابين بكلتا العدوتين ، فيروس نقص المناعة البشرية ومرض السل.

الوصف السريري ووصف نتائج التحليلات لهذه الحالات أظهرت أن هناك نسبة كبيرة من أشكال السل خارج الرئة وعلى رأسها أشكال الغشاء الجنبي.

مسحة البلغم السلبية، انخفاض السعال والبلغم، بجانب الأشكال خارج الرئوية هي سمات السل الرئيسية لدى الأشخاص المصابين بالمرضى. القيام بتولي علاج المرضى المصابين بعدوى السل ومرض نقص المناعة البشرية هو في غاية الصعوبة ، ولا يخلو من الآثار الجانبية.

دراسة عوامل الوفيات بين هؤلاء المرضى قد بينت على سوابق الإصابة بالسل ، ونقص المناعة ، وفقر الدم ووجود إصابات عميقة كأسباب رئيسية للوفيات العالية بين المصابين بمرض نقص المناعة

Références Bibliographiques

1. World Health Organisation (WHO). Global Tuberculosis Control. WHO/HTM/TB/2007.362. Geneva: WHO 11th report, 2007.
2. Girard P.M., Katlama Ch., Pialoux G.. VIH Edition 2007. Edition Doin (7^{ème} édition). Chapitres : 10, 20, 26.
3. Encyclopediia Universalis. Historique de la tuberculose, France. Edition 2008.
4. Encyclopédie Wikipedia. Histoire et définition de la tuberculose. Edition 2008. <http://fr.wikipedia.org/wiki/phtysie>
5. Ministère de la Santé, l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Union International de lutte contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires, Djibouti. Guide technique de la lute contre la tuberculeuse en république de Djibouti. Edition 2005
6. Carbonnelle M., Dailloux M., Lebrun L., Maugen J., Pernot C. Bactériologistes du CHU du groupe Azay Mycobactéries. Cahier de formation de biologie n°29, « mycobactéries, mycobactérioses ». Edition 2003. P: 16-61.
7. Pilly E., Infections bactériennes: Tuberculose. Edition 1995 – chapitre 69.
8. Dennis F., Perrone C. Mycobactéries tuberculeuses et mycobactéries atypiques. Edition Elsevier, Collection Medibio. Edition 2004. P: 22, 207, 208.
9. Haute Autorité de Santé, Service Evaluation des actes professionnels. Diagnostic de la tuberculose, France. [serial online] décembre 2006. (consultable sur <http://www.has-sante.fr>).
10. American thoracic society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Journal Respiratory critical care medicine. Edition 2000; P:161: S221-47.
11. Hermann J. L., Simmoney N., Lagrange P.H. Avantages et limites des tests sanguins in vitro lymphocytes T/ interferon gamma comparativement au test à la tuberculine pour diagnostic de la tuberculose. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique. Edition 2006. P : 543-547.

- 12.** Ferrara G., Losi M., D'marco R., Raversi P., Piro R., Meacci M., et al. Use of routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection of with mycobacterium tuberculosis : a prospective study. *Lancet*. Edition 2006 ; 367: 1328-34.
- 13.** Che D., Véziris N., Delacourt C. et al. Colloque : « Performances et intérêt potentiel des nouveaux tests immunologique in vitro dans le diagnostic de la tuberculose ». Centre national de référence des mycobactéries et de la résistance aux antituberculeux et le service d'immunologie tissulaire et cellulaire (Pitié Salpêtrière, IFR 113), en collaboration avec le département des maladies transmissibles de l'institut de Veille Sanitaire. Edition décembre 2006.
- 14.** Brock I., Ruhwald M., Lundre B. et al. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon gamma test. *Respiratory research*. Edition 2006; 7: 56.
- 15.** Rangaka M.X., Wilkinson K.A., Seldon R., et al. The effect of HIV-1 infection on a T cell based and skin test detection of tuberculosis infection. *American Journal respiratory critical care medicine*. Edition 2007. 175:514-520.
- 16.** Libecshuetz S., Bamber S., Ewer K. et al. Diagnosis of tuberculosis in south African children with a T cell based assay: a prospective cohort study. *Lancet*. Edition 2004; 364: 2196-203.
- 17.** Lalvani A.. Diagnosing tuberculosis infection in the 21 st centry: new tools to tackle an old enemy. *Chest* edition 2007; 131: 1898-1906.
<http://chestjournal.org/cgi/content/abstract/131/6/1898>
- 18.** Dheda K., Lalvani A., Miller R.F. et al. Performance of a T cell based diagnostic test for tuberculosis infection in HIV infected individuals is independent of CD4 cell count. *AIDS* edition 2005; 19: 2038-41.
- 19.** Chapman A.L.N., Munkata M., Wilkinson K.A. at al. Rapid detection of active tiberculosis of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individual by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-Specific T calls. *AIDS* edition 2002; 16: 2285-93.

- 20.** Post F.A., Wood R., Pillay G.P.. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tubercle and Lung Dis.* Edition 1995;76:518-21.
- 21.** Greenberg S.D., Frager D., Suster B., et al. Active pulmonary tuberculosis in patients with AIDS: spectrum of radiographic findings (including a normal appearance). *Radiology*; edition 1994; 193:115-119.
- 22.** Long R., Maycher B., Scalcini M. et al. The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for immunodeficiency virus type-1. *Chest* edition 1991; 99:123-127.
- 23.** Goozé L., MD, Stanford University. Charles L. Daley, MD, University of California, San Francisco. Edition May 2003. HIV InSite Knowledge Base Chapter
- 24.** Dautzemberg B. La tuberculose thoracique. *Revue du praticien.* Edition 2002. 52 : 2121-2127.
- 25.** Su W.J., Perng R.P. Fixed-dose combination chemotherapy (Rifater/ Rifinah) for active pulmonary tuberculosis *Lung Diseases.* Edition Nov. 2002; 6 (11) : 1029-32.
- 26.** Bouvet E.. Traitement de la tuberculose et organisation des soins. *Bulletin Epidémiol Habbomadaire.* Edition 2002. 10-11 : 53.
- 27.** Veziris N., Robert J.. Management of multidrug resistant tuberculosis. *La lettre de l'infectiologue.* Edition Oct. 2003, 5 :186.
- 28.** Ministère de la Santé. Guide d'utilisation des ARV chez les patients porteurs du VIH en République de Djibouti, Djibouti. Edition janvier 2005.
- 29.** Ministère de santé. Service des MST-Sida/ DMT/ DELM. Situation Epidémiologique du Sida au Maroc, Maroc. Edition 2007.
- 30.** Aaron L., Saadoun D., Calatroni I., launay O., Mémain N., Vibcent V., Marshal G., Dupont B., Bouchaud O., Valeyre D. and Lortholary O.. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinic. Microbiol. Infect.* Edition 2004; 10: 388,398.

- 31.** Bouvet E., Abitaboul D., Antoun F., Bessa Z., Billy C., Dautzemberg B., Decludt B., Gaudelus J., Jarlier V., Lerasle S., Siruguet O., Vincent V.. Prévention et prise en charge de la Tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France. Revue des Maladies Respiratoires. Edition 2003; 20 : 7S50-7S51.
- 32.** American thoracic society /CDC / Infectious disease society of America: Treatment of tuberculosis. American journal respiratory critical care. Edition 2003.167: 603-62.
- 33.** The NIH and the IDSA. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDS, MMWR edition 2004; 53: RR15.
- 34.** Pozniak A.L., Miller R., Ormerod L.P.. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. AIDS edition 1999; 13: 435-45.
- 35.** Schluger N.W.. Issue in the treatment of active tuberculosis in human immunodeficiency virus infected patients. Clinical infectious disease. Edition 1999; 28: 130-5.
- 36.** Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of Rifamycins for the treatment of Tuberculosis among HIV-infected patients taking proteases inhibitors or no nucleoside reverse transcriptase inhibitors. [serial online] 2004.(consultable sur <http://www.hi-druginteractions.org>)
- 37.** Manosuthi W., Kiertiburanakul S., Sungkanuparph S. et al. Efavirenz. 600mg/ day versus 800g/ day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. AIDS edition 2006; 20: 131-12.
- 38.** Dead K., lamp F.C., Johnson M.A. et al. Outcome of HIV- associated Tuberculosis in the era of HAART. Journal of infectious diseases; edition 2004; 190: 1670-6.
- 39.** Burman W.J., Jones B.E.. Treatment of HIV- related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. American Journal Respiratory Critical Care Medecine. Edition 2001; 164: 7-12.
- 40.** Dean G.L., Edwards S.G., Ives N.J. et al. Treatment of tuberculosis in HIV- infected persons in the era of HAART. AIDS edition 2002; 16: 75-83.

- 41.** Yeni P. (coord). Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion médecine - sciences, [serial online] 2006. (consultable sur <http://www.sante.gouv.fr>)
- 42.** WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource - limited settings: treatment guidelines for a public health approach (2003 revision). WHO 2004.
- 43.** Havlir D.V., Barnes P.F.. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N. Engl. J. Med. In press 1999; 340: 367-73.
- 44.** Jasmer R., Nahid P., Hopewell P. Latent tuberculosis infection. N. Engl. J. med. In press 2002; 347: 1860-6.
- 45.** Gordin F., Chaisson R.E., Matts J.P. Et al. Rifampicin and pyrazinamide versus isoniazide for prevention of tuberculosis in HIV – infected persons: an international randomized trial. JAMA 2000; 283: 1445-50.
- 46.** Gordin F.M., Cohn D.L., Matts J.P. et al.. Hepatotoxicity of rifampicin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV - infected persons: is it than in the HIV – uninfected persons CID 2004; 39: 561-5.
- 47.** ESSID S.. La co-infection Tuberculose /VIH.AIDES. In press 19 oct. 2006.
- 48.** Etholie S. P., Ethui E., Domoua K., Kakou A., Diarasouba M., Mobio N., Bissagnene E., Aoussi E., Kadio A.. La tuberculose à l'heure du sida au centre antituberculeux de Bouaké (Côte d'ivoire). Med mal infect 1999 ; 29 : 99-104
- 49.** BEVILACQUA S., RABAUD C., MAY T.. Co-infection tuberculose-VIH : La tuberculose = HIV-tuberculosis coinfection : Tuberculosis. Paris, FRANCE ; Annales de médecine interne. Masson, édition 2002, vol. 153, n°2, pp. 113-118 (40 ref.)
- 50.** Deivanayagam C.N., Rajasekaran S., Senthilnathan V. et al. Clinico-radiological spectrum of tuberculosis among HIV seropositive: A Tambran study. Indian J. Tub; 48: 123-27.
- 51.** Mohanty K.C., Sundrani R.M., Nair S.. HIV – infection in patients with respiratory disease. Indian J. Tub. edition 1993; 40: 5-12.

- 52.** Lesprit Ph. et Molina J.M.. La co-infection VIH-Tuberculose : Cause et conséquences. Méd. Mal. Infect. Edition 1996 ; 26 : 918-21.
- 53.** Selwyn P.A., Hartel D., Lewis V.A., et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engle J Med. In press 1990; 320: 545-50.
- 54.** Barnes P. F., Bloch A. B., Davidson P. T., Snider D.E. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl. J. Med. In press 1991; 324: 1644-50.
- 55.** Shafer R.W., Edlin B.R. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. Clinical infectious diseases. Edition 1996; 22: 683-704.
- 56.** Putong N.M., Pitisutithum P., Suparanond W., Benjaluck et al. Mycobacterium tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Thailand: clinical manifestations and outcomes Southeast asian Journal of tropical medicine and public health, vol. 33, Edition june 2007.No 2, 346-351,
- 57.** Ashkin D., Hale Y., Hollender E., Lanzardo M., Narita M., Pitchenick A.E., Salfinger M., Jean J., Stambaugh. Mycobacterial disease in patients with HIV infection AIDS and other manifestations of hiv infection (fourth edition). Edition 2003.
- 58.** Bushen O.Y., Richard L. Guerrant. Ethiology and management of diarrhea in HIV-infected patients and impact on antiretroviral therapy, chapter 65.
- 59.** Mc Murray D.N., Dai Ghalen S. and Phalen S. Nutritional modulation of host response to mycobacteria. Frontiers in bioscience; 110-122.
- 60.** Jambon B., Ziegler O., Maire B., Hutin M.F., Parent G. et al. Thymulin and content, of the thymus glands of malnourished children. American J. Clin. Nutr. 1988, 48; 335-342.
- 61.** Kindler V., Sappino A.P., Grau G.E. et al. The inducing role of tumour necrosis factor in the development of bacterial granulomas during BCG infection. Cell. Edition 1989; 56: 731-740.
- 62.** Macallan D.C. Malnutrition in tuberculosis. Diagnosis Microbiol. Infect. Dis. Edition 1999; 34: 153-157.

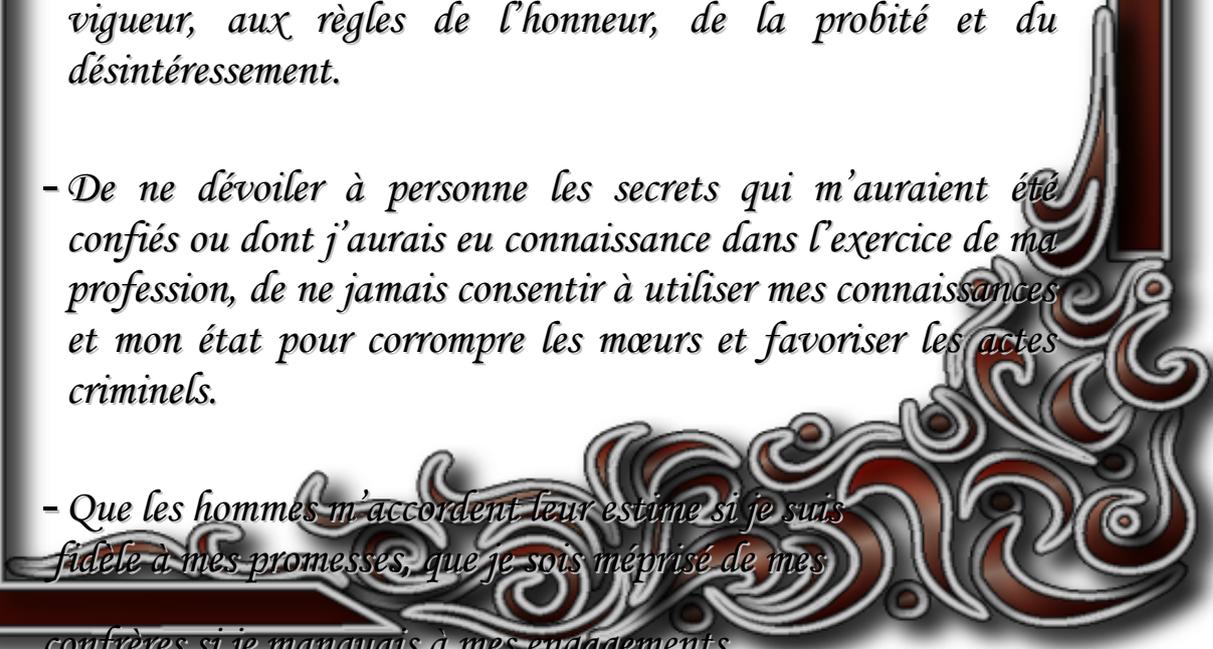
- 63.** Albert P.A., Munsiff S.S., Gourevitch M.N. et al. A prospective study of tuberculosis and human immunodeficiency virus infection: clinical manifestation and factor associated with survival. *Clin. Infect. Dis.* Edition 1997, 24: 661-8.
- 64.** Garrait V., Cadranel J., Mayaud H. et al. Tuberculosis generates a microenvironment enhancing the productive infection of local lymphocytes by HIV. *J. Immunol.* Edition 1997; 159: 2824-30.
- 65.** Paton N.I., Castello-Branco L.R., Jennings G. et al. Impact of tuberculosis on the body composition of HIV infected men in Brazil. *J. Acq. Immune Defic.* Edition 1999.
- 66.** Praveen K. ,Niraj S., Sharma N.C. and Patnaik S.. Clinical profile of tuberculosis in patients with HIV infection/ AIDS *Indian Journal of chest diseases and allied sciences.* Edition june 2007.Vol. 44, NO 3, 159-163.
- 67.** Naomi A., Emerson D. and Olavo H.. Evaluation of diseases patterns, treatment and prognosis of tuberculosis in AIDS patients. *The Brazilian Journal of infectious diseases.* Edition 2002; 6 (1): 29-39.
- 68.** Harries A.D. Tuberculosis in Africa: clinical presentation and management. *Pharmacology. Ther.* Edition 1996; 73:1-50.
- 69.** Organisation Mondiale de la Santé (OMS).Sécurité et efficacité des traitements antirétroviraux chez l'adulte plus particulièrement en situation de ressources limitées. section trois. Guide des thérapies antirétrovirales en situation de ressources limitées. Chapitre : Mise en route du traitement antirétroviral. [serial online]. (consultable sur <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2965f/5.4.html>)
- 70.** World Health Organisation. A clinical manual for southeast Asia. *Who/ Tb/ 96.200 (SEA).*
- 71.** Purohit S.D., Gupta R.C., Bhatara V.K.. Pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in Ajmer. *Lung India.* Edition 1996; 14: 113-20.
- 72.** Thanasekaran V., Krishnarajasekhar O.R., Madhvi S. et al.. Pulmonary disease in HIV – infected patients: An analysis of 16 cases. *Lung India.* Edition 1994; 123-28.

- 73.** AKKAOUI L.. Co-infection VIH-tuberculose expérience du pole d'excellence nord. Thèse de médecine, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, Université Mohamed V, 2008, n° 107, 115p.
- 74.** Ministério de Saúde. Recomendações para terapia antiretroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV. [serial online] Novembre 2000. (consultable sur <http://www.aids.gov.br/consensonovo.pdf> 2000).
- 75.** Oumar A.A. , Dao S. , Goita D. , Sogoba D. , Dembele J.P. , Fogue S.T. , Maiga I.I.. Particularité de l'hémogramme de l'adulte atteint de VIH/SIDA en Afrique, à propos de 200 cas en milieu hospitalier de Bamako, Mali. Louvain médical 2009, vol. 128. ISSN 002466956.
- 76.** Hane A.A., Thiam D., Cissokho S., Kabou F., Ndiaye M., Diop S., Ba O., Fall K., Diop B.M., Diedhiou A., Touré-Fall A. O. et Diakhate L.. Anomalies de l'hémogramme et immunodépression dans l'association VIH/SIDA et tuberculose. « clinique ». Edition juin 1999. Manuscrit n°1970.
- 77.** Nacoulma E.W.C., Some Y., Tieno H., Diallo I., Zoungrana A., Bougnounou R., Ouédraogo C., Drabo J., et Guiard-Schimid J.B.. Evolution des paramètres hématologiques au cours du traitement chez des patients infectés par le VIH au Burkina Faso. « Biologie clinique ». Edition Septembre 2006. Manuscrit n° 2899.
- 78.** Ungo J. R., Jones D., Ashkin D., Hollender E. S., Bernstein D., Albanese A. P., Pitchenik A. E.. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. American Journal critical care Med. Edition june 1998. Vol. 157, N°1871-76.
- 79.** Communication de S. Pol. Mécanismes de l'hépatotoxicité des médicaments. La lettre de l'infectiologue, Paris, juillet-août 2003, 3.
- 80.** Kaslaw R.A., Tang J., Tefik Dorak M.. The role of host genetic variation in HIV infection and its manifestations AIDS and other manifestation of HIV infection (fourth edition). Edition 2003.
- 81.** Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. AIDS Rev. Edition 2002; 4: 13-20.

- 82.** Means RT., JR. Cytokines and anaemia in human immunodeficiency virus infection. *Cytokines. Cell. Mol. Ther.* 1997; 3: 179-86.
- 83.** Kreuzer K.A., Rockstroh J.K., Jelkman W. et al.. Inadequate erythropoietin response to anaemia in HIV patients: relationship to serum levels of tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and their soluble receptors. *Br. J. Haematol.* Edition 1997; 96: 235-9.
- 84.** Mocroft A., Kirk O., Barton SE. et al.. Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV-infected patients from across Europe. EuroSIDA study group. *AIDS.* Edition 1999; 13: 943-50.
- 85.** Njo A.T., Duc N.H., Lan N.H. et al.. Evolutions fatales chez les patients vietnamiens co-infectés par le virus VIH et la tuberculose (BAAR) au cours ou au décours immédiat de leur hospitalisation. Elsevier Masson, Edition 2007.
- 86.** Alwood K, Keruly J, Moore-Rice et al.. Effectiveness of supervised, intermittent therapy for tuberculosis in HIV infected patients. *AIDS.* Edition 1994; 8: 1103-8.
- 87.** Equipe du projet objectif pour le millénaire (projet de la tuberculose). En finir avec une maladie meurtrière. www.umillenumprojet.org
- 88.** M'BOUSSA J.. Augmentation régulière de l'incidence du sida parmi les tuberculeux dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Brazzaville – Congo. *Médecine d'Afrique Noire* : 1991, 38
- 89.** M'cleo D.T., Meill P., Robertson V.J., Latif A.S., Emmanuel J.C., Els J.E., Gwanzura L.K.Z., Trijssenaar F.E.J., N'Ziramasanga P., Jongelining G.R., Katzens Tein D.A., N'Kanza N., Lucas S.B. Pulmonary diseases in patients infected with the human immunodeficiency virus in Zimbabwe, central Africa. *Transaction of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene.* Edition 1989, 83, 694-697.
- 90.** Traore B.M., Quenum B., Rosen Hein M., Danis M., Duflo B., Gentilini M., Complications infectieuses du SIDA chez le sujet Africain. *Médecine d'Afrique Noire*, 1989, 36, 334-339.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي " والله على ما أقول

الإصابة المشتركة بعدوى السل
وفيروس نقص المناعة في جيبوتي
حالة 216 مريض بمركز محاربة السل ببول فور
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: فؤاد عبد الرحمن عبد الرقيب
المزاد في 26 دجنبر 1984 بدجيبوتي

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإصابة المشتركة – الإصابة بفيروس نقص المناعة – السل.
تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

مشرف

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد الزهيدي

أستاذ مؤهل في الكيمياء العلاجية

السيد: سعد لمراني

أستاذ في علم الفيروسات

أعضاء

}