

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

REPUBLIQUE DU MALI
Un Peuple- Un But- Une Foi



UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES ET DES
TECHNOLOGIES DE BAMAKO

Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

FMOS

THESE

**EVALUATION DE LA PRATIQUE DE LA
CHIMIOPROPHYLAXIE ANTI-TUBERCULEUSE
A BAMAKO ET A KATI**

Présentée et soutenue publiquement le 22/01 / 2019 devant la Faculté de
Médecine par

M^{lle} Marie-Marcelle NGO MANDENG

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

MEMBRES DU JURY

Président : **Pr. Yacouba TOLOBA**
Membre : **Dr Mariam TRAORE**
Co-directeur : **Dr. Abdoulaye TRAORE**
Directrice : **Pr. Daouda Kassoum MINTA**

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017- 2018

ADMINISTRATION

DOYEN : **Seydou DOUMBIA** - PROFESSEUR
VICE-DOYEN : **Ousmane FAYE** - MAITRE DE CONFERENCES
SECRETAIRE PRINCIPAL : **Dr. Monzon TRAORE**- MAITRE-ASSISTANT
AGENT COMPTABLE : **Monsieur Harouna SIDIBE**- INSPECTEUR DU TRESOR

LES PROFESSEURS A LA RETRAITE

Mr Yaya FOFANA
Mr Mamadou L. TRAORE
Mr Mamadou KOUMARE
Mr Ali Nouhoum DIALLO
Mr Aly GUINDO
Mr Mamadou M. KEITA
Mr Siné BAYO
Mr Sidi Yaya SIMAGA
Mr Abdoulaye Ag RHALY
Mr Boukassoum HAIDARA
Mr Boubacar Sidiki CISSE
Mr Massa SANOGO
Mr Sambou SOUMARE
Mr Sanoussi KONATE
Mr Abdou Alassane TOURE
Mr Daouda DIALLO
Mr Issa TRAORE
Mr Mamadou K. TOURE
Mme SY Assitan SOW
Mr Salif DIAKITE
Mr Abdourahmane S. MAIGA
Mr Abdel Karim KOUMARE
Mr Amadou DIALLO
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mr Kalilou OUATTARA
Mr Amadou DOLO
Mr Baba KOUMARE
Mr Bouba DIARRA
Mr Bréhima KOUMARE
Mr Toumani SIDIBE
Mr Bougouzié SANOGO
Mr Souleymane DIALLO
Mr Bakoroba COULIBALY
Mr Seydou DIAKITE
Mr Amadou TOURE
Mr. Mahamane Kalilou MAIGA
Mr Somita KEITA
Mr. Filifing SISSOKO
Mr Alhousseini Ag MOHAMED
Mme TRAORE J. THOMAS
Mme Habibatou DIAWARA
Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Djibril SANGARE
Mr Issa DIARRA
Mr Yeya Tiemoko TOURE
Mme MAIGA Fatoumata SOKONA

Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacognosie
Médecine interne
Gastro-Entérologie
Pédiatrie
Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Santé Publique
Médecine Interne
Législation
Toxicologie
Chimie Analytique
Chirurgie Générale
Santé Publique
Orthopédie - Traumatologie
Chimie Générale & Minérale
Radiologie
Cardiologie
Gynéco-Obstétrique
Gynéco-Obstétrique
Parasitologie
Chirurgie Générale
Zoologie - Biologie
Stomatologie
Urologie
Gynéco-Obstétrique
Psychiatrie
Bactériologie
Bactériologie – Virologie
Pédiatrie
Gastro-entérologie
Pneumologie
Psychiatrie
Cardiologie
Histo-embryologie
Néphrologie
Dermato-Léprologie
Chirurgie générale
O.R.L.
Ophtalmologie
Dermatologie
Anesthésie - Réanimation
Chirurgie Générale
Gynéco-Obstétrique
Entomologie médicale, Biologie cellulaire, Génétique
Hygiène du Milieu



LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Alou BA
Mr Bocar Sidy SALL

Ophtalmologie (DCD)
Orthopédie Traumatologie - Secourisme (DCD)

Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie (DCD)
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale (DCD)
Mr Moussa TRAORE	Neurologie (DCD)
Mr Yénimégué Albert DEMBELE†	Chimie Organique (DCD)
Mr Anatole TOUNKARA †	Immunologie(DCD)
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie (DCD)
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie (DCD)
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
MrModibo SISSOKO	Psychiatrie (DCD)
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie (DCD)
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL (DCD)
MrBouraima MAIGA	Gynéco/Obstétrique (DCD)
Mr. Mady MACALOU	Orthopédie/ Traumatologie (DCD)
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie (DCD)
MrAbdoulaye DIALLO	Ophtalmologie (DCD)
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie(DCD)
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale (DCD)
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie (DCD)

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

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr ZimogoZié SANOGO	Chirurgie Générale
Mr Adégné TOGO	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	ORL
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie – Réanimation
Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
Mr. Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-réanimation
Mr Samba Karim TIMBO	ORL, Chef de D.E.R
Mr Aly TEMBELY	Urologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Sékou SIDIBE	Orthopédie. Traumatologie
Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
Mr Adama SANGARE	Orthopédie - Traumatologie
Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
MrDrissa KANIKOMO	Neuro Chirurgie
Mr Oumar DIALLO	Neurochirurgie
Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
Mr Yacaria COULIBALY	Chirurgie Pédiatrique
Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale
Mr AdamaKonoba KOITA	Chirurgie Générale
Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
Mr Mamby KEITA	Chirurgie Pédiatrique
Mr BroulayeMassaoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
Mr. Moussa Abdoulaye OUATTARA	Chirurgie thoracique et cario-vasculaire
Mme Kadiatou SINGARE	ORL-Rhino-Laryngologie
Mr Hamidou Baba SACKO	ORL

Mr Bréhima COULIBALY
Mr Hamady TRAORE
Mr Lamine Mamadou DIAKITE
Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE

Chirurgie Générale
Odonto-Stomatologie
Urologie
Urologie

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Youssouf SOW	Chirurgie Générale
Mr Mamadou DIARRA	Ophtalmologie
Mr Boubacary GUINDO	ORL
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale
Mme Fatoumata SYLLA	Ophtalmologie
Mr Nouhoum DIANI	Anesthésie-Réanimation
Mr Aladji Seïdou DEMBELE	Anesthésie-Réanimation
Mme Fadima Koréïssy TALL	Anesthésie Réanimation
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Tioukany THERA	Gynécologie Obstétrique
Mr Boubacar BA	Odonto-Stomatologie
Mme Aïssatou SIMAGA	Ophtalmologie
Mr Seydou BAKAYOKO	Ophtalmologie
Mr Sidi Mohamed COULIBALY	Ophtalmologie
Mr Adama GUINDO	Ophtalmologie
Mme Fatimata KONANDJI	Ophtalmologie
Mr Siaka SOUMAORO	ORL
Mr Koniba KEITA	Chirurgie Générale
Mr Sidiki KEITA	Chirurgie Générale
Mr Soumaïla KEITA	Chirurgie Générale
Mr Issa AMADOU	Chirurgie pédiatrique
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Bréhima BENGALY	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Sékou Bréhima KOUMARE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Boubacar KAREMBE	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr. Idrissa TOUNKARA	Chirurgie Viscérale ou générale
Mr. Mohamed Kassoum DJIRE	Chirurgie pédiatrique
Mr Abdoul Aziz MAIGA	Chirurgie thoracique
Mr Oumar COULIBALY	Neurochirurgie
Mr Mahamadou DAMA	Neurochirurgie
Mr Youssouf SOGOBA	Neurochirurgie
Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
Mr Moussa DIALLO	Neurochirurgie
Mr Abdoulaye NAPO	Ophtalmologie
Mr Nouhoum GUIROU	Ophtalmologie
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie traumatologie
Mr Layes TOURE	Orthopédie traumatologie
Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie traumatologie
Mr Louis TRAORE	Orthopédie traumatologie
Mr Seydou GUEYE	Chirurgie buccale
Mme Kadidia Oumar TOURE	Orthopédie-dento-faciale
Mr Ahmed BA	Prothèse dentaire
Mr Bougady COULIBALY	Prothèse dentaire
Mr Abdoulaye KASSAMBARA	Odonto-Stomatologie
Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Alphousseiny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Mr Youssouf SIDIBE	ORL
Mr Fatogoma Issa KONE	ORL
Mr Amadou KOSSOGUE	Urologie
Mr Dramane Nafou CISSE	Urologie
Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie

Mr Alkadri DIARRA	Urologie
Mr Seydina Alioune BEYE	Anesthésie Réanimation
Mr Hammadoun DICKO	Anesthésie Réanimation
Mr Moustapha Issa MANGANE	Anesthésie Réanimation
Mr Thierno DIOP	Anesthésie Réanimation
Mr Mamadou Karim TOURE	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoul Hamidou HALMEIMOUN	Anesthésie Réanimation
Mr Daouda DIALLO	Anesthésie Réanimation
Mr Abdoulaye TRAORE	Anesthésie Réanimation
Mr Siriman Abdoulaye KOITA	Anesthésie Réanimation
Mr. Mahamadou Coulibaly	Anesthésie Réanimation
Mr Ibrahima SANKARE	Chirurgie thoracique et Cardiovasculaire
Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie Obstétrique
Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie Obstétrique
Mme Aminata KOUMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Mamadou SIMA	Gynécologie Obstétrique
Mr Seydou FANE	Gynécologie Obstétrique
Mr Amadou BOCOUM	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie Obstétrique
Mr Ibrahima Ousmane KANTE	Gynécologie Obstétrique
Mr Alassane TRAORE	Gynécologie Obstétrique

2. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Adama DIARRA	Physiologie
Mr Ibrahim I. MAIGA	Bactériologie – Virologie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie-Pathologie Chef de DER

3. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Mahamadou A. THERA	Parasitologie -Mycologie
Mr Djibril SANGARE	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Guimogo DOLO	Entomologie Moléculaire Médicale
Mr Bokary Y. SACKO	Biochimie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Bakary MAIGA	Immunologie

4. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Abdoulaye KONE	Parasitologie - Mycologie
Mme Safiatou NIARE	Parasitologie - Mycologie
Mr Sanoukho COULIBALY	Toxicologie
Mr Mamoudou MAIGA	Bactériologie-Virologie
Mr Sidi Boula SISSOKO	Histologie embryologie et cytogénétique
Mr Bréhima DIAKITE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Yaya KASSOGUE	Génétique et Pathologie Moléculaire
Mr Bourama COULIBALY	Anatomie pathologique
Mme Aminata MAIGA	Bactériologie Virologie
Mme Djeneba Bocar MAIGA	Bactériologie Virologie
Mr Ibrehima GUINDO	Bactériologie Virologie
Mr Boubacar Sidiki DRAME	Biologie Médicale
Mr Mamadou BA	Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
Mr Moussa FANE	Parasitologie Entomologie
Mr Bamodi SIMAGA	Physiologie
Mr Oumar SAMASSEKOU	Génétique/ Génomique
Mr Nouhoum SAKO	Hématologie/Oncologie/Cancérologie
Mme Mariam TRAORE	Pharmacologie
Mr Saïdou BALAM	Immunologie
Mme Arhamatoulaye MAIGA	Biochimie

5. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Hama Abdoulaye DIALLO	Immunologie
Mr Harouna BAMBA	Anatomie Pathologie
Mr Aboubacar Alassane Oumar	Pharmacologie
Mr Moussa KEITA	Entomologie Parasitologie
Mr Djakaridja TRAORE	Hématologie
Mr Yacouba FOFANA	Hématologie
Mr DiakaliaSiaka BERTHE	Hématologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Moussa Y. MAIGA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mr Boubakar DIALLO	Cardiologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Adama D. KEITA	Radiologie
Mr Soukalo DAO	Maladies Infectieuses
Mr Siaka SIDIBE	Radiologie
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr. Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr. Moussa T. DIARRA	Gastro-entérologie – Hépatologie
Mme SIDIBE Assa TRAORE	Endocrinologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Abdel Kader TRAORE	Médecine Interne
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mr Idrissa Ah. CISSE	Rhumatologie/Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mme KAYA Assétou SOUCKO	Médecine Interne
Mme Fatoumata DICKO	Pédiatrie
Mr Ousmane FAYE	Dermatologie
Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA	Neurologie
Mr Yacouba TOLOBA	Pneumo-physiologie Chef de DER
Mr Bah KEITA	Pneumo-physiologie
Mr Japhet Pobanou THERA	Médecine Légale/Ophthalmologie
Mr Ilo Bella DIALLO	Cardiologie
Mr Ichaka MENTA	Cardiologie
Mr Abdoul Aziz DIAKITE	Pédiatrie
Mr Mahamadou DIALLO	Radiodiagnostic imagerie médicale
Mr Souleymane COULIBALY	Cardiologie
3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE	
Mr Mahamadou GUINDO	Radiologie
Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Salia COULIBALY	Radiologie
Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
Mr Massama KONATE	Cardiologie
Mr Ibrahima SANGARE	Cardiologie
Mr Youssouf CAMARA	Cardiologie
Mr Samba SIDIBE	Cardiologie
Mr Asmaou KEITA	Cardiologie
Mr Mamadou TOURE	Cardiologie
Mme Coumba Adiaratou THIAM	Cardiologie

Mr Mamadou DIAKITE	Cardiologie
Mr Bourama DEMBELE	Cardiologie
Mr Boubacar SONFO	Cardiologie
Mme Mariam SAKO	Cardiologie
Mme Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies métaboliques et Nutrition
Mr Hourouma SOW	Hepato-Gastro-entérologie
Mme Kadiatou DOUMBIA	Hepato-Gastro-entérologie
Mme Sanra Déborah SANOGO	Hepato-Gastro-entérologie
Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Yacouba CISSOKO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Garan DABO	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Mamadou A. C CISSE	Médecine d'Urgence
Mr Seydou HASSANE	Neurologie
Mr Guida LANDOURE	Neurologie
Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
Mr Siritio BERTHE	Dermatologie
Mme N'DiayeHawa THIAM	Dermatologie
Mr Adama Aguisa DICKO	Dermatologie
Mr Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
Mr Djibril SY	Médecine Interne
Mme Djenebou TRAORE	Médecine Interne
Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie
Mr Hamadoun YATTARA	Néphrologie
Mr Seydou SY	Néphrologie
Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
Mme Djeneba KONATE	Pédiatrie
Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
Mr Koniba DIABATE	Radiodiagnostic et Radiothérapie
Mr Adama DIAKITE	Radiodiagnostic et Radiothérapie
Mr Aphou Sallé KONE	Radiodiagnostic et Radiothérapie
Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiodiagnostic et imagerie médicale
Mr Mamadou N'DIAYE	Radiodiagnostic et imagerie médicale
Mme Hawa DIARRA	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Issa CISSE	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Ilias GUINDO	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Abdoulaye KONE	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Alassane KOUMA	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Aboucar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et imagerie Médicale
Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire
Mr Issa Souleymane GOITA	Médecine de la Famille/Communautaire
4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE	
Mr Boubacari Ali TOURE	Hématologie

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR/ DIRECTEURS DE RECHERCHE

Mr Seydou DOUMBIA	Epidémiologie
Mr Hamadou SANGHO	Santé Publique, Chef de D.E.R.
Mr Samba DIOP	Anthropologie Médicale

2. MAITRES DE CONFERENCES/ MAITRES DE RECHERCHE

Mr Cheick Oumar BAGAYOKO	Informatique Médicale
Mr Mamadou Souncalo TRAORE	Santé Publique
Mr Massambou SACKO	Santé Publique
Mr Adama DIAWARA	Santé Publique
Mr Modibo DIARRA	Nutrition

3. MAITRES ASSISTANTS/ CHARGES DE RECHERCHE

Mr Hammadoun Aly SANGO	Santé Publique
Mr Ousmane LY	Santé Publique
Mr Oumar THIERO	Biostatistique/Bioinformatique
Mr Ogobara KODIO	Santé Publique
Mr Abdrahamane COULIBALY	Anthropologie médicale

4. ASSISTANTS/ ATTACHES DE RECHERCHE

Mr Seydou DIARRA	Anthropologie Médicale
Mr Abdrahamane ANNE	Bibliothéconomie-Bibliographie
Mr Yaya dit Sadio SARRO	Epidémiologie
Mr. Modibo SANGARE	Pédagogie en Anglais adapté à la recherche biomédicale
Mr Mohamed Lamine TRAORE	Santé communautaire
Mme N'DeyeLallah Nina KOITE	Nutrition
Mr Housseini DOLO	Epidémiologie
Mr. Souleymane Sékou DIARRA	Epidémiologie
Mr Moctar TOUNKARA	Epidémiologie
Mr Nouhoum TELLY	Epidémiologie
Mr Bassirou DIARRA	Recherche opérationnelle
Mme Fatoumat KONATE	Nutrition et Diététique
Mr Bakary DIARRA	Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr Souleymane GUINDO	Gestion
Mr Cheick O. DIAWARA	Bibliographie
Mr Rouillah DIAKITE	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mr Alou DIARRA	Cardiologie
Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
Mme Assétou FOFANA	Maladies infectieuses
Mr Abdoulaye KALLE	Gastroentérologie
Mr Amsalah NIANG	Odonto-Préventive et sociale
Mr Mamadou KAREMBE	Neurologie
Mme Fatouma Sirifi GUINDO	Médecine de Famille
Mr Alassane PEROU	Radiologie
Mr Oumar WANE	Chirurgie dentaire

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Lamine GAYE	Physiologie
-----------------	-------------



DEDICACES

A Dieu tout Puissant !

*Je dédie ce travail à mes parents : Mandeng Jean-Marcel et Oyono
Agathe-Lydiene épouse Mandeng: merci pour tout, j'espère que vous
êtes fiers de moi.*

REMERCIEMENTS

A Dieu tout puissant, créateur du ciel et de la terre pour le souffle de vie.

Au peuple Malien

A mon grand-père feu Oyono Camille

A mon grand-père feu Mandeng Marcel-Etienne

A ma grand-mère Mandeng Marie-Marcelle née Ngo Mbock

A ma grand-mère Oyono Doline

A mon papa, Dr Mandeng Jean-Marcel, tu m'as toujours soutenu, cru en moi et montré le chemin à emprunter : j'espère que tu es fier de la femme que je suis devenue...

A maman, Dr Mandeng Agathe-lydienne née Oyono: maman je te dis merci pour la femme que tu as faite de moi en m'inculquant dès le bas âge les valeurs morale et sociale qui doivent dicter la conduite de tout être humain ici-bas. Trouve ici ma sincère reconnaissance et un merci infini. Que Dieu te bénisse chère mère.

A mes frères et sœurs :

- Camille –Rodrigue Mandeng : merci mon frère pour tout le soutien.
- Agathe-Olive Mandeng : Je te dis merci pour tout.

A tous mes cousins et cousines ; oncles et tantes

A Nouebesi Kuate Armel-Assomption : je remercie le tout puissant de te connaître et côtoyer l'ami que tu es : puisse-t-il accompagner nos projets respectifs et communs.

A mon amie intime : Cyrielle Notue : c'est une réelle chance pour moi de t'avoir connue, je me sens honorée de compter parmi tes amis. Merci pour ta sympathie et ton amitié sincère.

A Mon meilleur ami, et grand-frère Avi Jean-Paul, permet moi de remercier ton amitié, ton grand cœur, ta sympathie.

A mes koros : Dr Steve Tameu, Dr Sandrine Ebongue, Dr mbia Martin, Alix Sandeu, Dr Éric Njam, Dr Marianne Toukam, Dr Fabienne Notue, Dr Adhémar Chawa

A mes amis des communautés sœurs

A mes enfants de Bamako

A mon groupe d'étude : Aimée, Laetitia, Oliva.

A ma promotion TROIE

A l'AEESCM et toutes ses parties constituantes

Au Service de Médecine Interne et tout le personnel : merci pour l'accueil et la courtoisie.

Aux C.E.S : merci pour vos enseignements et vos conseils.

A tous mes collègues Thésard du Service de Médecine Interne: d'une façon ou d'une autre j'ai appris auprès de chacun d'entre vous, bonne suite aux uns et aux autres.

HOMMAGES AUX MEMBRES DU JURY

A notre Maître et Président du jury

Pr. Yacouba TOLOBA

- ✧ **Maître de conférences agrégé en pneumologie à la FMOS**
- ✧ **Spécialiste en pneumologie et en allergologie**
- ✧ **Praticien hospitalier au CHU du point G**
- ✧ **Chef de DER (département des études et de recherches) à la FMOS**
- ✧ **Secrétaire générale de la société malienne de pneumologie (SOMA P)**
- ✧ **Secrétaire générale de l'association nationale de formation continue en allergologie au MALI ANAFORCAL-MALI**
- ✧ **Secrétaire générale de la société d'Afrique de pneumologie de la langue française(SAPLF)**
- ✧ **Vice-président de la société africaine d'allergologie et d'immunologie clinique (SAFAIC)**
- ✧ **Président de la commission scientifique et rédacteur en chef de la revue pneumologique tropicale(RPT)**
- ✧ **Membre titulaire de la société pneumologique de langue française (SPLF)**
- ✧ **Membre titulaire de l'European Respiratory Society (ERS)**

Cher maître

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse malgré vos multiples obligations.

C'est une chance et un réel privilège pour nous de travailler sous votre direction, de profiter de votre culture scientifique, vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent l'admiration et le respect.

Recevez toute notre gratitude pour l'intérêt que vous avez su porter à ce travail Soyez-en remercié.

A notre maître et juge

Dr. Mariam TRAORE

- ✧ **Médecin Economiste de la santé**
- ✧ **Certifiée en Tuberculose et coinfection TB VIH**
- ✧ **Certifiée en suivi et évaluation des programmes de santé du district**
- ✧ **Coordinatrice adjointe du Programme National de Lutte contre la Tuberculose (PNLT)**
- ✧ **Responsable suivi/évaluation PNL**

Cher maître

Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse, la spontanéité et la simplicité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail

Votre probité au travail et votre dynamisme, votre sens des responsabilités nous ont toujours impressionnés et sont pour nous un idéal à atteindre.

Trouvez ici cher maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et co-directeur

Dr. Abdoulaye Mamadou TRAORE

- ✧ **Spécialiste en Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ✧ **Certifié en Santé publique**
- ✧ **Maitre-assistant à la FMOS**
- ✧ **Praticien hospitalier au SMIT au CHU Point G**
- ✧ **Secrétaire général de la Société malienne de Contrôle des résistances aux antimicrobiens (SONARAM)**

Honorable maître

Vous nous avez honoré par votre confiance en nous confiant cet excellent sujet de travail.

Les conseils fructueux que vous nous avez prodigué ont été précieux, nous permettant de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Les valeurs scientifiques et professionnelles dont vous êtes porteur ne peuvent que susciter notre grande estime et profond respect.

Vous êtes un homme de science et un médecin attentif au bien-être de ses patients. C'est avec sincérité que nous vous exprimons notre admiration pour le docteur, mais aussi pour l'homme que vous êtes.

Nous vous réitérons cher maître, notre profond respect et de notre sincère gratitude.

A notre maître et directeur de thèse

Pr Daouda Kassoum MINTA

- ✧ **Professeur agrégé de Maladies Infectieuses et Tropicales**
- ✧ **Directeur du centre d'excellence de lutte contre le VIH**
- ✧ **Chargé de cours de parasitologie et de thérapeutique à la FMOS**
- ✧ **Chercheur au DEAP/MRTC/FMOS-Mali**
- ✧ **Président de la société malienne de contrôle des résistances aux antimicrobiens (SONARAM).**

Cher maître

Nous confier un travail de cette envergure est pour nous une marque d'estime qui ne trouve sa justification que dans votre quête quotidienne de la rigueur scientifique.

Le privilège d'avoir comme encadreur un homme de science aussi modeste et rigoureux que vous est pour nous une leçon de vie.

Votre disponibilité nous a permis de réaliser ce travail avec le minimum de difficulté.

Puissent des générations et des générations avoir la chance de profiter de votre savoir qui n'a d'égal que votre sagesse et votre bonté.

Cher Maître, en vous renouvelant l'assurance de notre très haute considération, nous prions pour que les valeurs acquises à vos côtés nous soient éternelles.

SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ADNc : Acide Désoxyribonucléique Cyclique
ALT : Alanine Amino Transférase
ARN : Acide Ribonucléique
ARV : Anti Rétroviraux
CCR-5 : récepteur à C-C chimiokine de type 5
CD4 : Classe de Différenciation 4
CDC : Center for Diseases Control
CHU : Centre Hospitalo Universitaire
CMV : Cytomégalovirus
CXCR-4 : récepteur à chimiokine de type 4
EDS V : Enquête Démographique et de Santé
Env : gène du VIH codant pour l'enveloppe
EST : Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles
Gag : Gène du VIH codant pour le
gp120 : Glycoprotéine 120
HIC : Hypertension Intra Crânien
HTLV : Human-T Cell Leukemia Virus
ICTV : Comité International pour la Taxonomie Virale
IFF : Insomnie Fatale Familiale
IL-2 : Interleukine 2
INNRT : Inhibiteurs Non Nucléotidiques
INRT : Inhibiteurs Nucléotidiques
IP : Inhibiteurs de la Protéase
IST : Infections Sexuellement Transmissibles
LAV : Lymphadenopathy Associated Virus
LCR : Liquide Céphalorachidien
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONUSIDA : Organisation des Nation Unis contre le Sida
PCR : Polymerase Chain Reaction
PDCI : Polyneuropathie Démyélinisante Idiopathique
POCT : Point Of Care Testing
Pol : gène du VIH codant pour la polymérase
PVVIH : Personnes Vivant avec le VIH
RCA : République Centrafricaine
SGSS : Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
Sida : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
UTR : Région Non Transcrite "UnTranscribed Région"
VIH : Virus de l'Immuno Déficience Humaine
VZV : Varicella Zona Virus
BAAR : Bacille Acido Alcool Résistant

PP : Ponction Pleurale

PL : Ponction Lombaire

ECBU : Examen Cyto Bactériologique des Urines

HB : taux d'Hémoglobine

TA : Tension Artérielle

VGM : Volume Globulaire Moyen

CPI : Chimioprophylaxie à l'isoniazide

DES : Diplôme d'étude supérieur

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des prescripteurs selon la structure	53
Figure 2 : Répartition des prescripteurs ayant demandé à disposer de molécules destinées à la CPI.	60
Figure 3 : Répartition des prescripteurs sachant où effectuer la demande de l'INH.	61
Figure 4 : Répartition des prescripteurs ayant des difficultés à accéder à cette (ces) molécule(s) destinées à l'INH.....	61

Liste des tableaux

Tableau I : Classification immunologique CDC 1993 pour les adultes et les adolescents	14
Tableau II : Principaux INTI	16
Tableau III : Principaux INNTI.....	17
Tableau IV : Les principales antiprotéases	17
Tableau V : Répartition des prescripteurs selon le grade ou titre.	52
Tableau VI : Répartition des médecins selon le sexe et l'âge	52
Tableau VII : Répartition des médecins selon le nombre d'année d'expérience	53
Tableau VIII : Répartition des prescripteurs suivant la spécialité d'organe.	54
Tableau IX : Répartition des médecins selon les critères de définition.....	54
Tableau X : Répartition des médecins selon leurs connaissances en matière de contagiosité de la TB	55
Tableau XI : Répartition des médecins selon les signes évocateurs de TB rencontrés au cours de leur expérience	56
Tableau XII : Répartition des prescripteurs en fonction des moyens diagnostiques employés au cours de leur expérience	57
Tableau XIII : Répartition des prescripteurs en fonction des molécules anti-TB employées au cours de leur expérience	57
Tableau XIV : Répartition des médecins selon leur connaissance de la CPI	58
Tableau XV : Répartition des médecins en fonction de leurs connaissances des objectifs de la CPI ..	58
Tableau XVI : Répartition des médecins suivant leurs choix de molécules en ce qui concerne la CPI	59
Tableau XVII : Répartition des médecins l'évaluation de la posologie	59
Tableau XVIII : Répartition des prescripteurs suivant leurs connaissances sur les critères de mise en place d'une CPI chez l'adulte.	60
Tableau XIX : Répartition des prescripteurs pratiquant ou non la CPI.....	62

Tableau XX : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des effets secondaires ou non. 63

Tableau XXI : Répartition des médecins suivant la nécessité d'effectuer un contrôle clinico-biologique ou non. 64

Tableau XXII : Répartition des prescripteurs suivant leurs recommandations pour la réussite de la CPI au Mali 64

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
I. OBJECTIFS	3
Objectif général.....	3
Objectifs spécifiques.....	3
II. GENERALITES	4
A. VIH	4
1. Infection par le VIH	4
1.1 Epidémiologie.....	4
1.2 Physiopathologie.....	5
1.3 Modes de transmission du VIH.....	7
1.4 Mécanisme immuno-pathologique de l'infection par le VIH.....	10
2. Histoire naturelle de l'infection par le VIH	10
2.1 La primo-infection.....	12
2.2. La phase de latence.....	12
2.3. Le SIDA.....	13
2.4 Diagnostic biologique de l'infection par le VIH.....	14
3. Traitement	15
3.1 Les classes thérapeutiques et leur mode d'action.....	15
3.2 Associations d'ARV.....	18
B. TUBERCULOSE	20
1. La tuberculose pulmonaire	20
1.1 Epidémiologie.....	20
1.2 Physiopathologie.....	20
1.3 Histoire naturelle de la tuberculose.....	21
2. La clinique de la tuberculose	22
2.1 La primo infection tuberculeuse.....	22
2.2 La tuberculose pulmonaire.....	23
2.3 La miliaire tuberculeuse.....	23
2.4 Les formes extra pulmonaires.....	24
3. L'imagerie dans la tuberculose pulmonaire	26
3.1 Dans la tuberculose maladie primaire.....	26
3.2 Dans la tuberculose post primaire.....	27

4. Les examens bactériologiques dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire	28
4.1 Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)	28
4.2 Examen direct par microscopie	28
4.3 Mise en culture	28
4.4 Méthodes de biologie moléculaire et d'amplification génique	29
4.5 Test de sensibilité aux antituberculeux :	30
5. Les méthodes de diagnostic indirect	30
5.1 L'intradermo réaction (IDR)	30
5.2 Les tests de détection de l'interféron gamma ou IGRA (interferon gamma release assay) :	31
6. Traitement de la tuberculose	31
6.1 Principes généraux du traitement	31
6.2 Les médicaments antituberculeux	31
6.3 Les schémas thérapeutiques	34
6.4 La particularité du traitement de l'infection tuberculeuse latente	36
C. Co-infection BK/VIH	36
1. Epidémiologie	36
2. Dépistage de la co-infection	37
3. Diagnostic de la tuberculose chez les VIH+	37
4. Prise en charge des malades VIH+ atteints de tuberculose	37
5. Traitements Antirétroviraux	38
6. Prévention de la tuberculose chez les malades VIH+	39
D. Justification de la chimioprophylaxie à l'INH	39
1. Posologie	41
2. Comment ce médicament doit-il être pris ?	41
3. Evènements INDÉSIRABLES	42
4. Comment doit-on entreposer ce médicament ?	42
III. METHODOLOGIE	44
IV. RESULTAT	52
V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION	65
1. Données sociodémographiques	65
2. Connaissances et prescription de la chimioprophylaxie anti tuberculose	66
3. Pratique de la CPI	67
4. Suggestions pour la réussite de la CPI	68

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	69
Conclusion.....	69
Recommandations	70
VII. REFERENCES	71
ANNEXE	75
Fiche d'enquête	75
Note technique pour la chimioprophylaxie à l'ISONIAZIDE chez les PVVIH au Mali.....	78
Fiche signalétique.....	86

INTRODUCTION

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse endémo-épidémique transmissible, due à une espèce bactérienne (complexe *Mycobacterium tuberculosis*) touchant le plus souvent le poumon (tuberculose pulmonaire) mais aussi d'autres organes (tuberculose extra pulmonaire). Elle demeure dans sa position comme étant la deuxième maladie infectieuse dans le monde entraînant un grand nombre de décès chez la population adulte, après le VIH et le SIDA [1].

En 2015, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas (incidents) de tuberculose dans le monde, dont 5,9 millions (56 %) chez les hommes, 3,5 millions (34 %) chez les femmes et 1 million (10 %) chez les enfants. Les personnes vivant avec le VIH représentaient 1,2 million (11%) sur l'ensemble des nouveaux cas de tuberculose [2]. L'incidence de la tuberculose au Mali était estimée à 58 nouveaux malades pour 100 000 habitants en 2014 d'après le Programme nationale de lutte contre la tuberculose au Mali.

Chez les personnes atteintes d'une infection latente ou nouvelle à *Mycobacterium tuberculosis*, le VIH constitue le facteur le plus élevé pour développer la tuberculose. Le risque de développer la tuberculose maladie est 20 à 37 fois plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH [3].

Le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) fait partie des interventions de santé publique indispensables pour prévenir la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Il est recommandé depuis 1998 par l'OMS et l'ONUSIDA, qui l'ont inscrit dans une stratégie de soins complets du VIH/sida [4], et figure à ce titre dans de nombreuses lignes directrices et recommandations de l'OMS établies depuis lors [5,6].

Le Mali a ainsi ratifié les grandes déclarations et conventions internationales visant l'amélioration de la prise en charge des Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH), notamment les objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). Pour atteindre ces objectifs d'ici 2020 à savoir zéro décès liés au SIDA, les efforts du pays doivent porter sur :

- L'accès universel au traitement Antirétroviral (ARV) pour les personnes vivant avec le VIH éligibles au traitement.
- La réduction de moitié des décès imputables à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.

Aussi, le Cadre Stratégique National (CSN) de lutte contre le VIH 2013-2017 a prévu comme résultats d'impact : la réduction de la mortalité des PVVIH de 50% d'ici 2017 avec comme stratégie d'intervention : la prophylaxie à l'isoniazide (INH) chez les PVVIH dans le cadre de l'accès universel aux traitements, aux soins et au soutien [7].

Cette chimioprophylaxie à l'isoniazide a été recommandée par les lignes directrices de l'OMS de 2010 et 2011 lors des réunions du comité d'examen sur l'intensification du dépistage de la tuberculose chez les PVVIH et le traitement prophylactique à l'isoniazide [7].

C'est dans ce contexte que la note technique sur la chimioprophylaxie à l'isoniazide fut élaborée afin de définir les principales activités à mener pour la chimioprophylaxie à l'isoniazide chez les PVVIH conformément au cadre stratégique nationale [7].

Le but de notre travail est d'évaluer le niveau d'intervention de cette recommandation, en faisant évaluer le niveau de connaissance des praticiens sur l'approche de la chimioprophylaxie à l'isoniazide (CPI).

I. OBJECTIFS

Objectif général

Etudier les connaissances, attitudes et perceptions sur la chimioprophylaxie par l'isoniazide chez les personnels médicaux de certains hôpitaux et centres de santé de la ville de Bamako et Kati.

Objectifs spécifiques

- Déterminer le niveau de connaissances théoriques sur la tuberculose chez le personnel médical.
- Décrire les données sociodémographiques du personnel médical.
- Apprécier les perceptions et attitudes pratiques sur la chimioprophylaxie par l'isoniazide chez les personnels médicaux de certains hôpitaux et centres de santé de la ville de Bamako et Kati.
- Décrire les raisons de non applications de la chimioprophylaxie anti tuberculeuse chez les patients infectés par le VIH à Bamako et Kati.

II. GENERALITES

A. VIH

1. Infection par le VIH

Le sida a plus de 30 ans. Les premiers cas ont été décrits aux Etats-Unis d'Amérique en 1981, l'agent responsable, le LAV (virus associé à la lymphadénopathie) responsable du Syndrome d'immunodéficience acquise (Sida), appelé virus de l'immunodéficience humaine (VIH), a été découvert en France en 1983, le premier médicament antirétroviral, la zidovudine, a été utilisée en 1986 et les combinaisons thérapeutiques efficaces en 1996. L'espoir d'une rémission persistante, voire d'une quasi-guérison est maintenant réel.

L'évolution de l'épidémie de VIH/Sida dans le monde a résolument pris un nouveau visage au cours de ces dernières années.

1.1Epidémiologie[8]

Fin 2014, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH (PVVIH). Deux millions de personnes ont été nouvellement infectées, dont 240 000 enfants. 1,2 millions sont décédées de causes liées au sida.

De 2000 à 2015, le nombre de nouvelles infections a baissé de 35%, le nombre de décès liés au sida a baissé de 24%.

Environ 7,8 millions de vie ont été sauvées au cours des 15 dernières années.

En 2014, plus de 15,8 millions de PVVIH étaient sous thérapeutique antirétrovirale (TARV), soit plus de 40% des 36,9 millions de PVVIH.

Ces bons résultats ne doivent pas faire oublier que seulement 53% des personnes infectées par le VIH connaissent en 2014 leur statut VIH et que 34 millions de personnes sont décédées depuis le début de l'épidémie. Le nombre des adultes et des enfants nouvellement infectés par le VIH dans la Région africaine de l'OMS a baissé de 41% entre 2000 et 2014 passant de 2,3 millions à 1,4 million. C'est la seule Région qui a enregistré un recul constant des nouvelles infections après 2010. Le nombre de personnes mortes de causes liées au sida a diminué de moitié cette dernière décennie : 790 000 en 2014 *versus* 1,5million en 2004.

1.2 Physiopathologie

1.2.1 Cycle de réplication[9,10,11,12]

Le cycle de réplication du VIH peut se décomposer en 6 étapes :

○ Fixation et pénétration du virus

Elle nécessite l'interaction de haute affinité entre la glycoprotéine gp120 de la particule virale et le récepteur CD4 de la cellule cible, induisant un changement de conformation de la gp120.

Celle-ci peut alors interagir avec un co-récepteur présent à la surface de la cellule cible. Les co-récepteurs, les mieux connus, sont les molécules CCR5 et CXCR4.

La combinaison de ces interactions virus-cellule aboutit à la libération de la glycoprotéine gp41 qui s'ancre dans la membrane plasmique cellulaire et conduit à la fusion des membranes virus-cellule.

○ Décapsidation et éclipse

L'ensemble des composants viraux se retrouvent présents dans le cytoplasme de la cellule devenue hôte. Alors que s'opère la décapsidation, s'organise la rétrotranscription. Elle implique la transcriptase inverse qui synthétise à partir d'ARN viral un ADN bicaténaire. De nombreuses erreurs sont commises lors de cette rétrotranscription, à l'origine de multiples mutations du génome et donc d'une variabilité génétique importante.

L'ADN viral nouvellement synthétisé, appelé dès lors ADN proviral, est transporté vers le noyau, au sein d'un complexe de pré-intégration, composé de protéines virales et cellulaires, puis est intégré au génome cellulaire par une intégrase.

Le néogénome est ensuite transcrit en ARN pré-messager par l'appareil de transcription de la cellule hôte. L'ARN pré-messager est mûri et épissé pour devenir l'ARN messager, qui migre ensuite dans le cytoplasme pour être traduit en précurseurs polypeptidiques.

○ Morphogénèse et libération de nouvelles particules virales

Les premiers précurseurs polypeptidiques viraux sont clivés par des protéases virales. Ils deviennent les protéines virales de structure et enzymatiques. D'autres précurseurs polypeptidiques, à l'origine des protéines virales d'enveloppe, sont clivés dans un deuxième temps par des protéases cellulaires.

Tous ces éléments constitutifs sont assemblés avant que les nouvelles particules virales ne soient libérées dans le milieu extracellulaire par bourgeonnement.

Les différentes étapes du cycle de réplication sont sous le contrôle de facteurs cellulaires et viraux, en particulier des gènes de régulation *rev* et *tat*.

1.2.2 Tropisme viral et cellulaire du VIH

Le tropisme viral est, tout d'abord, défini par la capacité des souches virales à induire des syncytia en culture cellulaire, c'est à dire par sa capacité cytopathique. Les souches produisant des syncytia, dites « syncytia inducing (SI) », se distinguent de celles dépourvues de cette capacité, dites « non syncytia inducing (NSI) » (figure 5).

Il est, également, déterminé par la capacité des souches virales à infecter *in vitro* les populations cellulaires de manière sélective. En effet, certaines souches infectent les macrophages, elles sont dites souches M-tropic ou monocytopropes et d'autres infectent les lymphocytes T CD4+, elles sont dites souches T-tropic ou lymphotropes.

Le tropisme viral est, récemment, établi en fonction des co-récepteurs utilisés. Les deux co-récepteurs identifiés comme étant impliqués *in vivo* dans la reconnaissance virus-cellule cible, CXCR4 et CCR5, définissent ainsi une nouvelle classification, bien que d'autres co-récepteurs d'entrée du même type aient été mis en évidence *in vitro*. Les souches virales nécessitant comme co-récepteur la molécule CCR5 sont dites à tropisme R5, celles nécessitant comme co-récepteur la molécule CXCR4 sont dites à tropisme X4. Certaines souches virales peuvent utiliser indifféremment l'une ou l'autre, ce sont les souches à double tropisme X4R5. Chez certains patients, de tropisme mixte, les deux types de souches, X4 et R5, peuvent cohabiter.

Le co-récepteur utilisé par la souche virale paraît conditionner la capacité cytopathique : SI ou NSI et le tropisme cellulaire : M-tropic ou T-tropic. Néanmoins, la concordance entre ces trois caractérisations du tropisme viral n'est pas parfaite. Il s'agit donc, avant tout, d'une indication quant au comportement de la souche virale d'autant que des conversions phénotypiques de R5 vers X4 sont possibles et fréquentes. Les souches virales à tropisme X4 ont tendance à induire la formation de syncytia et à infecter des lymphocytes T *in vitro*. Elles sont associées à une progression plus rapide vers le stade SIDA. Les souches virales à tropisme R5 n'induisent pas de syncytia et infectent préférentiellement des macrophages *in vitro*. Elles sont principalement retrouvées chez les patients nouvellement infectés, suggérant un rôle important de ces souches dans les mécanismes de transmission.

1.2.3 Les cellules cibles du VIH

Les cibles du VIH sont les cellules exprimant spécifiquement à leur surface le récepteur CD4. Les lymphocytes T CD4+, dont le rôle est prédominant au sein du système immunitaire, sont donc préférentiellement visés. Une fois activés par interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T naïfs se différencient en lymphocytes T effecteurs. Il existe alors deux populations de lymphocytes, les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes T CD4+. Ces derniers, dont le potentiel de différenciation est plus élevé, engendrent différentes sous-populations qui vont, par l'intermédiaire de cytokines propres à chacune d'entre elles, orchestrer la réponse immunitaire : activation de macrophages, stimulation de la libération d'anticorps par les lymphocytes B, participation à l'inflammation... Les lymphocytes T CD4+ infectés perdent ces capacités et entrent en apoptose ou mort cellulaire. L'apoptose est induite directement par la réplication virale ou, dans une moindre mesure, par différents effecteurs immunitaires de l'hôte (lymphocytes T CD8+, cellules Natural Killer). Les lymphocytes T CD4+ non infectés sont eux aussi visés par le VIH. L'expression et/ou l'excrétion de protéines virales par les cellules infectées environnantes les conduisent indirectement à entrer en apoptose. La combinaison de ces phénomènes, dans un contexte d'activation chronique du système immunitaire, engendre par conséquent un déficit profond de l'immunité cellulaire. [9,10,12].

D'autres effecteurs de la réponse immunitaires sont atteints. Ainsi, certaines cellules présentatrices d'antigène et/ou cellules phagocytaires, comme les monocytes-macrophages, les cellules dendritiques ou les cellules microgliales, qui présentent aussi le récepteur CD4, sont des cibles notables. Néanmoins, ce sont des cibles secondaires dans la mesure où elles expriment plus faiblement à leur surface le récepteur CD4 et les corécepteurs, nécessaires à la fixation et à la pénétration du virus [9,10,12].

L'ensemble de ces cellules infectées, présentes dans le sang et dans de nombreux tissus, en particulier dans les organes lymphoïdes secondaires, est à l'origine de la dissémination du virus dans l'organisme et constitue le(s) réservoir(s) du VIH.

1.3 Modes de transmission du VIH

Il convient, préalablement, de dissocier la présence du virus de son infectiosité. Bien que le virus soit potentiellement présent dans tous des liquides corporels, il doit être en quantité suffisante d'une part, et transmis lors de contacts rapprochés d'autre part, pour être infectant,

son enveloppe lui conférant intrinsèquement une fragilité dans le milieu extérieur. Ainsi, la transmission du VIH s'effectue selon trois modes [9,10,12,13,14].

1.3.1. Transmission par voie sexuelle

Les liquides biologiques mis en jeu sont les sécrétions sexuelles, c'est à dire le sperme ou le liquide pré-séminale en ce qui concerne l'homme ou les sécrétions vaginales pour la femme et, dans une moindre mesure, le sang.

Le risque relatif à ce mode de transmission est variable. Il dépend :

- du type de pratiques sexuelles : le risque est respectivement plus important lors de pratiques anales, vaginales et orales.
- du « rôle » dans le rapport sexuel : le risque est singulièrement accru pour les sujets dits « réceptifs », dans la mesure où la surface de muqueuse exposée est plus grande, par rapport aux sujets dits « insertifs ».
- de la charge virale, et donc du stade clinique : le risque est lié à la quantité de virus présente dans les sécrétions génitales et anales, qui est généralement corrélée à la charge virale sanguine et au stade clinique. Il est donc plus élevé lors de la primo-infection et en fin de vie (SIDA avec charge virale non contrôlée).
- de la présence concomitante d'infections sexuellement transmissibles, qui fragilisent les muqueuses et augmentent le risque de contamination.
- de la présence de sang, potentiellement infecté, que cette présence soit liée aux menstruations chez les femmes ou à des micro-lésions.

Le risque s'étend en moyenne entre 1% pour un rapport anal réceptif et 0,1% pour un rapport vaginal insertif. Le préservatif, masculin ou féminin, demeure l'élément incontournable dans la prévention du risque de transmission par voie sexuelle

1.3.2 Transmission par voie sanguine

Ce mode de transmission inclut le sang (sang total) et l'ensemble de ses dérivés (concentrés globulaires, plaquettaires, leucocytaires, plasma frais congelé, facteurs de coagulation).

Trois types de transmission sanguine ont été décrits à ce jour :

- **Usagers de Drogues par Injection (UDI) :**

La transmission se fait par l'usage et l'échange de seringues non stérilisées pour s'injecter de la drogue.

Néanmoins avec la mise en vente libre en pharmacie dès 1987 de seringues stériles puis la vente en 1995 de trousse de matériel d'injection stérile, le risque de contamination chez les UDI a fortement diminué.

- **Transfusion de sang ou de dérivés du sang :**

Ce mode de transmission a provoqué l'infection de nombreux patients transfusés avant 1985, en particulier hémophiles et a donné lieu à l'affaire du « sang contaminé ». C'est pourquoi, depuis 1985, tous les dons du sang sont systématiquement dépistés et traités. Un entretien médical visant à exclure tout donneur présentant un facteur de risque d'infection est également mené. Le risque résiduel lors d'une transfusion est estimé à 0,3%.

- **Accidents d'exposition au sang (AES) :**

Il est défini comme tout contact percutané (piqûre, coupure...) ou muqueux (œil, bouche...) ou sur peau lésée (eczéma, plaie...) avec du sang ou un produit biologique contenant du sang. Il est dû dans près de la moitié des cas au non-respect des précautions standard en hygiène.

Le risque de contamination après exposition au sang d'une personne infectée ne recevant pas de traitement antirétroviral est de 0,3%. Il nécessite une déclaration obligatoire et peut justifier un Traitement Post Exposition (TPE).

1.3.3. Transmission materno-fœtale

Elle combine un risque de transmission par le sang et par le lait maternel. Le risque est majeur en période périnatale : au cours du 3^{ème} trimestre par passage transplacentaire in utero, lors de l'accouchement par exposition au sang et aux sécrétions vaginales et durant l'allaitement. Il est, en l'absence de mesures préventives, estimé entre 15 et 20%.

Le risque de transmission materno-fœtale, également nommée transmission verticale, peut être prévenu par l'instauration d'un traitement antirétroviral chez la mère. La prévention est d'autant plus efficace que le traitement est débuté précocement et que la charge virale est devenue indétectable bien avant l'accouchement. Le risque résiduel est alors inférieur à 1%.

1.4 Mécanisme immuno-pathologique de l'infection par le VIH

Le tropisme viral est, tout d'abord, défini par la capacité des souches virales à induire des syncytia en culture cellulaire, c'est à dire par sa capacité cytopathique. Les souches produisant des syncytia, dites « syncytia inducing (SI) », se distinguent de celles dépourvues de cette capacité, dites « non syncytia inducing (NSI) ».

Il est, également, déterminé par la capacité des souches virales à infecter in vitro les populations cellulaires de manière sélective. En effet, certaines souches infectent les macrophages, elles sont dites souches M-tropic ou monocytotropes et d'autres infectent les lymphocytes T CD4+, elles sont dites souches T-tropic ou lymphotropes.

Le tropisme viral est, récemment, établi en fonction des co-récepteurs utilisés. Les deux co-récepteurs identifiés comme étant impliqués in vivo dans la reconnaissance virus-cellule cible, CXCR4 et CCR5, définissent ainsi une nouvelle classification, bien que d'autres co-récepteurs d'entrée du même type aient été mis en évidence in vitro. Les souches virales nécessitant comme co-récepteur la molécule CCR5 sont dites à tropisme R5, celles nécessitant comme co-récepteur la molécule CXCR4 sont dites à tropisme X4. Certaines souches virales peuvent utiliser indifféremment l'une ou l'autre, ce sont les souches à double tropisme X4R5. Chez certains patients, de tropisme mixte, les deux types de souches, X4 et R5, peuvent cohabiter.

Le co-récepteur utilisé par la souche virale paraît conditionner la capacité cytopathique : SI ou NSI et le tropisme cellulaire : M-tropic ou T-tropic. Néanmoins, la concordance entre ces trois caractérisations du tropisme viral n'est pas parfaite. Il s'agit donc, avant tout, d'une indication quant au comportement de la souche virale d'autant que des conversions phénotypiques de R5 vers X4 sont possibles et fréquentes. Les souches virales à tropisme X4 ont tendance à induire la formation de syncytia et à infecter des lymphocytes T in vitro. Elles sont associées à une progression plus rapide vers le stade SIDA. Les souches virales à tropisme R5 n'induisent pas de syncytia et infectent préférentiellement des macrophages in vitro. Elles sont principalement retrouvées chez les patients nouvellement infectés, suggérant un rôle important de ces souches dans les mécanismes de transmission [15,16].

2.Histoire naturelle de l'infection par le VIH [9,17,18]

L'infection par le VIH, en l'absence de traitement, évolue progressivement. Elle se déroule en trois phases distinctes : la primo-infection, la latence clinique ou maladie asymptomatique et le SIDA

2.1 La primo-infection

La primo-infection correspond à la période d'invasion de l'organisme par le virus. La réplication virale est intense, le réservoir viral se constitue et l'immunité antivirale apparaît progressivement.

Cliniquement, les symptômes, dont la spécificité est faible et la survenue est aléatoire, surviennent en moyenne deux à quatre semaines après l'exposition. L'ensemble de ces symptômes définit le syndrome de primo-infection. Un syndrome viral aigu persistant est, le plus souvent, décrit. Le patient peut présenter de la fièvre, des myalgies et des arthralgies et une poly-adénopathie, principalement cervicale, axillaire et inguinale. Des manifestations cutané-muqueuses (angines, pharyngites, ulcérations orales ou génitales) et digestives (diarrhées) sont fréquemment associées. Plus rarement, surviennent des symptômes neurologiques (méningo-encéphalite, méningite lymphocytaire, mononévrite). La plupart de ces symptômes disparaît progressivement, les adénopathies peuvent néanmoins subsister plusieurs semaines voire plusieurs mois.

Biologiquement, le syndrome de primo-infection s'accompagne d'anomalies hématologiques par ordre de fréquence de survenue : thrombopénie, leucopénie, neutropénie. Une hyperlymphocytose, typique d'un syndrome mononucléosique ou une lymphopénie précoce peuvent être mises en évidence. Des anomalies hépatiques, marquant une cytolyse hépatique asymptomatique et anictérique, révélée par une élévation modérée des transaminases peuvent également survenir. Elles disparaissent en quelques semaines.

2.2. La phase de latence

Il s'ensuit une phase de l'infection, paucisymptomatique voire asymptomatique. Cette latence clinique masque l'évolution virologique avec persistance de lymphocytes infectés, réplication virale atténuée mais constante et présence de virus dans le sang.

Cliniquement, des signes cutané-muqueux (zona, verrues, condylomes, candidoses buccales ou génitales récidivantes...), digestifs (diarrhée chronique) ou généraux (altération de l'état général, sueurs nocturnes abondantes, fébricule...) peuvent parfois apparaître ou réapparaître. Biologiquement, les manifestations sont véritablement inconstantes (leucopénie, neutropénie, anémie...).

2.3. Le SIDA

L'ultime phase de l'infection par le VIH est le syndrome de l'immunodéficience acquise. Il est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH.

Il existe deux classifications pour décrire la progression de l'infection VIH, basées sur les manifestations cliniques et les anomalies biologiques :

Classification en stades cliniques proposée par l'OMS

Tableau I : Classification OMS des stades de l'infection VIH en zone tropicale [19]

Stade clinique 1 Patient asymptomatique Adénopathies persistantes généralisées Degré d'activité 1 : activité normale
Stade clinique 2 Perte de poids < 10 % du poids corporel Zona (au cours des 5 dernières années) Manifestations cutané-muqueuses mineures (dermite séborrhéique, prurigo, ulcérations buccales, chéilite angulaire) Infections récidivantes des voies aériennes supérieures Degré d'activité 2 : patient symptomatique, activité normale
Stade clinique 3 Perte de poids supérieure à 10 % du poids corporel, Diarrhée inexpliquée > 1 mois, Fièvre prolongée > 1 mois, Candidose buccale, Leucoplasie orale chevelue, Tuberculose pulmonaire au cours de l'année précédente, Infection bactérienne sévère. Episodes inexpliqués d'anémie (<8g/dl), neutropénie (<1000/mm ³) ou thrombocytopenie (<30000/mm ³) pendant >1mois Degré d'activité 3 : patient alité moins de 50 % du temps
Stade clinique 4 Syndrome cachectisant du au VIH, Pneumocystose, Toxoplasmose cérébrale, Cryptosporidiose avec diarrhée > 1 mois, Cryptococcose extra-pulmonaire, Cytomégalovirose, Herpesvirose cutanéomuqueuse > 1 mois ou viscérale, Leucoencéphalite multifocale progressive Mycose endémique généralisée (histoplasme, coccidiodomycose), Candidose œsophagienne, trachéale, bronchique ou pulmonaire, Mycobactériose atypique disséminée, Septicémie à salmonelle mineure, Tuberculose extra pulmonaire, Lymphome malin, Sarcome de Kaposi, Encéphalopathie à VIH Degré d'activité 4 : patient alité plus de 50 % du temps

Classification CDC [20]

○ Catégorie A

- Séropositivité aux anticorps du VIH en l'absence de symptômes (avant 1993, la séropositivité asymptomatique ne rentrait pas dans la classification SIDA)
- Lymphoadénopathie généralisée persistante
- Primo-infection symptomatique

○ Catégorie B

Manifestations cliniques chez un patient infecté par le VIH, ne faisant pas partie de la catégorie C et qui répondent au moins à l'une des conditions suivantes :

- Elles sont liées au VIH ou indicatives d'un déficit immunitaire
- Elles ont une évolution clinique ou une prise en charge thérapeutique compliquée par l'infection VIH (cette catégorie correspond aux stades cliniques 2 et 3 de l'OMS)

○ Catégorie C

Cette catégorie correspond à la définition du sida chez l'adulte. Les critères cliniques sont les mêmes que le stade 4 de l'OMS.

Tableau II : Classification immunologique CDC 1993 pour les adultes et les adolescents

Nombre de lymphocytes CD4	Catégories cliniques		
	A Asymptomatique Primo-infection Lymphoadénopathie	B Symptomatique Sans critères A ou C	C SIDA
>500	A1		
200-499	A2		
<200	A3		

2.4 Diagnostic biologique de l'infection par le VIH [21]

-Sérologie VIH

Les tests actuels, très sensibles et spécifiques, détectent des anticorps sériques dirigés contre les protéines constitutives du VIH-1 et du VIH-2. Les anticorps sont mis en évidence par une réaction avec des antigènes recombinants ou synthétiques visualisée par la technique

immuno-enzymatique ELISA. Le dépistage comporte obligatoirement un double test ELISA avec 2 méthodes distinctes (2 types d'antigènes différents).

Ces tests de dépistage comportent le risque de faux positifs. Si les 2 tests ELISA sont positifs ou dissociés, on a recours au *western blot* comme test de confirmation sur un 2ème prélèvement. Les anticorps présents dans le sérum des patientes et dirigés contre les différentes protéines du virus sont visualisés par une réaction immuno-enzymatique avec des protéines virales. Un *western blot* est considéré comme positif s'il y a présence d'anticorps dirigés contre des protéines d'enveloppe (gp 160, gp 120, gp 41) et au moins un anticorps contre une protéine interne du virus.

Le VIH-2 nécessite un *western blot* spécifique. Lorsqu'il est négatif ou qu'il met en évidence une réactivité incomplète stable à plus de 3 mois d'intervalle, on peut considérer le résultat comme négatif.

Les anticorps anti-VIH apparaissent 3 à 6 semaines après la contamination. En cas de négativité des tests sérologiques, ceux-ci doivent être répétés 3 mois après la contamination présumée. Pendant cette phase sérologiquement muette, seule la positivité de l'antigénémie p24 permet de dépister la primo-infection.

- **Autres tests pour le diagnostic biologique de l'infection par le VIH**

La recherche de l'antigène p24 ne doit être pratiquée que pour le dépistage d'une primo-infection, avant l'apparition des anticorps. L'isolement du virus en culture cellulaire est une méthode longue et coûteuse, non utilisée en routine sauf pour le diagnostic précoce de l'infection néonatale.

La détection des acides nucléiques viraux (ARN viral plasmatique, ADN proviral cellulaire) par amplification génique n'est pas une technique de dépistage sauf pour le diagnostic précoce de l'infection néonatale.

3. Traitement

3.1 Les classes thérapeutiques et leur mode d'action [22]

6 classes thérapeutiques sont connues :

- **Les inhibiteurs de fusion et d'entrée**

On distingue plusieurs mécanismes possibles d'inhibition de l'entrée du VIH :

- Les inhibiteurs de la liaison au récepteur CD4

- Inhibiteurs des récepteurs aux chémokines antagonistes de CXCR4 ou CCR5.
- Les inhibiteurs de la fusion VIH/membrane cellulaire hôte ; peptide T20 et peptide T1249.

Enfuvirtide (T20, Fuzéon) : polypeptide de 36 acides aminés administré par voie sous-cutanée.

Effets secondaires : réactions cutanées au site d'injection, des pneumopathies à répétition ont été observées chez les patients traités par T20.

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : analogues nucléosidiques**

Ils bloquent l'ARN viral en ADN proviral ; ce sont des prodrogues car triphosphorylés par enzyme cellulaire en métabolites actifs analogues aux nucléotides naturels.

Ils inhibent la reverse transcriptase par inhibition d'élongation d'ADN en se substituant aux nucléotides normaux. Ils sont actifs sur le VIH1 et le VIH2.

Tableau III : Principaux INTI

Nom générique	Nom commercial	Posologie	Effet indésirable
Zidovudine(AZT)	Rétrovir	250mgx2 /j	Toxicité hématologique, anémie, neutropénie, myopathie mitochondriale
Lamivudine (3TC)	Epivir	150mgx2/j	Asthénie, nausée, élévation des transaminases,
Abacavir(ABC)	Ziagen	300mgx2/j	Réaction d'hypersensibilité
Ténofovir(TDF)	Viread	300mx1/j	Toxicité rénale
Emtricitabine(FTC)	Emtriva	200mgx1/j	
Didanosine(DDI)	Videx	400mgx1/j	Polyneuropathies périphériques, troubles digestifs, pancréatite

- **Les inhibiteurs de la transcriptase inverse : analogues non nucléosidiques**

Ce ne sont pas des prodrogues donc non phosphorylées par enzyme cellulaire.

Ils sont directement actifs, ont une excellente biodisponibilité et une bonne pénétration cérébrale et placentaire. Ils ne sont pas actifs sur le VIH2 et sur le VIH1 du groupe O.

Tableau IV : Principaux INNTI

INNTI	Posologies	Effets indésirables
Névirapine Viramune	200mg/ jour x 14 jour Puis 200mgx 2/jour	Toxicité cutanée (rash cutané, syndrome de Lyell, syndrome de Steven Johnson), hépatite
Efavirenz Sustiva	600mgx 1 au coucher	Troubles neurosensoriels, rash cutané
Délavirdine Rescriptor	400mgx 3	Rash (moins intense que la névirapine), cytolysse modérée

- **Les inhibiteurs des protéases**

Ils agissent au stade tardif ; ils inhibent la protéase entraînant la formation de particules virales immatures (virions) incapables d'infecter d'autres cellules. Ils sont directement actifs.

Tableau V : Les principales antiprotéases

Antiprotéases	Posologies	Effets indésirables
Indinavir Crixivan	800mgx 3 à jeun ou au cours d'un repas léger Apport hydrique de 1,5l	Lipodystrophies, troubles digestifs, sécheresse cutanée, lithiase et néphropathie interstitielle, hyperbilirubinémie asymptomatique
Ritonavir Norvir	600mgx 2 (doses croissantes les 14 premiers jours)	Troubles digestifs, neuropathies périphériques sensitives, paresthésies péri-buccales, asthénie, céphalée, érythème
Saquinavir Fortovase ou Invirase	200mgx 3 au cours d'un repas si Fortovase 750mgx 3 ou 1250mgx 3 au cours d'un repas si Invirase	Manifestations digestives d'intensité faible à modérée, élévation des CPK, élévation des transaminases
Nelfinavir Viracept	750mgx 3 au cours d'un repas ou 1200mgx 2	Troubles digestifs (surtout diarrhée), rash cutanée, élévation des CPK, intolérance au glucose
Amprénavir Agénérase	1200mgx 2 éviter les repas trop gras	Troubles digestifs, rash cutané, asthénie

Lopinavir/Ritonavir Kaletra	400mgx 2 de Lopinavir+ 100mgx 2 de Ritonavir	Troubles digestifs, dyslipidémie (plus fréquente lors de l'association avec d'autres IP)
------------------------------------	--	--

- **Les inhibiteurs de l'intégrase : raltégravir, elvitégravir, dolutégravir, bictégravir.**
- **Les inhibiteurs de maturation : bevirimat**

3.2 Associations d'ARV [23]

Schémas de première ligne pour le VIH 1

Il associe deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase Inverse (INTI) et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Les régimes préférentiels en première intention sont les suivants :

Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Zidovudine (ZDV, AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Ténofovir (TDF) + Emtricitabine (FTC) + Efavirenz (EFV)

Les régimes alternatifs suivants sont possibles

Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Stavudine (D4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Névirapine (NVP)
Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)
Ténofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

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

Schémas pour les patients infectés par le VIH 2 ou co-infection VIH 1 - VIH 2 (ou patients infectés par le VIH1 du groupe O)

Le choix thérapeutique doit exclure les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (Efavirenz+ Névirapine) qui ne sont pas efficaces sur le virus VIH 2 ou sur le VIH1 de groupe O.

On utilisera les schémas thérapeutiques associant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP) ou 3 INTI.

Le traitement de première ligne préférentiel est le suivant :

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Lopinavir / Ritonavir (LPV/r)

Les alternatives thérapeutiques en cas de toxicité, d'intolérance ou d'interaction médicamenteuse sont les suivantes :

Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Indinavir / Ritonavir (IDV/r)
Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
Abacavir (ABC) + Lamivudine (3TC) + Indinavir/Ritonavir (IDV/r)
Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Abacavir (ABC)

B. TUBERCULOSE

1. La tuberculose pulmonaire

1.1 Epidémiologie

La tuberculose est la huitième cause de mortalité dans le monde (1,5 million de décès par an) et la première cause de mortalité due à une bactérie unique. L'OMS a rapporté en 2014 9,6 millions de nouveaux cas de tuberculose-maladie dont 80% en Afrique. Plus de 95 % de la mortalité et de la morbidité s'observent dans les pays en développement mais le taux de mortalité par tuberculose dans le monde a chuté de 47 % entre 1990 et 2015. Un tiers de la population mondiale est infecté[24].

En 2012, le Mali a rapporté une incidence estimée à 60 nouveaux cas pour 100 000 habitants[25].

1.2 Physiopathologie

La tuberculose est une maladie transmissible, à transmission interhumaine aérienne. C'est une infection à mycobactéries du complexe tuberculosis. On retrouve le plus fréquemment *Mycobacterium tuberculosis* (ou bacille de Koch, BK), les autres espèces, *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium africanum* étant plus rares. Les bactéries du complexe tuberculosis sont des bacilles alcool-résistants (BAAR), à multiplication intra et extracellulaire. Les mycobactéries du complexe tuberculosis ont un métabolisme aérobie strict, et nécessitent donc une présence d'oxygène pour se développer. Ce sont des bactéries qui ont une croissance lente, ce qui induit une mise en culture longue (jusqu'à 4 semaines en milieu solide), cette culture devant par ailleurs être réalisée sur milieux enrichis.

La forme pulmonaire est la forme clinique la plus fréquente, c'est aussi la forme qui permet la dissémination du bacille [25], celle-ci se faisant par voie aérienne. Il existe par ailleurs des formes dites extra pulmonaires, pouvant atteindre, par ordre de fréquence, les ganglions, les os, la plèvre, le péricarde, les méninges, les reins, l'appareil urinaire, les surrénales, le larynx. [26].

Un sujet infecté, présentant une tuberculose pulmonaire, voire une forme oro-pharyngée, peut transmettre le bacille par éternement ou toux (gouttelettes de Flugge, contaminantes jusqu'à neuf heures après leur émission). Chez l'homme, un faible nombre de bacilles de Koch suffit à avoir un pouvoir pathogène[27].

1.3 Histoire naturelle de la tuberculose

La première phase de contact du bacille tuberculeux avec l'organisme se fait donc par inhalation (transmission par voie respiratoire), et donne lieu à la primo infection tuberculeuse [26].

Dans 70% à 90% des cas selon les sources statistiques, chez les sujets immunocompétents, la pathologie ne se développe pas.

Dans les 10 à 30% des cas où la primo infection tuberculeuse se développe, le bacille tuberculeux inhalé est déposé au niveau des alvéoles, le plus souvent dans les zones pulmonaires supérieures, en raison du mécanisme aérobie. Il est alors phagocyté par un macrophage, présent dans les alvéoles pulmonaires [26]. Les macrophages infectés, produisant une forte quantité de lipides par action directe du BK sur les chaînes de lipogénèse, acquièrent des caractéristiques de cellules épithélioïdes et giganto-cellulaires. L'accumulation de lipides produits forme alors un caséum, spécifique du *Mycobacterium tuberculosis*. Le granulome est centré sur le caséum, entouré des cellules macrophagiques épithélioïdes et giganto-cellulaires, entourés d'une coque fibroblastique et de lymphocytes. En parallèle de la formation des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, une réaction inflammatoire, à prédominance lymphocytaire Th1 avec rôle des CD4 se met alors en place. Parmi les cytokines libérées, l'interleukine, le facteur de nécrose des tumeurs (TNF α) et l'interféron gamma favorisent le recrutement des cellules mononuclées circulantes. En parallèle, les cellules dendritiques migrent jusqu'aux relais ganglionnaires, où elles présentent les peptides antigéniques, permettant ainsi l'activation lymphocytaire [27].

Plusieurs évolutions sont possibles :

- Si la réponse immunitaire est insuffisante : les granulomes actifs rompent, libérant ainsi les BK qui disséminent dans l'organisme, par voie bronchique, lymphatique, ou hémotogène, causant alors une tuberculose maladie dite primaire.
- Si la réponse immunitaire est suffisante :
 - o La guérison avec éventuelle calcification et involution du granulome par échec d'externalisation des BK.
 - o L'évolution vers une phase de latence ou de quiescence, durant parfois plusieurs décennies, il s'agit de l'infection tuberculeuse latente ITL. Dans les deux à trois semaines qui suivent l'infection, il se met en place une réaction d'hypersensibilité au bacille de Koch, qui se traduit cliniquement par un virage aux réactions tuberculiques. Le granulome resté quiescent peut se réactiver, conduisant alors à une tuberculose post primaire ou secondaire. Les facteurs de réactivation peuvent être nombreux : co-infection par le VIH, diabète, immunodépression, dénutrition, âge avancé...

2. La clinique de la tuberculose

2.1 La primo infection tuberculeuse

La primo infection tuberculeuse signe la première contamination de l'organisme par le BK. Un tiers de la population mondiale est concerné [28].

Il existe un délai d'incubation de 1 à 3 mois.

Dans la grande majorité des cas, la primo infection tuberculeuse latente reste asymptomatique, et se traduit alors uniquement par un virage des réactions tuberculiques ou par la positivité des tests immunologiques.

Dans 10% des cas [26], elle devient symptomatique, ou patente, et est alors associée à des manifestations cliniques non spécifiques : toux, asthénie, fièvre modérée, érythème noueux.

Dans les cas de primo infection tuberculeuse patente, on peut remarquer l'apparition d'anomalies biologiques non spécifiques : augmentation de la vitesse de sédimentation, de la

CRP, leucocytose minime. Un examen d'imagerie par radiographie thoracique met en évidence des adénopathies hilaires, souvent unilatérales, généralement en localisation apicale du fait de la condition aérobie nécessaire au BK. L'imagerie pulmonaire peut parfois

mettre en évidence un nodule, correspondant au chancre d'inoculation. Il est à noter qu'à ce stade de l'infection tuberculeuse, il n'est pas possible d'isoler le BK sur une mise en culture d'une expectoration.

2.2 La tuberculose pulmonaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente de tuberculose maladie. En France, en 2015, il a été dénombré 3422 cas de tuberculose pulmonaire (isolée ou non) sur les 4741 cas diagnostiqués [29], soit 72% des cas.

L'apparition des symptômes de tuberculose pulmonaire est progressive.

Les patients atteints présentent souvent des signes généraux non spécifiques, tels qu'une asthénie, un amaigrissement, une dyspnée, une toux prolongée. D'autres signes peuvent être plus évocateurs, tels qu'une fièvre vespérale, généralement modérée, associée de façon fréquente à des sueurs nocturnes. La toux peut être accompagnée d'hémoptysies, permettant alors un diagnostic plus rapide car inquiétant le patient, on peut aussi observer dans certains cas une expectoration muco-purulente, fortement évocatrice. Il est parfois décrit des tableaux de douleurs thoraciques, lors des cas d'atteinte avec épanchement pleural ou pneumothorax.

Les signes généraux non spécifiques peuvent conduire à un retard de diagnostic, préjudiciable pour le patient comme pour son entourage car le risque de contamination est élevé [28].

2.3 La miliaire tuberculeuse

La miliaire est une forme particulièrement grave de tuberculose, mortelle en l'absence de traitement [26]. Elle est liée à une dissémination du BK par voie lymphatique ou hémotogène, et peut survenir lors de la primo infection tuberculeuse, ou lors d'une tuberculose chronique. Son diagnostic est difficile, avec une symptomatologie non spécifique et trompeuse. Elle survient surtout chez des patients affaiblis (âges extrêmes, co-infection par le VIH, immunodépression...).

La radiographie pulmonaire est typique et retrouve de multiples micronodules diffus, bilatéraux, d'aspect décrit « en grain de mil ».

Au niveau biologique, il est très fréquent de rencontrer une pancytopenie liée à l'infiltration médullaire du BK [26]. Cette pancytopenie et l'immunodépression qui en résulte causent

une anergie tuberculique. La recherche de BAAR en examen direct n'est positive que dans 30% des cas [28], et les mises en culture dans 50 à 80% des cas.

Une dissémination doit systématiquement être recherchée, permettant de confirmer le diagnostic, mais aussi dans un objectif pronostic. Les atteintes hépatiques et ophtalmologiques (tubercule de Bouchut) sont fréquentes, mais les reins, la rate, les méninges, les os et le péricarde peuvent aussi être touchés, avec l'apparition de granulomes miliaires.

2.4 Les formes extra pulmonaires

2.4.1 La tuberculose ganglionnaire

Les ganglions les plus fréquemment atteints sont les localisations basi-cervicales et médiastinales. Les adénites sont volumineuses, et peuvent même créer des fistules à la peau.

Le diagnostic est souvent réalisé par biopsie, avec examen direct et mise en culture.

2.4.2 La tuberculose osseuse

On parle de spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott.

Le diagnostic est établi à la fois avec l'aide de l'imagerie (radiographie osseuse ou IRM du rachis), et par ponction-biopsies, permettant dans 50% des cas de retrouver un granulome et une culture positive [26].

2.4.3 La pleurésie tuberculeuse

Elle est rare en France, mais d'évolution souvent insidieuse, par dissémination d'une primo-infection ou par extension locale d'une réactivation.

La radiographie thoracique permet de confirmer l'épanchement pleural et de guider la ponction pleurale, qui retrouve un liquide clair, exsudatif, lymphocytaire, avec une culture rarement positive. La biopsie pleurale permet une meilleure mise en évidence bactériologique.

2.4.4 La péricardite tuberculeuse

Elle aussi est rare en France et évolue de façon subaiguë, avec des signes cliniques de péricardite (douleurs thoraciques, dyspnée, frottement péricardique, associés à une fièvre).

L'électrocardiogramme retrouve les anomalies électriques communes aux péricardites, de même que l'échographie cardiaque confirme le diagnostic. La mise en culture du liquide péricardique est positive dans la moitié des cas.

2.4.5 La tuberculose neuro-méningée

Le début des signes est souvent progressif, associé à des déficits focaux.

Le diagnostic est confirmé suite à la ponction lombaire avec mise en culture du liquide (méningite lymphocytaire, hyperprotéinorachie et hypoglycorachie).

2.4.6 La tuberculose des voies urinaires

Elle est souvent asymptomatique, et doit être évoquée en cas de leucocyturie aseptique.

Le diagnostic est posé sur une culture positive des premières mictions du matin (totalité du volume mictionnel), recueillies sur trois jours consécutifs.

2.4.7 La tuberculose génitale

Elle est souvent en rapport avec une tuberculose rénale. Cliniquement, on retrouve des prostatites et épидидymites chez les hommes, et des douleurs pelviennes ou troubles menstruels chez les femmes.

Le diagnostic est posé par imagerie chez les hommes avec des images de calcifications de l'épididyme ou de la prostate, et chez les femmes par la mise en culture des menstruations, par frottis cervicaux.

La complication majeure de cette localisation tuberculeuse chez la femme est le risque de stérilité.

2.4.8 La tuberculose digestive

Toute partie du tube digestif peut être atteinte, causant des tableaux digestifs non spécifiques avec anorexie, douleurs abdominales, diarrhées.

Le diagnostic nécessite la fibroscopie avec biopsies.

2.4.9 La tuberculose laryngée

Elle est rare mais fortement contagieuse. Elle peut survenir par contamination aérienne, ou par dissémination hématogène. Elle cause des ulcérations douloureuses, associées à une toux, une dysphagie, une odynophagie.

Le diagnostic est établi par prélèvement local.

3. L'imagerie dans la tuberculose pulmonaire [30,31]

3.1 Dans la tuberculose maladie primaire

La tuberculose primaire peut se manifester radiologiquement par une atteinte parenchymateuse pulmonaire, ganglionnaire, pleurale, ou par une atteinte miliaire, plus rare.

Cependant, dans 15% des cas, la radiographie thoracique est strictement normale [8].

L'atteinte parenchymateuse se traduit souvent par un infiltrat, une condensation segmentaire ou sous-segmentaire, localisée généralement au niveau du lobe moyen ou des lobes

inférieurs, en raison de leur meilleure ventilation. Il peut aussi s'agir, de façon plus rare, d'une pneumonie lobaire, résistante aux antibiotiques usuels. Dans un tiers des cas, il restera des séquelles de cette atteinte parenchymateuse, avec des nodules et des calcifications possibles (foyer de Gohn).

L'atteinte ganglionnaire est plus fréquente chez les enfants, sa prévalence diminuant avec l'âge. Elle est unilatérale dans un tiers des cas, et concerne le plus souvent les chaînes ganglionnaires hilaires et para-trachéales droites. Un scanner thoracique permet une meilleure sensibilité pour la détection de ces adénopathies, mesurant généralement plus de 20 mm de diamètre, et présentant une zone centrale hypodense, correspondant à la zone de nécrose caséuse. Une injection de produit de contraste met en évidence un réhaussement périphérique, correspondant à une zone d'inflammation. Dans deux tiers des cas, les lésions régressent, avec de possibles calcifications séquellaires.

L'atteinte pleurale est retrouvée dans un quart des atteintes de tuberculose primaire, et apparaît avec un retard de 3 à 7 mois. Des calcifications avec épanchement pleural résiduel peuvent subsister après la guérison.

La miliaire tuberculeuse apparaît généralement moins de 6 mois après la primo infection. Les images de radiologies sont caractéristiques avec, dans la majorité des cas, des micronodules diffus de 1 à 3 mm de diamètre, aux contours nets, prédominant dans les bases. L'imagerie par scanner est plus sensible que la radiographie pour détecter l'atteinte miliaire et déterminer la diffusion de la répartition.

3.2 Dans la tuberculose post primaire

Il s'agit d'une réactivation d'une lésion tuberculeuse, restée quiescente, dans une grande majorité des cas, et concerne 5 à 15% des cas infectés. Il peut aussi s'agir, dans une faible proportion, d'une ré-infection. C'est une atteinte chronique et fibrosante. Les localisations les plus fréquentes sont au niveau des apex des lobes supérieurs, en raison de la plus grande pression intra-alvéolaire en oxygène, nécessaire au fonctionnement aérobie du BK, ainsi qu'à un défaut de drainage lymphatique des parties pulmonaires supérieures, rendant moindre la clairance des micro-organismes. L'atteinte de plusieurs lobes a une valeur prédictive positive pour le diagnostic de tuberculose post primaire (sensibilité 72% et spécificité 86% [8]). La sémiologie radiologique est variée, avec l'apparition d'images nodulaires, d'images cavitaires, d'opacités alvéolaires.

4. Les examens bactériologiques dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire

La bactériologie est le seul examen qui permet d'affirmer le diagnostic, par la mise en évidence de bacilles du complexe tuberculosis, de type *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, ou *Mycobacterium africanum*.

4.1 Examen cyto-bactériologique des crachats (ECBC)

Dans la recherche de tuberculose pulmonaire, l'examen bactériologique de référence reste l'examen des crachats, ou expectorations. Depuis les dernières recommandations de l'OMS en 2007, le prélèvement par expectorations spontanées est répété deux fois (trois fois antérieurement)[32]. Il est impératif de préciser la recherche de mycobactéries lors de la prescription de l'ECBC pour rechercher une tuberculose, car ce n'est pas effectué en analyse systématique.

4.2 Examen direct par microscopie [28,33, 34,35]

La mise en évidence des mycobactéries en examen direct par microscopie nécessite des colorations spécifiques, permettant de mettre en évidence l'alcool-résistance.

La microscopie optique, grâce à la coloration de Ziehl-Neelsen (coloration de référence) à la fuschine permet de mettre en évidence le BK (bacilles rouges rosés sur fond bleu).

La microscopie par fluorescence avec coloration à l'auramine de Dugommier utilise maintenant la technologie des LED (light emitting diode), moins coûteuse que l'ancienne microscopie à lampe à mercure. Les BAAR apparaissent sous la forme de bacilles verts fluorescents sur fond rouge.

L'examen, s'il est peu sensible (seuil de positivité de 10000 à 100000 bactéries par mL), a une bonne spécificité. Le résultat rendu est sous forme quantitatif (nombre de BAAR par frottis ou par champ), selon la standardisation par le CDC.

Les techniques de microscopie nécessitent un examen minutieux des lames. Les microscopes à LED permettent de réduire le temps de lecture, tout en augmentant la sensibilité.

Un résultat d'examen direct négatif n'élimine pas le diagnostic.

4.3 Mise en culture [28,33,34,35,36,37]

La culture est longue, car elle est liée à la croissance lente des mycobactéries. C'est la méthode de référence pour le diagnostic. Elle permet par ailleurs d'établir un antibiogramme.

Il n'existe pas de milieu sélectif spécifique aux mycobactéries.

La mise en culture nécessite une première étape de décontamination-fluidification (par tensioactif ou soude) des prélèvements non stériles (prélèvements provenant de cavités ouvertes) pour éliminer la flore commensale. Les prélèvements effectués en milieux habituellement stériles (LCR, sang, biopsies ou ponctions) sont mis en culture sans décontamination préalable.

Le délai de la culture varie en fonction du milieu utilisé, et selon la positivité à l'examen direct.

La sensibilité de la culture varie de 60 à 90%, sa spécificité est quant à elle de 100%.

La culture en milieu solide est effectuée sur des milieux très riches, le plus courant est le milieu de Löwenstein-Jensen. Le délai de rendu de résultats se situe entre 2 et 4 semaines, voire 6 semaines s'il s'agit d'un prélèvement pauci-bacillaire.

La culture en milieu liquide peut être automatisée, et permet de réduire le temps de détection à 2 semaines. Elle permet ainsi de tester plus rapidement la sensibilité aux antituberculeux. Par ailleurs, la culture en milieu liquide présente une meilleure sensibilité de détection.

Il est recommandé de combiner les cultures en milieu liquide et les cultures en milieu solide afin d'optimiser les résultats. Par exemple, sur le CHU de Dijon, une culture en milieu gélosé est associée à la culture en milieu liquide.

4.4 Méthodes de biologie moléculaire et d'amplification génique [33,34,35,36]

Elles ne remplacent pas la culture.

La PCR (polymerase chain reaction) consiste à détecter puis amplifier une séquence nucléique spécifique des bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis*

Le seuil de sensibilité est très élevé car il suffit théoriquement d'une molécule d'ADN pour qu'elle soit détectée, de même, ces techniques présentent une très bonne spécificité liée à la détection d'un ADN. De plus, les examens sont rapides, avec des résultats obtenus en quelques heures. En revanche, l'amplification génique ne permet pas de faire la distinction entre des bacilles vivants ou morts.

La Technique Genexpert ou Xpert MTB/RIF est une technique de PCR en temps réel, qui permet de détecter les mutations les plus fréquentes (résistance à la rifampicine). Elle présente une sensibilité de 95% sur les prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et entre 65 et 77% si l'examen direct est négatif.

La technique GenoTypeMTBDRplus permet de détecter en quelques heures les mycobactéries du complexe tuberculosis ainsi que les éventuelles résistances à la Rifampicine et à l'Isoniazide.

D'autres techniques permettent de dépister des résistances aux Fluoroquinolones, aux Aminoglycosides et à l'Ethambutol.

Toutes les techniques d'amplification génique ne permettent pas l'exclusion du diagnostic de tuberculose en cas de résultat négatif.

4.5 Test de sensibilité aux antituberculeux :

La méthode de référence pour détecter une résistance aux antituberculeux de première intention reste la méthode des proportions en milieu solide, mais les antibiogrammes sont de plus en plus souvent réalisés sur les cultures en milieux liquides [33], permettant ainsi de réduire le délai de réponse. Les antituberculeux de deuxième ligne peuvent également être testés sur les cultures en milieu liquide, en cas de résistance à la première ligne ou en cas de forte suspicion de résistance [34].

Les techniques d'amplification génique permettent d'améliorer le rendu des antibiogrammes, avec la recherche de résistances.

5. Les méthodes de diagnostic indirect

5.1 L'intradermo réaction (IDR)

L'intradermo réaction ou IDR est l'un des plus vieux tests utilisés pour le diagnostic de la tuberculose, elle a été mise au point en 1907 par Charles Mantoux.

Principe

Un extrait antigénique, le dérivé protéique purifié ou DPP, est obtenu à partir de souches de *Mycobacterium tuberculosis*. Une quantité de 0,1mL de la solution contenant le DPP est injectée en voie sous cutanée, généralement sur la face antérieure de l'avant-bras. Cet extrait antigénique provoque une réaction d'hypersensibilité retardée à médiation cellulaire, dépendant des lymphocytes T. Le résultat du test est interprété 72 heures après l'injection, en mesurant le diamètre de l'induration éventuellement apparue.

5.2 Les tests de détection de l'interféron gamma ou IGRA (interferon gamma release assay) :

Pour pallier aux limites du test cutané à la tuberculine, de nouveaux tests de dépistage ont été développés.

6. Traitement de la tuberculose

6.1 Principes généraux du traitement

Le traitement dépend de plusieurs facteurs : localisation, bactériologie, antécédents de traitements antituberculeux, statut sérologique vis-à-vis du VIH, et suit des protocoles standardisés.

La lésion tuberculeuse est constituée de deux types de populations de BK :

- Au sein des cavernes, on trouve une population riche en bacilles, se multipliant rapidement et pouvant donc générer des colonies résistantes, cette population justifie l'intensité de la première phase de traitement.
- Au sein des foyers de nécrose caséuse ou dans les macrophages, moins accessibles aux antibiotiques, on trouve une population à multiplication plus lente, pouvant provoquer des rechutes, et justifiant donc un traitement prolongé.

6.2 Les médicaments antituberculeux

6.2.1 Les antituberculeux de première ligne [26,37,38]

↳ Isoniazide

C'est un antituberculeux dit majeur car bactéricide, de bonne diffusion intra et extracellulaire, et présentant un risque de résistance moyen (1/105) [37].

Les effets indésirables liés à ce traitement concernent 5% des patients traités [38]. On retrouve le plus fréquemment une hépatotoxicité avec cytolyse (élévation des transaminases). Des neuropathies périphériques, doses dépendantes, majoritairement à type de paresthésies, mais pouvant aller jusqu'à la névrite optique rétrobulbaire sont retrouvées chez 2% des patients, elles sont souvent liées à un déficit en vitamine B6. Des cas de troubles psychiques sont décrits, avec des cas d'insomnie, d'agitation voire de psychose réversible. L'Isoniazide peut aussi être responsable de troubles cutanés (rash, photosensibilité), de troubles hématologiques avec parfois leucopénie et neutropénie sévères pouvant justifier l'arrêt du traitement. Il a par ailleurs été décrit des cas de fièvre isolée, à différencier de la fièvre persistante en cas de résistance au traitement.

Par ailleurs, l'Isoniazide présente des risques d'interactions médicamenteuses qui doivent être prises en compte, liés à l'inhibition du cytochrome P450 (diminution du catabolisme hépatique de certains médicaments).

↳ **Rifampicine :**

Tout comme l'Isoniazide, c'est un antituberculeux majeur, en raison de son caractère bactéricide, de la bonne diffusion intra et extra cellulaire et du faible taux de résistance (1/108) [28].

Les effets indésirables liés à la Rifampicine concernent 4 à 5% des patients [38]. La Rifampicine peut avoir une toxicité hépatique, avec une cholestase, une toxicité digestive avec des nausées, vomissements et douleurs abdominales, qui peuvent être diminués par la prise per-prandiale du traitement. On retrouve aussi des risques de réactions immuno-allergiques, pouvant entraîner des réactions allergiques immédiates et des réactions liées à des complexes immuns circulants avec un risque de lyse cellulaire des cellules sanguines ou un risque d'insuffisance rénale aiguë.

La Rifampicine peut aussi être responsable d'interactions médicamenteuses, par interaction avec le cytochrome P450, avec des inductions enzymatiques modifiant l'efficacité de certains traitements.

↳ **Pyrazinamide :**

Le Pyrazinamide est efficace sur les bacilles intracellulaires, et permet de raccourcir la durée du traitement.

C'est l'antituberculeux qui serait responsable du plus grand nombre d'effets indésirables [38]. Au niveau hépatique, les hépatites cytotoxiques doses-dépendantes sont diminuées par la réduction des posologies et sont souvent réversibles. Les réactions cutanées et digestives sont elles aussi réversibles à l'arrêt. Des arthralgies sont décrites chez 1 à 7% des patients, et sont probablement liées à l'hyper uricémie induite par la molécule.

↳ **Ethambutol :**

L'Ethambutol est un antibiotique bactériostatique, présentant une bonne diffusion tissulaire.

L'effet indésirable majeur est ophtalmologique avec des névrites optiques rétrobulbaires, souvent bilatérales, provoquant une baisse d'acuité visuelle, des scotomes centraux, unedyschromatopsie d'axe jaune-bleu, pouvant survenir dans les semaines suivant l'arrêt du traitement, et généralement réversible si le traitement est arrêté précocement [38].

6.2.2 Les autres traitements antituberculeux et les nouveaux traitements

La Streptomycine est utilisée en remplacement de l'Ethambutol, ou en associant avec les antituberculeux de première ligne dans le cadre d'un second traitement.

Les Quinolones sont utilisées dans le traitement des tuberculoses résistantes.

Des traitements injectables, Kanamycine, Amikacine, Capréomycine, sont utilisés en seconde ligne.

De nouveaux traitements antituberculeux sont à l'étude [39,40].

Le R207910 (TMC207) ou Bedaquiline, fait partie d'une nouvelle classe d'antituberculeux, les Diarylquinolines. Il présente un nouveau mécanisme d'action, par inhibition de l'ATP-synthase, nécessaire pour la production d'énergie des bacilles. Les études in vitro et in vivo sont prometteuses avec une possible activité sur les tuberculoses multi-résistantes et ultrarésistantes, tout en permettant de réduire les durées de traitement.

D'autres molécules antituberculeuses PA-284 et OPC-67683 sont en développement.

6.3 Les schémas thérapeutiques

6.3.1 Bilan pré-thérapeutique et règles générales du traitement

Le bilan pré-thérapeutique nécessite un examen clinique du patient avec une pesée initiale qui permettra de définir les posologies des traitements, un interrogatoire à la recherche de facteurs de risques d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses. Ce bilan clinique est complété par un bilan ophtalmologique avec examen du champ visuel, de la vision des couleurs et fond d'œil. Une biologie initiale est réalisée avec bilan hépatique (dosage de transaminases), bilan rénal (dosage de la créatinine) et dosage de l'uricémie.

La prise du traitement est quotidienne, en une prise unique, avec dose calculée en fonction du poids du patient. Le traitement est habituellement administré à jeun, sauf en cas de mauvaise tolérance digestive de la Rifampicine, où il peut alors être pris au cours d'un repas.

6.3.2 Isolement

L'hospitalisation pour isoler le patient n'est pas systématique. L'isolement, qu'il soit lors d'une hospitalisation ou à domicile a pour objectif de protéger l'entourage, et peut être levé dès lors que le patient présente une amélioration clinique, un retour à l'apyrexie, et une négativation de l'examen direct microbiologique des crachats [37].

Au cours de cette phase d'isolement, il est recommandé au patient de limiter les contacts, et de porter un masque de type chirurgical en cas de visite ou s'il sort de sa chambre. Le lieu de vie du patient doit être régulièrement aéré. Dans certains milieux (au cours d'une hospitalisation, ou en cas de contact à risque), il est recommandé que les sujets en contact

avec le patient portent un masque de protection type FFP (pièce faciale filtrante contre les particules).

Un patient travailleur actif, traité pour une tuberculose, mais non hospitalisé, bénéficiera d'un arrêt de travail couvrant la période de contagiosité[41].

6.3.3 Schéma standard

Le schéma de traitement antituberculeux standard se déroule en deux phases [26,37].

La première phase, d'une durée de deux mois, est dite intensive, et a pour objectif de détruire rapidement les bacilles, limitant ainsi l'acquisition de résistances et la contagiosité. Au cours de cette première phase, le patient suit une quadrithérapie antituberculeuse avec Isoniazide (H), Rifampicine (R), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E), soit un schéma dit « 2HRZE ». Cette phase initiale doit être prolongée d'un mois si l'antibiogramme est toujours en attente, ou si le contrôle bactériologique avec examen direct à l'issue des deux mois est toujours positif.

La seconde phase est une phase d'entretien, permettant de stériliser de façon durable les lésions pour éviter les rechutes, avec les deux antibiotiques majeurs, Isoniazide et Rifampicine, pour une durée de 4mois, selon le schéma « 4HR ».

6.3.4 Schéma thérapeutique chez un patient ayant déjà été traité [37]

Si le patient a déjà reçu un traitement antituberculeux, il est essentiel de documenter l'historique de ce traitement : durée et type de traitement conduit, effets indésirables, résistances éventuelles.

Un patient est considéré à faible risque de multirésistance s'il s'agit d'une rechute ou d'une reprise de traitement après interruption. Le schéma thérapeutique de première ligne est répété, si l'on a pu éliminer une résistance à la rifampicine en effectuant un test Xpert MTB/RIF suivie d'une mise en culture et d'un antibiogramme.

Si le patient a été exposé à une tuberculose multirésistante, ou si le traitement antérieur a été mis en échec, il est considéré à risque élevé de multirésistance. Les prélèvements pour la réalisation de l'antibiogramme sont donc essentiels, et le traitement débuté doit tenir compte des résistances connues ou supposées. En cas de tuberculose multi résistante, les schémas suivants peuvent être appliqués : 6 Am-Lfx-Cs-Eto-Z(B6)/18Lfx-Cs-Eto-Z(B6) ou 4Km-Mfx-Eto-Cfx-H-E-Z/5Mfx-Cfz-E-Z.

6.3.5 Suivi et surveillance du traitement

Le suivi doit être régulier. Il est nécessaire pour s'assurer de la bonne tolérance des traitements et de la bonne observance du patient.

La surveillance de l'efficacité nécessite :

- Une surveillance clinique (poids, retour à l'apyrexie, état général, évolution de la symptomatologie),
- Une surveillance de l'imagerie, avec réalisation en fin de traitement, voire à 2 mois, de la radiographie thoracique,
- Une surveillance du bilan biologique en cas de signes cliniques
- Une surveillance bactériologique, avec examens bactériologiques à 2 mois, 5 mois et 6 mois du traitement, avec une négativation de la culture attendue dans les deux premiers mois, permettant de passer au traitement d'entretien.

6.4 La particularité du traitement de l'infection tuberculeuse latente :

L'objectif du traitement de l'infection tuberculeuse latente est préventif, et vise à diminuer le risque d'évolution vers une tuberculose active.

Plusieurs types de schémas sont proposés [42] :

- Monothérapie par Isoniazide (5mg/kg/jour) pendant 6 à 9 mois
- Bithérapie par Isoniazide (5mg/kg/j) et Rifampicine (10mg/kg/j) pendant 3 mois
- Bithérapie par Rifampicine (10mg/kg/j) et Pyrazinamide (20mg/kg/j) pendant 2 mois

Avant de débiter le traitement, il convient toujours d'éliminer une tuberculose-maladie active.

Suite à une étude d'un groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique en France, parue en 2004, il devient recommandé de traiter toutes les infections tuberculeuses latentes chez l'adulte immunodéprimé (patient immunodéprimé par le VIH ou relevant d'un traitement

C.Co-infection BK/VIH

1.Epidémiologie

DANS LE MONDE, la tuberculose (TB) est une cause fréquente de morbidité et de mortalité chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine ou atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH/SIDA). L'Organisation Mondiale

de la Santé (OMS) estime que plus de dix millions de personnes sont co-infectées par la TB et le VIH et que trois quarts d'entre elles vivent en Afrique[43].

2. Dépistage de la coïnfection

Le dépistage de la coïnfection BK-VIH a pour objectif :

- D'assurer une prise en charge précoce des malades Co-infectés ;
- De surveiller la tendance de l'infection par le VIH chez les malades tuberculeux ainsi que la prévalence de.

3. Diagnostic de la tuberculose chez les VIH+

Dans les pays à forte prévalence d'infection par le VIH, la tuberculose peut être le premier signe de l'infection par le VIH. La maladie se développe souvent à un stade précoce de l'infection par le VIH et se présente alors comme une forme pulmonaire à frottis positifs. Cependant lorsque l'infection par le VIH est à un stade avancé, le diagnostic de tuberculose est plus difficile car les crachats sont souvent négatifs, la clinique et la radiographie sont atypiques. Les formes pulmonaires à frottis négatifs et les formes extra pulmonaires sont alors plus fréquentes. Les caractéristiques de la tuberculose dépendent donc du degré d'immunodépression au moment où se développe la maladie :

4. Prise en charge des malades VIH+ atteints de tuberculose

Le traitement de la tuberculose est la priorité et doit être supervisé (DOTS).

Les régimes de traitement sont les mêmes que pour les malades VIH négatifs. La réponse au traitement est similaire et l'expectoration devient négative aussi vite que chez les tuberculeux non infectés par le VIH.

Toutefois les tuberculeux infectés par le VIH ont un risque plus élevé de toxicité liée aux médicaments.

Mortalité élevée en cours de traitement (souvent liée à d'autres causes).

Rechute et réinfection.

Etant donné que les troubles gastro-intestinaux sont fréquents chez les patients VIH+, la malabsorption doit être considérée quand la tuberculose persiste en dépit d'un traitement adéquat. En cas de retraitement, il est indispensable d'utiliser une seringue et aiguille stériles pour chaque injection de streptomycine.

La prévention des infections opportunistes par le Cotrimoxazole (TMP-SMX)= Cotrim[®] = Bactrim[®] = Eusaprim[®] est indiquée pour les tuberculeux VIH+ ayant un taux de T CD4+ < 350/mm³ : 1 comprimé de 960 mg ou 2 comprimés de 480 mg par jour. Si les T CD4+ ne sont pas disponibles facilement, donnez le Bactrim[®] à tous les malades tuberculeux VIH+.

La prophylaxie peut être arrêtée 6 mois après que le taux de T CD4+ soit devenu > à 350/mm³ (sous ARV)[44].

5. Traitements Antirétroviraux

Les critères cliniques et biologiques d'éligibilité sont la sérologie VIH+ confirmée et 1 des 3 critères suivants :

- Patient symptomatique, stade 4, sans tenir compte des T CD4+.
- Patient symptomatique, stade 3, avec quelques signes de gravité (Tuberculose, Candidose œsophagienne, Herpès) + T CD4 < 350/mm³. T CD4+ < 200/mm³.

N B: selon la classification de l'OMS et du CDC pour l'adulte

- Tuberculose extra- pulmonaire = stade 4
- Tuberculose pulmonaire dans l'année précédente = stade 3

La plupart des tuberculeux VIH positifs sont donc éligibles pour le traitement par ARV et seront référés à un site de traitement ARV accrédité.

Chez les malades Co-infectés, la priorité est de traiter la tuberculose. Le moment opportun pour démarrer la trithérapie est défini en fonction de l'état clinique et du taux de T CD4+, comme indiqué dans le tableau suivant :

◆ **Traitement des malades Co-infectés BK - VIH/SIDA.**

Traiter par ARV tous les patients infectés par le VIH présentant une tuberculose active quelque soit le niveau de CD4.

Commencer d'abord le traitement de la tuberculose en premier, puis le traitement ARV 15 jours après le début du traitement de la tuberculose.

L'Efavirenz sera préféré parmi les INNTI.

Source : Nouvelles recommandations nationales.

D4T :Stavudine; AZT : Azidothymidine ; 3TC : Lamivudine ; EFV : Efavirenz ;

ABC : Abacavir

En cas de traitement antituberculeux combiné aux ARV, on utilise l'Efavirenz à la place de névirapine, car elle réduit la dose efficace de rifampicine et augmente le risque d'hépatotoxicité.

D4T augmente le risque de neuropathie périphérique lié à l'isoniazide (INH). Pour prévenir, on donnera de la pyridoxine ou vitamine B6 (1 comprimé de 50 mg par jour).

AZT augmente le risque d'anémie.

Après la mise en place du traitement ARV certains malades développent un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI), qui se traduit par une détérioration clinique avec de fortes fièvres, aggravation de la symptomatologie respiratoire, augmentation des adénopathies. Ce syndrome correspond à une réponse inflammatoire à l'infection opportuniste et ne doit pas être considéré comme un échec clinique. Le traitement antituberculeux doit être maintenu et le malade sera référé au médecin responsable du traitement ARV pour traitement approprié.

[44]

6.Prévention de la tuberculose chez les malades VIH+

Tout patient VIH+ doit être protégé de tout contact avec les malades tuberculeux et être informé des situations qui augmentent le risque de contracter la tuberculose. A l'hôpital, les malades infectés par le VIH doivent être séparés des suspects et des cas de tuberculose pulmonaire.

Assurer une ventilation fréquente des salles d'attente et d'hospitalisation, urgences, laboratoire et service de radiographie.

Partout où les patients infectés par le VIH sont regroupés (services hospitaliers, groupe de soutien communautaire, prisons...) il faut prendre garde à la possibilité de survenue d'une tuberculose et assurer le dépistage précoce et traitement opportun de la maladie. Vacciner les enfants avec le BCG, même séropositifs, sauf ceux qui sont atteints de sida ou dénutris ou < 2,5 kg.

Le traitement préventif par l'INH est recommandé par l'OMS pour les personnes infectées par le VIH.

D. Justification de la chimioprophylaxie à l'INH[7]

Le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) est la principale intervention de prévention de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. En 2013, seuls 21 % des pays du monde,

et 14 pays à forte charge de tuberculose et de VIH sur 41, ont administré un TPI aux personnes vivant avec le VIH selon le rapport OMS 2014. Des études ont montré aussi que : L'isoniazide empêche la réactivation endogène de la tuberculose latente en primo-infection de la tuberculose donc le traitement prophylactique à l'isoniazide stérilise l'infection de la tuberculose latente.

En vue d'atteindre les Objectifs du Développement Durable, le Mali doit accélérer la mise en route des directives de l'OMS/ONUSIDA adaptées en 1998 et les lignes directrices de l'OMS de janvier 2010 qui stipulent que :

Le traitement préventif est recommandé pour les personnes vivant avec le VIH indemnes de TB active.

Les **adultes et adolescents** vivant avec le VIH doivent être dépistés pour la TB à l'aide d'un algorithme clinique et ceux qui n'ont aucun signe de : toux actuelle, fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes n'ont probablement pas de TB active et doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide. Et ce, quel que soit le statut immunitaire, la prise de TAR, la grossesse ou un antécédent de traitement anti-TB (***Forte recommandation, qualité modérée de l'évidence***)

Les adultes et adolescents vivant avec le VIH, qui ont une IDR inconnue ou positive et qui n'ont probablement pas de TB active doivent recevoir au moins 6 mois de TPI (***Forte recommandation, qualité élevée de l'évidence***)

L'intradermo réaction n'est pas nécessaire pour initier le TPI chez les PVVIH (***Forte recommandation***)

Là où c'est faisable, l'IDR peut être utilisée chez les PVVIH pour identifier ceux avec réaction positive et qui vont bénéficier le plus du TPI. (***Forte recommandation***)

La mise en œuvre du TPI n'augmente pas le risque de développer une TB résistante à l'isoniazide. Les préoccupations quant au développement de résistance à l'isoniazide ne doivent pas être une barrière à la mise en place du TPI. (***Forte recommandation, qualité modérée de l'évidence***)

Les enfants vivant avec le VIH ne présentant ni fièvre, ni perte de poids, ni toux actuelle n'ont probablement pas de TB active (***Forte recommandation, faible qualité de l'évidence***)

Les enfants vivant avec le VIH et présentant une fièvre, un amaigrissement, une toux actuelle ou une histoire de contact avec un cas de TB ont probablement une TB active et doivent être évalués pour la TB et autres maladies.

Si l'évaluation ne montre pas de TB, les enfants doivent recevoir un TPI quelque soit leur âge. (*Forte recommandation, faible qualité de l'évidence*)

Les enfants > 12 mois qui vivent avec le VIH et qui n'ont probablement pas de TB active sur base du dépistage clinique et qui n'ont pas de contact avec un cas de TB doivent recevoir 6 mois de TPI (10mg/kg) (*Forte recommandation, qualité modérée de l'évidence*)

Parmi les enfants de moins de 12 mois, uniquement ceux qui ont un contact avec un cas de TB et qui sont évalués pour la TB (par investigation) doivent recevoir 6 mois de TPI si les investigations ne montrent pas de TB active. (*Forte recommandation, faible qualité de l'évidence*)

1. Posologie

L'isoniazide est le médicament recommandé à la dose de 5 mg/kg/j (sans dépasser 300 mg/jour) et peut être prise quotidiennement, par le patient lui-même pour une durée de 6 mois. Les visites des patients sous TPI sont les suivantes : J1-J14-M1 (En absence d'évènements indésirables), le patient sera revu à M2-M3 et à M4 (ou il recevra la dose d'isoniazide pour les trois derniers mois du traitement).

2. Comment ce médicament doit-il être pris?

L'isoniazide est présenté sous forme de comprimés blancs à 100 ou 300 mg, il existe également des comprimés dispersibles pour les enfants. Ce médicament est habituellement pris une fois par jour. La dose recommandée est fonction du poids.

L'isoniazide est plus efficace s'il est administré à jeun (une heure avant ou deux heures après un repas).

Précaution : les antiacides renfermant un gel d'hydroxyde d'aluminium

(Amphojel®, Maalox®), ils doivent être pris au moins 1 heure après l'administration de la dose d'isoniazide.

Recommandation : la prise doit être régulière, en cas d'oubli de prise, prenez la dose indiquée dès le rappel, sans pour autant doubler la dose.

3. Evènements INDÉSIRABLES

L'isoniazide peut parfois causer des **nausées, des vomissements ou une perte d'appétit**.

Même s'il est préférable de prendre l'isoniazide à jeun, il est possible de soulager les effets d'estomac indésirables en le prenant avec une collation. Si ces effets restent incommodants, Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien. L'isoniazide peut causer **une sensation de picotement, de chatouillement, de brûlure ou d'engourdissement dans les mains et les pieds ou parfois des troubles psychiques (hallucinations)**. Communiquez avec votre médecin si vous avez ces symptômes. Celui-ci pourrait vous prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) pour traiter ou prévenir ce problème.

4. Comment doit-on entreposer ce médicament ?

Les comprimés d'isoniazide doivent être gardés dans un endroit frais (15-25°C) et sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. S'assurer que le médicament n'est pas périmé en vérifiant la date de péremption (EXP) figurant sur l'emballage.

Ne pas garder ce médicament dans la salle de bains ni dans la cuisine. La chaleur et l'humidité pourraient affecter l'efficacité du médicament.

5. Schémas d'approvisionnement de l'isoniazide dans les sites de prise en charge antirétrovirale du VIH.

L'expression et la quantification des besoins nationaux sont faites une fois par an par la Coordination du PNLT et la CSLS/MSHP. L'estimation des besoins en médicaments est faite sur la base du nombre de nouveaux patients mis sous chimioprophylaxie à l'isoniazide de l'année précédente, en prévoyant un stock de sécurité de 12 mois au niveau central. L'approvisionnement des directions régionales de la santé (DRS) est assuré par la PPM centrale et les districts sanitaires par les directions régionales de la santé.

Au niveau de la direction régionale de la santé, le pharmacien régional est responsable de la commande trimestrielle de la région en isoniazide. Toutes les Directions Régionales de la Santé doivent disposer d'un stock de sécurité de l'isoniazide de six mois.

Au niveau du site de prise en charge antirétrovirale du VIH et du Sida, le pharmacien dispensateur ou le prescripteur du TAR en lien avec le chargé Tuberculose assurent l'expression trimestrielle des besoins en isoniazide qu'ils transmettent à la DRS. Ils s'approvisionnent au niveau de la DRS, chaque site de prise en charge en lien avec le centre

de dépistage et de traitement de la tuberculose doit disposer d'un stock de sécurité de trois mois.

Les sites de grandes envergures ou qui n'ont pas d'unité de lutte contre la tuberculose peuvent s'approvisionner directement à la DRS.

Au niveau régional comme au niveau du site de prise en charge en collaboration avec le centre de dépistage et de traitement de la tuberculose, la détermination des besoins trimestriels doit se faire à travers le remplissage des formulaires standard du PNLT ou les bons de commande de la CSLS.

Les bons de commande ou formulaires standardisés par le responsable de la structure sont acheminés du district vers la DRS où ils sont servis sur le stock régional pré positionné. La DRS s'approvisionne au niveau de la PPM centrale.

III. METHODOLOGIE

1. Cadre et lieu d'étude

Notre travail a été réalisé dans les services de prise en charge de la Tuberculose et du VIH des Centres hospitaliers universitaires (CHU) du Point G et de Gabriel Toure, de l'hôpital du Mali, du Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM), des centres de référence de santé des communes I, II, III, IV, V, VI à Bamako et du CHU Pr Bocar Sidy SALL à Kati.

↳ A Bamako

- **CHU du Point G**

L'hôpital du point –G a été créé en 1906 comme hôpital militaire de l'Afrique –occidentale française (AOF) abritant les blessés de guerre. Ce n'est qu'en 2001 qu'il est devenu un centre hospitalier universitaire avec l'avènement de l'université de Bamako en 1996 et fut érigé par la suite en établissement public hospitalier par la loi N °03-021 AN-RM du 14 juillet 2003.

Géographiquement, le CHU du Point G est bâti sur 25 hectares de superficie et sur une colline située au nord de la ville de Bamako, à 8 Kilomètres du centre-ville, opposée à la colline de Koulouba et sur la route de Kati

Il compte 18 services spécialisés pour la prise en charge des patients.

- **CHU de Gabriel TOURE**

Le CHU de Gabriel Toure, est l'ancien dispensaire central de Bamako créé en 1951 et érigé en hôpital le 17 janvier 1959. Il sera baptisé « Hôpital Gabriel TOURE » en hommage au sacrifice d'un jeune étudiant en médecine originaire du Soudan français (actuel Mali) mort lors d'une épidémie de peste, maladie qu'il contracta au cours de son stage en 1934 à Dakar. L'Hôpital Gabriel TOURE a évolué en Etablissement Public à caractère Administratif (EPA) en 1992, par la loi n°92-024 AN-RM du 05 octobre 1992 ; avant de devenir (EPH) par la loi N °03-022 AN-RM du 14 juillet 2003 doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion. Il compte 26 services spécialisés pour la prise en charge des patients.

- **Hôpital du Mali**

Hôpital de 3ème référence situé sur la rive droite du fleuve Niger au quartier de Missabougou en commune V du district de Bamako. Il a été inauguré en 2010 et est équipé

en grande partie par les chinois. Il est érigé en Etablissement public hospitalier par la loi N °10-010/ du 20 Mai 2010 doté de la personnalité morale et de l'autonomie de gestion.

- Centre National d'Appui à la lutte contre la Maladie (CNAM) dans le District de Bamako (Mali).

Le CNAM est un établissement public à caractère scientifique et technologique (EPST), né de la rétrocession de l'Institut Marchoux en 1998. Son domaine d'activité couvre la recherche sur les maladies endémo-épidémiques, la recherche vaccinale, clinique, l'appui aux programmes de recherches sur les maladies, la formation continue et l'enseignement. Le CNAM fut créé par l'ordonnance N ° 036 du 15 Aout 2001, ratifié par la loi N °02-009 DU 4 Mars 2002 et né de la restructuration de l'Institut Marchoux.

- Centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako

Créé par l'ordonnance N °78-32/CMLN du 18 Aout 1978, modifié par la loi N °82-29/AN-RM du 02 Février 1982, le centre de santé de référence de la commune I (CS Réf CI) est situé au centre de Korofina Nord qui est l'un des quartiers de la commune I qui s'étend sur une superficie de 34 ,26 km², soit 12,83% de la superficie du District de Bamako. Sa population est estimée à 297 206 habitants, soit une densité moyenne de 8675 habitants /km² en 2008.

- Centre de santé de référence de la commune II du district de Bamako

Installé à Missira depuis 1997, le Centre de Sante de Reference de la Commune II du District de Bamako fut transféré au quartier San Fil en juillet 2016. Ce déménagement serait dû à l'insuffisance des places pour accueillir les malades. Le CS Réf de la commune II est l'un des centres de santé les plus fréquentés de la capitale malienne. La commune II a été créée à l'instar des autres communes par ordonnance N °78-34/CMLN du 18 Aout 1978

- Centre de santé de référence de la commune III du district de Bamako

Le centre de sante de référence de la commune III est situé à Bamako Coura sur le boulevard de l'indépendance du district de Bamako à côté de la bourse du travail. La commune III a été créée à l'instar des autres communes par ordonnance N °78-32/CMLN du 18 Aout 1978

- Centre de santé de référence de la commune IV du district de Bamako

Le district sanitaire de la commune IV comporte un centre de santé de référence (CSRéf).

La commune IV elle-même fut créée par l'ordonnance N°78-34/CMLN du 18 Août 1978 et placée sous la tutelle du Gouverneur du district de Bamako. Elle est constituée par 8 quartiers dont le plus ancien est Lassa et le nouveau Sibiribougou. Sa superficie était de 37,68km² pour une population de 245421 habitants en 2008.

- Centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako

Le centre de santé de référence de la commune V a été créé en 1993. Il est situé sur la rive droite du fleuve Niger. Il est limité au Nord-ouest par le fleuve Niger à l'Est par la commune VI et au sud-ouest par le quartier Kalanban-Koro (cercle de Kati). La commune V couvre une superficie de 41 km² pour 252797 habitants. La commune V fut créée en par l'ordonnance N° 78-34/CMLN du 18 Août 1978

- Centre de santé de référence de la commune VI du district de Bamako

La commune VI fut créée en même temps que les autres communes du district de Bamako par l'ordonnance N° 78-34/CMLN du 18 Août 1978 et est régie par les textes officiels suivants :

- L'ordonnance N°78-34/CMLN du 28 Août 1978 fixant les limites et le nombre des Communes
- La loi N°93-008 du 11 Février 1993 déterminant les conditions de la libre administration des Collectivités Territoriales ;
- et la loi N°95-034 du 12 Avril 1995 portant code des collectivités territoriales. La commune VI compte 10 quartiers et les cités des logements sociaux. La couverture socio-sanitaire de la commune est assurée par un Hôpital National (Hôpital du Mali), un Centre de Santé de Référence, un service social, 11 CSCOM, 35 structures privées recensées.

➤ **A Kati**

- CHU Pr Bocar Sidy SALL de Kati

Kati est une ville du MALI, située à 15km de Bamako. Elle fait partie de la région de Koulikoro et compte près de 120 000 habitants.

Elle a en son sein le CHU Pr Bocar Sidy SALL sise au Camp Soundiata Keita.

L'hôpital a été créé en 1916 comme infirmerie militaire. Cette infirmerie s'est transformée en hôpital le 22 Août 1967 et en hôpital national en 1968, spécialisé en traumatologie en 1976. Il est érigé en établissement public à caractère administratif (EPA) par la loi N°920-25

du 05 octobre 1992, en établissement public hospitalier par la loi no 03-019 / du 14 juillet 2003 et enfin renommé comme centre hospitalier universitaire Pr Bocar Sidy SALL le 16 novembre 2016.

Le CHU compte au total 15 services spécialisés dont un service de médecine.

Nos sites d'étude étaient des services relevant des CHU et centres de santé cités précédemment et rapportés comme suit :

- Le service de médecine de l'Hôpital du Mali ;
- Le service de pneumo-phtisiologie du point « G » ;
- Le service de médecine interne du CHU du point « G ».
- Le service de maladies infectieuses du CHU du point « G ».
- Le service de médecine du CHU Pr Bocar Sidy SALL de Kati
- L'USAC du Centre national de lutte et d'appui des maladies.
- Le service de Gastro-entérologie du CHU de Gabriel Toure.
- Le service de Pédiatrie du CHU de Gabriel Toure.
- Les USAC des centres de référence de sante des commune I, II, III, IV, V, VI de Bamako.

2. Type et période d'étude

Nous avons conduit une étude de type transversale, descriptive, à un seul passage couvrant la période du 10 Mars 2018 au 10 octobre 2018 soit 7 mois.

3. Echantillonnage

Population étudiée

Notre population d'étude était constituée de médecins généralistes et spécialistes d'organes exerçant dans le cadre de la prise en charge du VIH et TB.

Du fait de la rareté d'étude ciblant la question de chimioprophylaxie à l' INH, nous avons effectué un échantillonnage exhaustif pour obtenir une prévalence.

3.4.1 Critères d'inclusion

Nous avons effectué un recrutement exhaustif des candidats disponibles à s'exposer à notre questionnaire d'étude.

3.4.1 Critères de non inclusion

- Personnel médical peu ou pas impliqué dans la gestion clinico-biologique des PVVIH et TB.
- Personnel infirmier en charge des PVVIH et TB dans les centres de gestion.
- Personnel médical n'acceptant pas de s'exposer à notre questionnaire.

4. Méthode

Déroulement/collecte de l'étude :

Nous avons rédigé un protocole de thèse à partir du thème qui nous a été confié, ce dernier et amendé puis validé par le directeur de thèse. Dans ce protocole, les objectifs, la méthodologie et les résultats attendus ont été clairement définis. L'outil de collecte des informations retenues a été le questionnaire qui a fait aussi l'objet d'amendement et de validation.

Enquête proprement dite :

Nous avons utilisé au cours de l'étude des fiches d'enquête qui ont permis de procéder à un interrogatoire individuel des médecins exerçant dans le cadre de l'étude et répondant aux critères d'inclusion. Les questions étaient de type ouvertes ou fermées, les variables quantitatives et qualitatives.

A partir de cette sélection ; nous avons procédé à une analyse du contenu et procédé à la transcription des informations retenues.

5. Collecte des données

Les données ont été collectées sur une fiche d'enquête individuelle préétablie.

6. Saisie et analyse :

Nous avons élaboré une base de données sur Excel sur laquelle les saisies ont été faites. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les pourcentages des modalités et les variables quantitatives par la moyenne médiane et l'écart-type. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22.0.

Un questionnaire d'évaluation de connaissance en matière de chimioprophylaxie anti-tuberculeuse comportant deux parties fut élaboré :

- Une première partie analysant les données sociodémographiques du praticien (*question 1 à 6*)

Sexe, âge, profession, structure d'appartenance, profession, niveau d'étude, spécialité, années d'expérience en matière de prise en charge TB et coïnfection VIH-TB

- Une deuxième partie analysant les perceptions sur la Tuberculose et la chimioprophylaxie anti-tuberculeuse (*question 7 à 24*) :

La *question 7* concernait quelques définitions

-TB latente : (Tuberculose latente) : état caractérisé par une réponse immunitaire persistante aux antigènes de *Mycobacterium tuberculosis* acquis antérieurement sans signes cliniques manifestes d'une tuberculose active. (OMS)

-TB maladie : (Tuberculose maladie), est une maladie provoquée par le bacille tuberculeux qui touche le plus souvent les poumons. Elle se transmet lors de l'expectoration des gouttelettes de sécrétions bronchiques par des personnes atteintes de tuberculose-maladie. (OMS)

-Notion de contagé : contact avec un agent infectieux, qu'ils'agisse d'une personne infectée, ou colonisée, d'un animal ou d'une substance contenant l'agent infectieux. Le contagé définit une exposition avec un agent infectieux possiblement transmissible. (Larousse Médical 2016)

Les *questions 8 et 9* évaluaient respectivement les connaissances des médecins en matière de population à risque de contracter la TB et les symptômes les plus courants rencontrés au cours de leur expérience.

Les *questions 10 et 11* abordaient respectivement les moyens diagnostiques et traitement disponibles de la Tb au Mali.

A partir de la *question 12*, l'intérêt était porté sur la chimioprophylaxie à l'isoniazide, à savoir sa définition (*question 13*), ses objectifs général et spécifiques (*question 14*), les molécules employées pour la CPI et leur posologie (*question 15*), indications de mise en route de la CPI (*question 16*), Disposition et accessibilité à l'isoniazide (respectivement *question 17 et 18*), pratique de la CPI, son appréciation (*question 19, 20*), les effets indésirables de l'isoniazide (*question 21*), suivi clinico-biologique des patients mis sous CPI (*question 22*)

La *question 23* portait sur les recommandations pour la réussite de la CPI au Mali.

La *question 24*, clôturait le questionnaire interrogeant sur les raisons pour lesquels la CPI n'est pas une pratique courante pourtant une recommandation nationale et celle de l'OMS.

7. Critères de jugement.

Nous avons jugé la connaissance, l'attitude et les pratiques comportementales des médecins en se basant sur le score de connaissance.

Le score de connaissance était établi sur des critères en rapport avec : la cause, les symptômes, le mode de transmission de la tuberculose, les moyens de prévention, les effets secondaires des antituberculeux, et la connaissance de la durée du traitement préventif à l'INH.

Une bonne réponse est sanctionnée par un point à chaque question et par 0 point au cas contraire. Le score était obtenu en faisant la somme des points. Un score égal ou supérieur à 5 a défini arbitrairement la bonne connaissance sur la maladie.

La notation était la suivante

Correcte : définition juste, convenable et complète

Assez correcte : a défini avec omission d'un élément

Insuffisante : définition avec omission de plus d'un élément

8. Considérations éthiques.

Au début de notre étude nous avons eu l'accord des différents médecins, chef de services. L'objectif et le but de notre étude ont été préalablement bien définis.

Les enquêtés ont été informés sur le but de l'enquête. Les données ont été recueillies dans la confidentialité et étaient saisies dans une base protégée par un mot de passe.

IV. RESULTAT

Un total de 50 médecins qui disposent d'une expérience dans le cadre de la prise en charge VIH-TB.

Tableau VI : Répartition des enquêtés selon le grade.

Titre/grade	Effectif	Pourcentage
Médecin généraliste	22	44
Médecin DES	15	30
Médecin spécialiste	13	26
Total	50	100

Les généralistes étaient majoritairement représentés avec un taux de 44 %.

Tableau VII : Répartition des enquêtés selon le sexe et l'âge

Caractéristiques sociodémographiques		Effectif (n=50)	Pourcentage
Sexe	Masculin	45	90
	Féminin	5	10
	Sex-ratio = 9		
Age	< 30 ans	3	6
	30 – 39	41	82
	40 ans et plus	6	12
	Moyen = 35,22 ± 4,386 ans [27 - 48 ans]		

Notre échantillon était constitué de 90% de médecin de sexe masculin, le sex-ratio était de 9 Hommes pour 1 Femme.

L'âge moyen des enquêtés était de 35,22 ± 4,386 ans avec des extrêmes de 27 et 48 ans et une prédominance des 30 à 39 ans.

Structures d'appartenance des médecins

Le graphique ci-dessous résume les fréquences de répartition des médecins selon les structures de santé dans lesquels ils exercent.

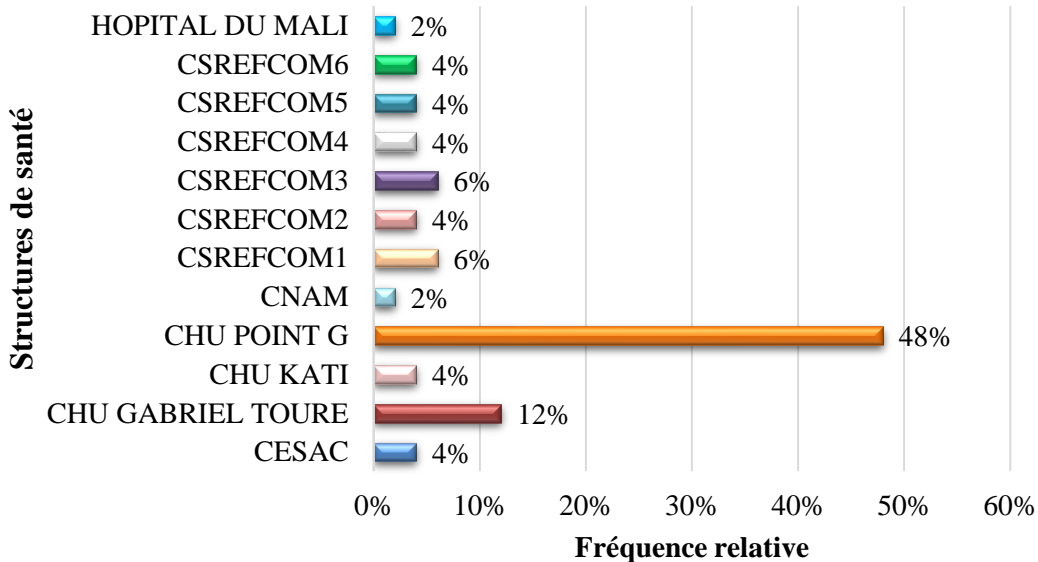


Figure 1 : Répartition des prescripteurs selon la structure

En effet, 48% des enquêtés travaillaient dans le CHU du Point G et 12% au CHU Gabriel Touré de Bamako.

Tableau VIII : Répartition des praticiens selon le nombre d'année d'expérience

Nombre d'année d'expérience	Effectif (n=50)	Pourcentage
TB	< 5 ans	21
	≥ 5 ans	29
<i>Moyen = 5,16 ± 3,019 ans [0 - 12 ans]</i>		
Coïnfection VIH/TB	< 5 ans	29
	≥ 5 ans	21
<i>Moyen = 4,46 ± 2,749 ans [0 - 11 ans]</i>		

Les médecins ayant une expérience en matière de tuberculose supérieure à 5 ans étaient les plus représentés avec un taux de 58%.

En matière de coïnfection VIH/TB les moins de 5 ans d'expérience ont représenté 58% des cas.

Tableau IX : Répartition des praticiens selon la spécialité d'organe.

Spécialité d'organe	Effectif	Pourcentage
Pneumologie	13	46,4
Médecine interne	8	28,6
Hépatogastro-entérologie	4	14,3
Pédiatrie	2	7,1
Maladies infectieuses	1	3,6
Total	28	100

Les médecins spécialistes/DES de pneumologie étaient prédominants avec 46,4% cas.

Tableau X : Répartition des médecins selon les critères de définition

Critères de définitions	Réponse	Effectif (n=50)	Pourcentage
TB maladie	Correcte	3	6
	Assez correcte	28	56
	Insuffisante	19	38
TB latence	Correcte	3	6
	Assez correcte	27	54
	Insuffisante	20	40
Notion de contagé	Correcte	3	6
	Assez correcte	29	58
	Insuffisante	18	36

Correcte : définition juste, convenable et complète

Assez correcte : a défini avec omission d'un élément

Insuffisante : définition avec omission de plus d'un élément

Les critères de définition de nos médecins sur la TB maladie, la TB latente et la notion de contagé étaient assez correcte dans respectivement 56%, 54% et 58% des cas.

Tableau XI : Répartition des médecins selon leurs connaissances en matière de contagiosité de la TB

Population à risque de tuberculose	Effectif (n=50)	Pourcentage
Existence de population à risque de TB		
Oui	50	100
Non	0	0
Populations à risque de TB citées		
PVVIH	49	98
Prisonnier	42	84
Diabétique	38	76
Atteint de cancer	32	64
Sujet âgé	26	52
Jeune enfant	18	36
Tout le monde	6	12
Malnutris	6	12
Adulte	4	8
Agents de santé	4	8
Orpailleurs	4	8
Enfant né de mère TB	1	2

Tous les médecins ont déclaré qu'il existe des populations à risque de TB.

Les PVVIH ont été citées comme la population la plus à risque avec 98% des cas.

Tableau XII : Répartition des médecins selon les signes évocateurs de TB rencontrés au cours de leur expérience

Signes évocateurs		Effectif (n=50)	Pourcentage
Sueurs nocturnes	Oui	49	98
	Non	1	2
Fièvre (°C)	38	31	62
	39	16	32
	Non	3	6
Perte de poids (Kg)	> 10	27	54
	≤ 10	22	44
	Non	1	2
Toux	Productive	36	72
	Non productive	14	28
Douleur	Abdominale	16	32
	Thoracique	28	56
	Non	6	12
Autres signes	Anorexie	4	8
	Asthénie physique	3	6
	Hémoptysie	2	4
	Autre*	3	6

* : Dysurie (1), Nycturie (1), Hématurie (1).

Les sueurs nocturnes ont été citées comme signe évocateur de TB par les médecins dans 98% des cas.

Tableau XIII : Répartition des prescripteurs en fonction des moyens diagnostiques employés au cours de leur expérience

Moyens diagnostiques	Effectif (n=50)	Pourcentage
Radiographie du thorax	50	100
GeneXpert	50	100
Recherche des BAAR dans les produits biologiques	49	98
IDR	49	98
Examen bactériologique des expectorations	43	86
Scanner thoracique	42	84
Echographie abdominale	40	80
Culture sur milieu solide ou liquide	27	54
PCR	9	18
Interféron gamma	1	2

Tous les médecins ont affirmé avoir recours à la radiographie de thorax comme moyen diagnostique de la TB.

Tableau XIV : Répartition des prescripteurs en fonction des molécules anti-TB employées au cours de leur expérience

Molécules anti-TB employées	Effectif (n=50)	Pourcentage
Ethambutol	50	100
Isoniazide	50	100
Pyrazinamide	50	100
Rifampicine	50	100
Streptomycine	38	76
Ethionamide	36	72
Ofloxacine	32	64
Rifabutine	4	8

Tous les médecins ont déclaré employer éthambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine comme molécules anti-TB.

Tableau XV : Répartition des médecins selon leur connaissance de la CPI

Connaissance de la CPI	Réponse	Effectif (n=50)	Pourcentage
Existence de chimioprophylaxie (INH)	Oui	48	96
	Non	2	4
Connaissance note circulaire	Oui	27	54
	Non	23	46
Définition de la CPI	Insuffisant	33	66
	Assez correcte	16	32
	Correcte	1	2

Dans notre étude, 96% des médecins ont reconnu avoir connaissance de l'existence de la CPI, 54% avoir connaissance de la note circulaire et 2 % ont pu définir correctement la CPI.

Tableau XVI : Répartition des médecins en fonction de leurs connaissances des objectifs de la CPI et les cibles.

Buts de la CPI	Réponse	Effectif (n=50)	Pourcentage
Réduire risque de morbidité	Oui	22	44
	Non	4	8
	Ne sait pas	24	48
Rendre accessible l'INH	Oui	22	44
	Non	4	8
	Ne sait pas	24	48
Instituer l'INH chez tout PVVIH indemne de TB active	Oui	21	42
	Non	5	10
	Ne sait pas	24	48

Concernant les objectifs de la CPI, 48% des médecins ont prétendu ne pas connaître les buts de la CPI.

Tableau XVII : Répartition des médecins suivant leurs choix de molécules appropriées à la CPI

Molécules CPI	Effectifs(n=50)	Pourcentage
Médicaments cités		
INH	44	88
INH+ Rifampicine	6	12
Médicaments disponibles/structure		
INH	26	52
INH+ Rifampicine	1	2
Aucun	23	46

Dans notre série, 88% des médecins ont déclaré que l'INH uniquement est la molécule appropriée pour le traitement préventif de la TB.

Tableau XVIII : Répartition des médecins selon la maîtrise de la posologie de l'INH au cours de la CPI

Evaluation de la posologie	Réponse	Effectif(n=50)	Pourcentage
Chez l'enfant	Insuffisant	13	26
	Assez correcte	26	52
	Correcte	11	22
Chez l'adulte	Insuffisant	32	64
	Assez correcte	10	20
	Correcte	8	16

Parmi les médecins, 52 % ont donné une réponse assez correcte en ce qui concerne la posologie de la CPI chez l'enfant et 64% ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne celle de l'adulte.

Tableau XIX : Répartition des prescripteurs suivant leurs connaissances sur les critères de mise en place d'une CPI selon les terrains (en tranche d'âge).

Critères de mise en place de l'INH	Réponse	Effectif (n=50)	Pourcentage
Chez l'enfant	Insuffisant	37	74
	Assez correcte	12	24
	Correcte	1	2
Chez l'adulte	Insuffisant	35	70
	Assez correcte	14	28
	Correcte	1	2

Parmi les enquêtés, 74 % ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne les critères de mise en place de la CPI chez l'enfant et 70 % ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne ceux de l'adulte.

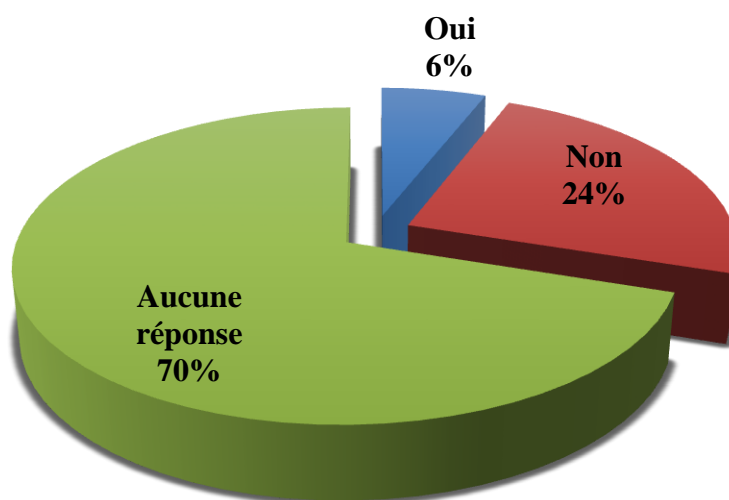


Figure 2 : Répartition des prescripteurs ayant formulé une demande d'accès aux molécules réservées pour la CPI.

Dans notre série, 6 % des médecins ont affirmé avoir demandé à disposer de molécules destinées à la CPI.

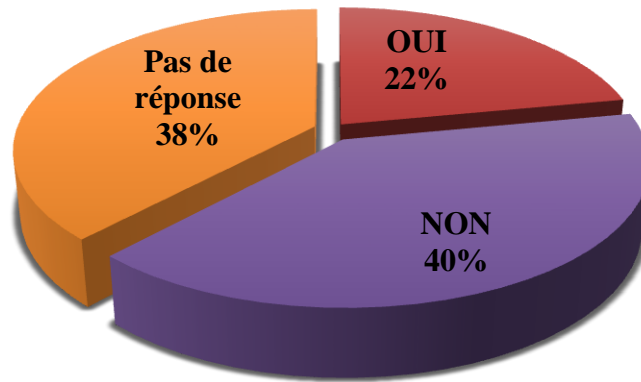


Figure 3 : Répartition des prescripteurs sachant où adresser la demande d'approvisionnement en INH.

Dans notre cohorte, 40% des médecins ne savent pas où effectuer la demande de l'INH.

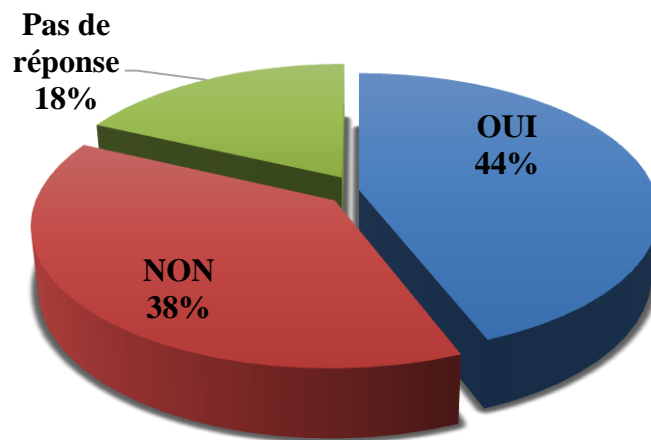


Figure 4 : Répartition des prescripteurs ayant des difficultés d'accès à cette (ces) molécule(s) destinées à la CPI.

Dans notre étude, 44% des médecins ont des difficultés d'accès à cette (ces) molécule(s).

Tableau XX : Répartition des prescripteurs pratiquant ou non la CPI

Données sur les pratiques de la CPI	Effectif (n=50)	Pourcentage
Pratique de la CPI		
Oui	25	50
Non	25	50
Appréciation de la pratique de la CPI n = 25		
Pas de réponse	2	8
Prévention de la TB maladie	22	88
Absence de la formation des médecins	1	4
Raisons du non pratique de la CPI n = 25		
Pas de réponse	8	32
CPI n'est pas 1 recommandation du PNLT	2	8
Défaut de connaissance	2	8
Problème de disponibilité	3	12
Risque d'évolution vers la TB maladie + INH indisponible	7	28
Cout élevé	1	4
Indisponibilité de l' INH	2	8

Ainsi, concernant la CPI, 50 % des enquêtés la pratiquaient, et parmi eux, 88 % affirmaient qu'elle prévenait la TB maladie.

Parmi les médecins ne pratiquant pas la CPI, 32 % n'ont pas donné de réponse et 28% craignaient un risque d'évolution vers la TB maladie.

Tableau XXI : Répartition des prescripteurs selon leur connaissance des effets secondaires de l'INH au cours de la CPI.

Effets secondaires de la CPI	Effectif (n=50)	Pourcentage
Existence des effets secondaires		
Oui	34	68
Non	16	32
Effets secondaires retenus		
Neuropathies périphériques	14	28
Délire	8	16
Cytolyse hépatique	7	14
Insomnies	3	6
Prurit	1	2
Thrombopénie	1	2
Pas de réponse	16	32

Dans notre série, 68% des enquêtés ont admis l'existence d'effets secondaires liés à la CPI.

Les neuropathies périphériques représentaient 28% des cas.

.

.

Tableau XXII : Répartition des médecins suivant le besoin d'effectuer un contrôle clinico-biologique au cours de la CPI.

Contrôle clinico-biologique de la CPI	Effectif (n=50)	Pourcentage
Nécessite d'un contrôle clinico-biologique		
Oui	30	60
Non	20	40
Rythme (n=30)		
J15, J30, M2, M4, M6	8	26.6
M1, M2, M3, M4, M5, M6	12	40
J0, J15, J30, M2, M3, M4, M5, M6	5	16.7
J15, M1, M2, M3, M6	5	16.7

Parmi les enquêtés, 60% déclaraient qu'il est nécessaire d'effectuer un contrôle clinico-biologique et 40% affirmaient effectuer un contrôle mensuel.

Tableau XXIII : Répartition des prescripteurs suivant leurs recommandations pour la réussite de la CPI au Mali

Recommandation pour la réussite de la CPI	Effectif (n=50)	Pourcentage
Améliorer la disponibilité du médicament	26	52
S assurer que les patients soient indemnes de TB maladie	8	16
Traiter à forte dose tous les cas suspects de TB	4	8
Augmentation du nombre de pneumologue à travers le pays	3	6
Diminution du cout du médicament	2	4
Exiger l'application de la CPI	1	2
Suivi régulier de patients mis sous CPI	1	2
Pas de réponses	5	10

Parmi les médecins interrogés, 52% recommandaient d'améliorer la disponibilité du médicament.

V. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

La prévention médicamenteuse recommandée depuis de nombreuses années et plus que jamais par l'OMS pour réduire le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie reste très peu utilisée dans le monde[7] et au Mali. Au Mali, cette chimioprophylaxie est recommandée chez les PVVIH et les enfants de moins de 5 ans en contact avec des patients atteints de tuberculose bacillifère. Pour booster la pratique, une note circulaire a été diffusée pour fixer les règles de prescription et mieux informer les praticiens. Il était nécessaire d'évaluer les connaissances, attitudes et perceptions sur la chimioprophylaxie par l'isoniazide ou isoniazide + rifampicine chez les personnels médicaux de certains hôpitaux et centres de santé à Bamako et Kati, d'apprécier les niveaux de prescription et les obstacles en vue de formuler des recommandations.

Ce travail a connu certaines limites, notamment le refus de participation de certains médecins et le refus de répondre à certaines questions. Malgré tout, il s'agit d'une étude pilote, la première sur les craintes liées à l'application de la chimioprophylaxie.

1. Données sociodémographiques

En effet, l'âge moyen des prescripteurs était de $35,22 \pm 4,38$ ans avec des extrêmes de 27 et 48 ans avec une prédominance de la tranche d'âge de 30 à 39 ans qui a représenté 34% de cas. Ce résultat est semblable à celui de **Kodjoh N et al.** au Bénin en 2009 qui était de $32,6 \pm 8,4$ ans rapporté au cours d'une étude portant sur la connaissance, attitude et pratique des médecins généralistes dans la prise en charge des malades atteints de l'hépatite C au Bénin.[45]. En effet, les études de médecine sont longues.

Dans notre série, 90% des prescripteurs étaient de sexe masculin avec un sex-ratio de 9. Cette tendance a été aussi retrouvée au Bénin en 2009 au cours de l'étude de **Kodjoh Net al.** au Bénin[45]. Au Mali, les médecins de sexe masculin sont plus nombreux que les femmes médecins. Pendant longtemps, les femmes avaient plus de tendances à choisir des cycles d'étude courts.

Les médecins non spécialistes (22 médecins généralistes et 15 médecins inscrits au DES) étaient plus nombreux avec un taux de 74%, contre 13 (26%) spécialistes. En effet, ils ont été plus accessibles pour l'enquête que les spécialistes qui ont montré une certaine réticence.

Dans notre série, 48% des prescripteurs exerçaient au CHU du Point-G. Au CHU du Point-G, l'on retrouve à la fois un service de Pneumologie, un service de Maladies infectieuses et un service de Médecine interne, qui prennent en charge les coinfections VIH et tuberculose.

2. Connaissances et prescription de la chimioprophylaxie anti tuberculeuse

Les directives nationales recommandent d'administrer la chimioprophylaxie aux enfants de moins de 5 ans et les PVVIH en contact d'un patient atteint de tuberculose pulmonaire avec crachat positif aux BAAR (Politique et protocole de prise en charge du VIH et document de politique de prise en charge de la tuberculose). Malgré tout, les praticiens ne l'appliquent pas constamment, ce qui a motivé les autorités sanitaires à faire une note technique pour booster la prescription. S'intéressant à la disponibilité de cette décision, 54% des prescripteurs disent avoir pris connaissance de la législation sur la CPI. Les autres, 46% prétendent n'avoir jamais reçu, ni vu cette note circulaire. D'autres l'ont eu mais ne l'ont pas lu. Ainsi, il ne suffit pas d'envoyer une note circulaire dans les services et penser que tous les praticiens en sont informés. Il faut accompagner la distribution de courrier par une formation à l'endroit de tous les services concernés et multiplier les canaux pour l'accès à l'information.

Cette insuffisance dans l'accès à l'information a été démontrée dans cette étude. Ainsi, seulement 2% des prescripteurs ont pu donner une réponse correcte à propos des critères de mise en place de la CPI chez l'adulte et 2% chez l'enfant.

Quant à la connaissance à propos de la posologie de la chimioprophylaxie à l'isoniazide, 22% des prescripteurs ont répondu correctement. En effet, cela peut s'expliquer par le fait que nous n'avions qu'un seul site de prise en charge du VIH chez l'enfant à savoir le centre d'Excellence du Service de Pédiatrie du CHU de Gabriel Toure.

Au cours de notre étude, parmi les 50 prescripteurs interrogés, 50% pratiquaient la CPI. Quarante-deux pays dont le Botswana, l'Afrique du Sud, le Mozambique, l'Ethiopie et les Etats-Unis utilisent le traitement préventif à l'isoniazide pour les personnes vivant avec le VIH dans le cadre de leur stratégie de contrôle de la tuberculose. De 2005 à 2007, sa pratique est passée de 26000 personnes dans 10 pays à 29000 dans 42 pays [46].

En outre, en raison des craintes liées au risque de mauvaise observance, d'induction de résistance, de problèmes de tolérance ou de durée de protection limitée dans le temps, l'utilisation de la chimioprophylaxie anti tuberculeuse reste limitée. En effet, Les adultes et les adolescents qui vivent avec le VIH devraient être soumis au dépistage de la tuberculose

à partir d'un algorithme clinique; ceux qui ne présentent aucun des symptômes de toux, de fièvre, de perte de poids ou de transpiration nocturne ont peu de risques d'être atteints de tuberculose évolutive et un traitement préventif à l'isoniazide devrait leur être proposé.[47].

3. Pratique de la CPI

Durant notre étude, 88% des médecins pratiquant la CPI affirmaient être convaincus de son efficacité dans la prévention de la TB maladie. De nombreuses études ont confirmées l'efficacité de cette CPI. En effet en Haïti, une étude réalisée par **J.W Pape et coll.** en 1993 avait démontré que la prophylaxie par l'INH réduit de manière importante le risque de maladie tuberculeuse chez les sujets séropositifs et pourrait même peut-être ralentir la progression de l'infection à VIH [48].

Si l'efficacité de la CPI n'est plus à démontrer, elle doit être disponible et le personnel formé pour l'appliquer. Nous avons constaté que 44% des prescripteurs ont des difficultés pour avoir accès à l'INH. Du moment où la majorité des prescripteurs n'ont pas reçu d'information sur cette possibilité au Mali, seulement 6% avaient demandé à disposer des molécules destinées à la CPI. Aussi, 40% des prescripteurs ne savaient même pas comment faire pour être en possession des médicaments pour la CPI.

Parmi les médecins interrogés, 28% ont cité comme effets secondaires : les neuropathies. Ces résultats concordent avec celle d'une autre étude faite au Sénégal réalisée en 2015 par **N.O Toure et coll.** qui démontrèrent, que parmi des patients ayant reçu la CPI, 12 patients, (3,4%) avaient présenté une toxicité à l'isoniazide et majoritairement des troubles neurologiques et digestifs de grade léger à modéré [49].

Avant la mise sous CPI, il convient d'éliminer une TB maladie. Sous prophylaxie, nous devons aussi surveiller la survenue de TB et des effets secondaires des médicaments. En effet, 60% des prescripteurs de notre série ont déclaré qu'il faille effectuer un suivi clinico-biologique sous traitement préventif à l'isoniazide. Des études similaires réalisées par **Kopanoff DE et al.** en 1978 aux Etats-Unis ont démontré une élévation transitoire des aminotransférases chez 10 à 20 % des patients mais le risque de développer une hépatite était minime. Une hépatotoxicité fatale est rare. En raison de cette toxicité hépatique connue de l'INH, il convient de prendre des mesures hygiéno-diététiques (éviction ou arrêt de l'alcool) pour éviter les effets cumulatifs [50]. Une étude conduite depuis 1972 avait recensé 8 morts sur 14000 patients traités par l'isoniazide, la plupart de ces patients avaient plus de 35 ans et étaient de sévères alcooliques. Des cas de neuropathies périphériques ont

également été recensés au cours de la CPI, mais la supplémentation en vitamine B6 diminue fortement ce risque.

Une grande partie des réticences liées à l'utilisation de cette prévention qui a, par ailleurs, largement fait ses preuves réside dans le fait que le traitement préconisé est long, classiquement de six à neuf mois (monothérapie par isoniazide) et par ailleurs les risques de résistance. Ainsi, dans notre série, parmi les prescripteurs, 28% ne croyaient pas à l'efficacité de cette prophylaxie et pensaient ainsi qu'il existe un risque d'évolution vers la TB maladie.

Si l'on veut accélérer le développement de la chimioprophylaxie antituberculeuse, il est donc probablement nécessaire de raccourcir cette durée de traitement aussi. S'agissant de la durée, au Mali, on préconise six mois.

4. Suggestions pour la réussite de la CPI

Au cours de notre enquête, nous avons donné la parole aux prescripteurs pour faire des suggestions visant à l'application massive de la chimioprophylaxie antituberculeuse. Pour cela, 52% des médecins recommandent d'améliorer la disponibilité de l'isoniazide et 16% réclament de mieux équiper en plateau technique pour améliorer le diagnostic, surtout de la tuberculose, avant la mise sous traitement afin d'éviter les résistances aux antituberculeux majeurs.

VI. CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion

Notre étude, pilote pour étudier les possibilités d'améliorer la mise en œuvre de la recommandation d'utiliser la chimioprophylaxie anti tuberculose a permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- 54% des prescripteurs interrogés ont connaissance de la note circulaire portant la chimioprophylaxie à l'isoniazide ;
- 2 % des prescripteurs ont pu répondre à la définition exacte de la CPI ;
- 2% connaissent les critères de mise en place de l'isoniazide chez l'adulte ;
- 16% connaissent la posologie exacte de l'isoniazide dans la CPI chez l'adulte ;
- 50% des médecins pratiquent la CPI.

La principale crainte à l'utilisation est la résistance aux antituberculeux.

Il existe un déficit de communication et de formation/recyclage sur la CPI. Il convient de renforcer la stratégie de communication et d'organiser des sessions de formation et/ou de recyclage pour améliorer la mise en œuvre.

Recommandations

Aux vus de nos résultats, nous formulons les recommandations suivantes, à l'endroit des :

❖ Autorités administratives et sanitaires

- Renforcer la politique de communication en utilisant d'autres canaux, notamment les nouvelles technologies de l'information pour toucher le maximum de prescripteurs ;
- Rendre plus accessible l'Isoniazide dans tous les sites de prise en charge de la tuberculose et du VIH ;
- Améliorer le plateau technique pour un diagnostic plus performant de la tuberculose maladie ;
- Organiser des sessions de formation sur la CPI ;
- Organiser des missions de supervision pour évaluer la fréquence de la mise en œuvre de la stratégie, identifier les obstacles et apporter des solutions correctrices.

❖ Au personnel de santé

- Veuillez au respect des recommandations en matière de CPI
- Faire de la recherche-action sur la CPI.

❖ Aux patients mis sous chimioprophylaxie à l'isoniazide

- Observer scrupuleusement le traitement prescrit.
- Sensibiliser les patients à la réclamation de l'INH

VII. REFERENCES

1. Kilicaslan Z, Oskara S, Ozturk F, Seymenoglu S. Tuberculosis in World and Turkey. ANKEM Dergisi. 2007; 21 (2): 76–80.
2. OMS. Conclusions du Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde. Résumé d'orientation. 2016: 1-6.
3. Ayles H et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. PLOS One. 2009, 4:5602.
4. Haller L et al. Isoniazid plus sulphadoxine–pyrimethamine can reduce morbidity of HIV-positive patients treated for tuberculosis in Africa: a controlled clinical trial. Chemotherapy. 1999; 45:452–465.
5. Chheng P et al. Pulmonary tuberculosis among patients visiting a voluntary confidential counseling and testing center, Cambodia. International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008; 12:54–62.
6. Halsey NA et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. Lancet. 1998;351:786–792
7. Ministère de la Santé et de l'Hygiène Publique. CSCLS. Note technique pour la chimioprophylaxie à l'isoniazide chez les PVVIH au Mali 2016.
8. Syndrome d'immunodéficience acquise. In <http://fr.wikipedia.org/wiki/SIDA>: 13p. [Consulté le 17-11-18].
9. Katlama C, Ghosn J. VIH et SIDA. Prise en charge et suivi du patient. Elsevier Masson; 2004. 178 p. (Abrégés).
10. Girard P-M, Katlama C, Pialoux G. VIH : édition 2011. Rueil Malmaison : Doin. 2011. 839 p.
11. ENS (Ecole Normale Supérieure). Le virus du SIDA [Internet]. [cité 18 déc 2015]. Disponible sur: <http://planet-vie.ens.fr/content/hiv-vih-virus-sida>
12. CMIT (Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales). ECN Pilly 2016, UE6 N°165 : Infection à VIH. 4e éd. AlinéaPlus; 2015. 948 p.
13. INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé). Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. [Internet]. [Cité 30 déc 2015]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1236.pdf>

14. CATIE (Canada's source for HIV and hepatitis C information). Chiffrer les risques lors d'une exposition au VIH [Internet]. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.catie.ca/fr/pdm/ete-2012/chiffrer-les-risques-lors-dune-exposition-vih>
15. HAS (Haute Autorité de Santé). Tests phénotypiques et tests génotypiques de détermination du tropisme du VIH-1 et traitement par antagoniste du récepteur CCR5 [Internet]. [cité 8 janv 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/rapport_tests_de_tropisme.pdf
16. Bez S. Etude de la compartimentation du VIH-1 entre système nerveux central et sang par la méthode d'amplification de génomes uniques suivie de séquençage, appliquée à quatre patients présentant des troubles neurologiques. [Faculté de Médecine, Tours]: Université François-Rabelais;
17. MORLAT P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2013. La Documentation Française; 476 p.
18. Girard J, Bouvet E, Brunet J, Hubert B, Laporte A, Lepoutre A, et al. Révision de la définition du SIDA en France. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 22 mars 1993;(11):47-50.
19. Sidi M. Aspects épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques de la pleurésie tuberculeuse chez les patients infectés par le VIH au CHU du point G. Thèse Med, Bamako, 2006, 30 :127p
20. Valérie G, Jean-Michel M. Infection par le VIH. LA REVUE DU PRATICIEN 2000, 50. Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital Saint-Louis, 75475 Paris Cedex 10. P.1003-10
21. Boibieux A. Actualités thérapeutiques dans le traitement du SIDA. <http://www.adiph.org/acophra/r230999-1.html>, 4p, (consulté le 17-01-07)
22. Ministère de la santé. Comité sectoriel de lutte contre le sida Politique et protocoles de prise en charge antirétrovirale du VIH/SIDA. Mali ; 11 Mars 2008 : 73p.
23. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. e-Pilly TROP 2016-maladies infectieuses tropicales. Édition web. Paris ; 2016.
24. Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. e-PillyTROP 2012-maladies infectieuses tropicales. 2ème édition. Paris : Editions Alinéa Plus ; 2012. 468-474.
25. Programme National de Lutte contre la Tuberculose au Mali (PNLT) : Rapport annuel des activités 2014.
26. ECN PILLY 2016. UE6 n°155. Tuberculose de l'adulte et de l'enfant 123-136

27. Site de la FGLMR [en ligne]. Respir.com. Tuberculose. Mis à jour 12/04/2012.
Disponible : <http://www.respir.com/doc/public/pathologie/tuberculose.asp>
28. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. Revue de pneumologie clinique. 2015 ; 71 : 73-82
29. INVS [en ligne]. Epidémiologie de la tuberculose en France, données 2015. Mise à jour mars 2017. Disponible : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Tuberculose/Donnees-epidemiologiques>
30. Hantous-Zannad S, Zidi A, Néji H, Attia M, Baccouche I, Ben Miled-M'rad K. Apport de l'imagerie dans la tuberculose thoracique. Revue de pneumologie clinique. 2015 ; 71 : 93-109
31. Fockye C, Beigelman C, Daou S, Soussan M, Brauner M, Bouvry D, Brillet P-Y. Imagerie de la tuberculose pulmonaire. EMC - radiologie et imagerie médicale : Cardiovasculaire - Thoracique - Cervicale 2013;8(3):1-21 [Article 32-390-A-20].
32. WHO. Same-day diagnosis of tuberculosis by microscopy : policy statement. 2011
33. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose. La Revue de médecine interne. 2014 ; 35 : 794-800
34. Diagnostic clinique et bactériologique de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires. Décembre 2003 ; 20 : 7S34-7S40
35. Ninet B, Roux-Lombard P, Schrenzel J, Janssens J-P. Nouveaux tests pour le diagnostic de la tuberculose. Revue des Maladies Respiratoires. 2011 ; 28 : 823-833
36. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. Revue de Pneumologie Clinique. 2016 ; 72 : 320-325
37. Ben Amar J, Dhari B, Aouina H, Azzabi S, Baccar M-A, El Gharbi L, Bouacha H. Traitement de la tuberculose. Revue de Pneumologie clinique. 2015 ; 71 : 122-129
38. Aouam K, Chaabane A, Loussaïef C, Ben Rombdhane F, Boughattas N-A, Chakroun M. Les effets indésirables des antituberculeux : épidémiologie, mécanismes et conduite à tenir. Médecine et maladies infectieuses. 2007 ; 37 : 253-261
39. Lounis N, Guillemont J, Veziris N, Koul A, Jarlier V, Andries K. R207910 (TMC207) : un nouvel antibiotique pour le traitement de la tuberculose. Médecine et maladies infectieuses. 2010 ; 40 : 383-390

40. Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, Henry B, Martin D, Caumes E, et al. Compassionate use of Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis : Interim analysis of a French cohort. *Clinical Infectious Diseases*. 2015 ; 60 (2) : 188-194
41. France. Assurance maladie [en ligne]. Le traitement antibiotique de la tuberculose. Disponible : <http://www.ameli-sante.fr/tuberculose/le-traitement-antibiotique-de-la-tuberculose.html>
42. Groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique, France. Traitement de la tuberculose-infection latente : vers un changement des pratiques en France. *Médecine et maladies infectieuses*. 2004 ; 34 : 371-374
43. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione M C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282: 677-686
44. Kougue L M E. Résultats du traitement de la tuberculose pulmonaire à Bacilloscopie positive chez les malades VIH positifs et VIH négatifs. Thèse Médecine, Bamako, 2006, 66 : 88P
45. Kodjoh N, Wadagni AC, Kpossou AC, Sake Alassan K, Vignon R, Azon -Kouanou A, Houinato D, Connaissances, attitude et pratique des médecins généralistes dans la prise en charge des malades atteints de l'hépatite C au Bénin, 2009 page 58
46. OMS. Lutte mondiale contre la tuberculose: épidémiologie, stratégie et financement Rapport OMS 2009
47. OMS. Directives pour l'intensification du dépistage de la tuberculose et l'administration du traitement préventif à l'isoniazide chez les PVVIH dans le contexte des pays à ressources limitées
48. Pape J.W., Jean S.S., HO J.L., Hafner A., Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *The Lancet*, 1993, 342, 268-72
49. Toure NO, Fall NM, Kané YD, Ndour CT. Chimioprophylaxie à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH, au niveau de 3 sites pilotes au Sénégal. 21e Congrès de pneumologie de langue française- Marseille, 27—29 janvier 2017
50. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: A US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:991-1101

ANNEXE

Fiche d'enquête

CRITERES SOCIODEMOGRAPHIQUES

Q1-Age de l'enquêté(e):.....

Q2-Sexe :Masculin/___/Féminin /___/

Q3-Structure d'appartenance:.....

Q4-Niveau d'études :médecin généraliste/___/médecin spécialiste/___/autre

Q5-Spécialités :pneumologie/___/pédiatrie/___/médecine interne/___/

Maladies infectieuses/___/dermatologie/___/autre.....

Q6-Nombre d'années d'expérience en matière de prise en charge de la-TB:.....

- Coïnfection VIH-TB:.....

PERCEPTIONS SUR LA TUBERCULOSE ET LA CHIMIOPROPHYLAXIE A L'ISONIAZIDE

Q7-La tuberculose, qu'entendez-vous par :

7a-TB maladie :

7b-TB latente :

7c-Notion de contagion tuberculeux:.....

Q8-

9a-Selon vous, existe-t-il des populations à risque de contracter la TB? Oui/___/Non/___/

8b-Si oui, lesquels ? Tout le monde/___/Les prisonniers/___/Les adultes/___/Les sujets âgés /___/ Jeunes enfants/___/ Les diabétiques/___/Les personnes vivant avec le VIH/___/Les malades cancéreux /___/ Autres :

Q9-Quels sont les symptômes les plus constants de la TB rencontrés au cours de votre expérience ?

Fièvre : -38 degrés/___/perte de poids : -inférieur à 10 kg/___/sueurs nocturnes/___/

-39 degrés/___/-supérieur à 10 kg /___/- 40 degrés/___/

Toux productive/___/toux non productive/___/douleurs abdominales/___/douleurs thoraciques/___/ Autres :.....

Q10-Moyens diagnostiques de la TB disponibles au Mali :

IMAGERIE :

Radiographie du thorax/___/échographie abdominale/___/scanner thoracique/___/

BIOLOGIE :

Examen bactériologique des expectorations/___/recherche des BAAR/___/PCR/___/

GeneXpert/___/Culture sur milieu solide ou liquide /___/

IMMUNOLOGIE :

IDR/___/Interféron gamma /___/

Q11-Lesquelles des molécules anti-TB vous sont accessibles ?

Ethambutol/___/isoniazide/___/éthionamide/___/ofloxacine/___/

Pyrazinamide/___/rifabutine/___/rifampicine/___/streptomycine /___/

Q12-Avez-vous déjà entendu parler de la chimioprophylaxie anti-TB ? Oui /___/ non/___/

Q13-Comment la définissez-vous ?

Q14-Avez-vous connaissance de l'existence de la législation portant sur la chimioprophylaxie anti-TB au Mali ou autres actes administratifs ? Oui/___/Non /___/

14a-Si oui

14-a-1 Objectif Général de la note administrative :

Réduire le risque de vulnérabilité à la morbidité tuberculeuse chez les PVVIH au Mali

? Oui/___/Non /___/

14-a2- Objectifs spécifiques de la note administrative :

Rendre disponible l'isoniazide dans les sites de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA. Oui/___/Non /___/

Instituer la chimioprophylaxie à l'isoniazide chez les nouveaux patients vivant avec le VIH indemnes de la tuberculose active Oui/___/Non /___/

14-b Si non, souhaiteriez-vous l'application de la chimioprophylaxie anti-TB au Mali ?

Oui/___/non/___/

Q15

15a-Quelle(s) est (sont) la (les) molécule(s) utilisée(s) pour la chimioprophylaxie anti-TB ?

.....

15-b

-Posologie du traitement préventif à l'isoniazide chez l'adulte :

-Posologie du traitement préventif à l'isoniazide chez l'enfant :

Q16 –

16-a-Citez les indications de mise en route d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse chez l'adulte :.....

16-b-a-Citez les indications de mise en route d'une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse chez l'enfant:.....

Q17

17a-Disposez-vous d'une (de) molécule(s) destinée(s) à la chimioprophylaxie anti-TB dans votre centre ? Oui/___/Non /___/

17b- Si oui, quelle(s) est (sont) la (les) molécule (s) dont vous disposez à cet effet ?

.....

17c- Si non l'avez-vous demandé ? Oui /___/Non /___/

17d- Savez-vous où effectuer la demande ? Oui /___/Non/___/

Q18-Existe-t-il des difficultés à l'accessibilité de cette (ces) molécule(s)? Oui

/___/Non/___/

Q19-Cette chimioprophylaxie entre-t-elle dans votre pratique ? Oui /___/ Non/___/

19a-Si non, quelles sont les raisons ?.....

19b- Si oui, quelles appréciations en faites-vous ?.....

Q20-Avez-vous connaissance des centres qui appliquent la chimioprophylaxie anti-TB au Mali ? Oui/___/Non /___/

Q21- Pensez-vous à l'existence d'effets secondaires liées à la chimioprophylaxie anti-TB ?

Oui /___/ Non /___/ Si oui, lesquels ?.....

Q22

22a-Existe-t-il un besoin d'effectuer un suivi clinique ou clinico- biologique des sujets soumis à la chimioprophylaxie anti-TB au cas où vous l'appliquez ou l'appliquerez dans un proche délai ? Oui /___/Non/___/

22b-Si oui, les raisons et à quel rythme ?

22c-Si non, les raisons :

Q23-Quelles recommandations faites-vous pour la réussite de la chimioprophylaxie anti-TB au MALI ?.....

Q24-Selon vous au Mali, pourquoi la chimioprophylaxie à l'isoniazide n'est-elle pas très courante sur le terrain, pourtant celle-ci étant une recommandation de l'OMS ?

.....

Notetechniquepourlachimioprohylaxieà l'ISONIAZIDEchezles PVVIHauMali.

I. CONTEXTE

LeMaliaratifiélesgrandesdéclarationsetconventionsinternationalesvisantl'améliorationdelapri
seenchargedesPersonnesVivantavecleVIH(PVVIH),notammentlesObjectifs duMillénaire
pour leDéveloppement(OMD).Pouratteindrecesobjectifs d'ici2020à savoir zéro décès liés au
SIDA,les efforts du pays doivent porter sur:

- L'accèsuniverselautraitementAntirétroviral(ARV)pourlespersonnesvivantavecleVIH
éligiblesau traitement
- Laréduction demoitiédés décèsimputablesàla tuberculosechezlespersonnes vivant
avecle VIH

Aussi,le CadreStratégiqueNational(CSN)deluttecontreleVIH 2013-2017aprèvu comme
résultatsd'impact2:la réductionde la mortalité des PVVIHde 50% d'ici2017avec comme
stratégied'intervention:laprophylaxieà l'isoniazide(INH)chezlesPVVIHdansle cadredel'accès
universel auxtraitements, auxsoins et au soutien.

Cettechimioprohylaxie à l'isoniazideaétérecommandée par leslignesdirectricesde l'OMS de
2010et2011 lors desréunions du comitéd'examen sur l'intensification du dépistagedela
tuberculose chezles PVVIH et letraitement prophylactiqueà l'isoniazide.

C'estdanscecontextequelaprésentnotetechnique va définirlesprincipalesactivités à mener
pour lachimioprohylaxieà l'isoniazidechezles PVVIHconformémentau cadre stratégique
national.

II. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUEDE LACOÏNFECTION TB/VIH

Selon le rapport del'OMS2014, environ 510 000 femmes sontdécédées dela tuberculose,dont
plus d'un tiers étaient VIHpositif.

On estime que, sur 9 millions depersonnes ayant contracté latuberculoseen 2013, 1,1
million(13 %) étaient VIH-positif dans lemonde.

Larégion africaine abriteenviron quatrecas de tuberculose VIHpositifs sur cinq et unemême
proportion de décès partuberculosechezdes sujets VIH-positifs selon lemême rapport

Au Mali, selon le rapport2015 dela CSLS/MSHP, ilya eu 34974 patients sous ARV dont517
patients coinfectésTB/VIH.

III.PROBLEMES

IDENTIFIES

AuMali,l'indicationdelamisesouschimioprohylaxieà l'isoniaziden'estpassystématiqueenmilie
ude soins,ce quipeutamplifier lerisque deréceptivité ducomplexe*Mycobacterium*
*tuberculosis*chezcespersonnesimmuno-déficientes.Au seindecettepopulation,le risque
annuelde passage à la tuberculoseactive estde 3–13% selonl'OMS. Pour lesautresformes de
tuberculose,lerisque de développer une Tuberculoseactive estplusgrandchezles PVVIH
variant de 10 %de risqueannuel à 50%de risqueàvie.

La tuberculose est la première infection opportuniste du Sida et le risque augmente avec la prévalence de l'infection à VIH. Ces constats justifient la nécessité de mettre en place une stratégie spécifique de lutte contre la coinfection TB/VIH. Cette stratégie définit les différents axes de la chimioprophylaxie à l'isoniazide chez l'adulte et l'enfant.

IV. OBJECTIFS

a. Objectif Général

Réduire le risque de vulnérabilité à la morbidité tuberculeuse chez les PVVIH au Mali

b.

Objectifs spécifiques

- Disponibiliser l'isoniazide dans les sites de prise en charge antirétrovirale du VIH et du SIDA.
- Instituer la chimioprophylaxie à l'isoniazide chez les nouveaux patients vivant avec le VIH indemnes de la tuberculose active

V. STRATEGIES DE LA MISE EN ŒUVRE DU TPI

a. Justification de la chimioprophylaxie à l'INH

Le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) est la principale intervention de prévention de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. En 2013, seuls 21% des pays du monde, et 14 pays à forte charge de tuberculose et de VIH sur 41, ont administré un TPI aux personnes vivant avec le VIH selon le rapport OMS 2014. Des études ont montré aussi que :

L'isoniazide empêche la réactivation endogène de la tuberculose latente en primo-infection de la tuberculose donc le traitement prophylactique à l'isoniazide stérilise l'infection de la tuberculose latente.

En vue d'atteindre les Objectifs du Développement Durable, le Mali doit accélérer la mise en route des directives de l'OMS/ONUSIDA adaptées en 1998 et les lignes directrices de l'OMS de janvier 2010 qui stipulent que :

Le traitement préventif est recommandé pour les personnes vivant avec le VIH indemnes de TB active.

Les **adultes et adolescents** vivant avec le VIH doivent être dépistés pour la TB à

l'aide d'un algorithme clinique et ceux qui n'ont aucun signe de : toux actuelle, fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes n'ont probablement pas de TB active et doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide. Et ce, quel que soit le statut immunitaire, la prise de TAR, la grossesse ou un antécédent de traitement anti-TB (*Fortement recommandation, qualité modérée de l'évidence*)

- ✓ Les adultes et adolescents vivant avec le VIH et:
 - Qui ont une IDR inconnue ou positive et
 - Qui n'ont probablement pas de TB active doivent recevoir au moins 6 mois de TPI (*Fortement recommandation, qualité élevée de l'évidence*)
- ✓ L'intradermo réaction n'est pas nécessaire pour initier le TPI chez les PVVIH (*Fortement recommandation*)

Là où c'est faisable, l'IDR peut être utilisée chez les PVVIH pour identifier ceux avec réaction positive et qui vont bénéficier le plus du TPI. (*Forterecommandation*)

- ✓ La mise en œuvre du TPI n'augmente pas le risque de développer une TB résistante à l'isoniazide. Les préoccupations quant au développement de résistance à l'isoniazide ne doivent pas être une barrière à la mise en place du TPI. (*Forterecommandation, qualité modérée de l'évidence*)
- ✓ Les enfants vivant avec le VIH ne présentant ni fièvre, ni perte de poids, ni toux actuelle n'ont probablement pas de TB active. (*Forterecommandation, faible qualité de l'évidence*)
- ✓ Les enfants vivant avec le VIH et présentant une fièvre, une amaigrissement, une toux actuelle ou une histoire de contact avec un cas de TB ont probablement une TB active et doivent être évalués pour la TB et autres maladies.
- ✓ Si l'évaluation ne montre pas de TB, les enfants doivent recevoir un TPI quel que soit l'urâge. (*Forterecommandation, faible qualité de l'évidence*)
- ✓ Les enfants > 12 mois qui vivent avec le VIH et qui n'ont probablement pas de TB active sur la base du dépistage clinique et qui n'ont pas de contact avec un cas de TB doivent recevoir 6 mois de TPI (10 mg/kg). (*Forterecommandation, qualité modérée de l'évidence*)
- ✓ Parmi les enfants de moins de 12 mois, uniquement ceux qui ont un contact avec un cas de TB et qui sont évalués pour la TB (par investigation) doivent recevoir 6 mois de TPI si les investigations ne montrent pas de TB active. (*Forterecommandation, faible qualité de l'évidence*)

b. Posologie

L'isoniazide est le médicament recommandé à la dose de 5 mg/kg/j (sans dépasser 300 mg/jour) et peut être prise quotidiennement, par le patient lui-même pour une durée de 6 mois. Les visites des patients sous TPI sont les suivantes: J1-J14-M1 (En absence d'événements indésirables), le patient sera revu à M2-M3 et à M4 (ou il recevra la dose d'isoniazide pour les trois derniers mois du traitement).

c. COMMENT ce médicament doit-il être pris?

L'isoniazide est présentée sous forme de comprimés blancs à 100 ou 300 mg, il existe également de comprimés dispersibles pour les enfants. Ce médicament est habituellement pris une fois par jour. La dose recommandée est fonction du poids. L'isoniazide est plus efficace s'il est administré à jeun (une heure avant ou deux heures après un repas).

Précaution: les antiacides renfermant un gel d'hydroxyde d'aluminium (Amphojel®, Maalox®), ils doivent être pris au moins 1 heure après l'administration de la dose d'isoniazide.

Recommandation: la prise doit être régulière, en cas d'oubli de prise, prenez la dose indiquée dès le rappel, sans pour autant doubler la dose.

d. Evènements indésirables:

L'isoniazide peut parfois causer des **nausées, des vomissements ou une perte d'appétit**. Même s'il est préférable de prendre l'isoniazide à jeun, il est possible de soulager les effets d'estomac indésirables en le prenant avec une collation. Si ces effets restent incommodes, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien. L'isoniazide peut causer **une sensation de picotement, de chatouillement, de brûlure ou d'engourdissement dans les mains et les pieds** ou parfois des **troubles psychiques (hallucinations)**. Communiquez avec votre médecin si vous avez ces symptômes. Celui-ci pourrait vous prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) pour traiter ou prévenir ce problème.

e. COMMENT DOIT-ON ENTREPOSER CE MEDICAMENT?

Les comprimés d'isoniazide doivent être gardés dans un endroit frais (15-25°C) et sec, à l'abri de la lumière et hors de la portée des enfants. S'assurer que le médicament n'est pas périmé en vérifiant la date d'expiration (EXP) figurant sur l'emballage.

Né pas garder ce médicament dans la salle de bains ni dans la cuisine. La chaleur et l'humidité pourraient affecter l'efficacité du médicament.

VI. SCHEMA D'APPROVISIONNEMENT DE L'ISONIAZIDE DANS LES SITES DE PRISE EN CHARGE ANTI-RETROVIRALES DU VIH.

L'expression et la quantification des besoins nationaux sont faites une fois par an par la Coordination du PNLT et la CSLS/MSHP. L'estimation des besoins en médicaments est faite sur la base du nombre de nouveaux patients mis sous chimioprophylaxie à l'isoniazide de l'année précédente, en prévoyant un stock de sécurité de 12 mois au niveau central. L'approvisionnement des directions régionales de la santé (DRS) est assuré par la PPM centrale et les districts sanitaires par les directions régionales de la santé.

Au niveau de la direction régionale de la santé, le pharmacien régional est responsable de la commande trimestrielle de la région en isoniazide. Toutes les Directions Régionales de la Santé doivent disposer d'un stock de sécurité de l'isoniazide de six mois.

Au niveau du site de prise en charge anti-retrovirale du VIH et du Sida, le pharmacien-dispensateur ou le prescripteur du TAR en lien avec le chargé Tuberculose assurent l'expression trimestrielle des besoins en isoniazide qu'ils transmettent à la DRS. Ils s'approvisionnent au niveau de la DRS, chaque site de prise en charge en lien avec le centre de dépistage et de traitement de la tuberculose doit disposer d'un stock de sécurité de trois mois.

Les sites de grandes envergures ou qui n'ont pas d'unité de lutte contre la tuberculose peuvent s'approvisionner directement à la DRS.

Au niveau régional comme au niveau du site de prise en charge en collaboration avec le centre de dépistage et de traitement de la tuberculose, la détermination des besoins trimestriels doit se faire à travers le remplissage des formulaires standard du PNLT ou les bons de commande de la CSLS.

Les bons de commande ou formulaires standard visés par le responsable de la structure sont acheminés du district vers la DRS où ils sont servis sur le stock régional prépositionné. La DRS s'approvisionne au niveau de la PPM centrale.

VII. SYSTEME DE COLLECTE ET DE GESTION DES DONNEES

a. Outils de collecte des données au niveau

Les supports primaires qui seront mis à la disposition des sites sont :

Au niveau des sites (1^{er} échelon, 2^{ème} échelon et 3^{ème} échelon) : le registre de consultation, les dossiers individuels des patients VIH sous ARV, les bons de commande de médicaments (y compris l'isoniazide), le formulaire RTA (Rapport Trimestriel d'Activités)/PNLT et le canevas de rapport mensuel et trimestriel de la prise en charge du VIH.

b. Organisation de la collecte

La collecte des données s'épouse en partie la pyramide sanitaire, au niveau des sites de prise en charge des PVVIH, le canevas de collecte prend en compte l'indicateur « le nombre de patients (nouveaux et anciens) sous prophylaxie isoniazide ».

- Les données sont collectées au niveau des centres de santé périphériques (CSCOM, structures privées, confessionnelles et les garnisons militaires) une fois par mois et transmises au Csréf.
- Les Csréf font un premier contrôle de qualité des données et compilent une fois par trimestre les données des centres de santé périphériques et les transmettent au niveau des Directions régionales de la santé.
- La Direction régionale de la santé procède, à un deuxième niveau de correction et de validation des données transmises par les CSREF. Les données compilées, analysées et validées sont transmises au niveau de la CSLS/MS qui les transmettra au niveau de la Direction Nationale de la santé (PNLT) une fois par trimestre. Un besoin et un feedback est fait aux CSREF sur la qualité des données. Les indicateurs prioritaires ci-après seront transmis:
 - Pourcentage des nouveaux patients VIH-positifs sous ARV tant une prophylaxie à l'isoniazide pendant la période considérée dont le numérateur est le nombre de nouveaux patients VIH sous prophylaxie à l'isoniazide pendant la période considérée et le dénominateur est le nombre total de nouveaux patients VIH pendant la période considérée.
 - Nombre moyen de jours de rupture de l'isoniazide.

c. Fréquence de collecte des données

Les délais suivants doivent être respectés pour le dépôt des rapports d'activités:

TYPES DE RAPPORTS	DELAIS DE TRANSMISSION
-------------------	------------------------

Rapports mensuels des sites	Au plus tard 5 jours après la fin du mois
Rapports trimestriels d'activités	Au plus tard le 15 du mois qui suit la fin du trimestre

VIII. CONCLUSION

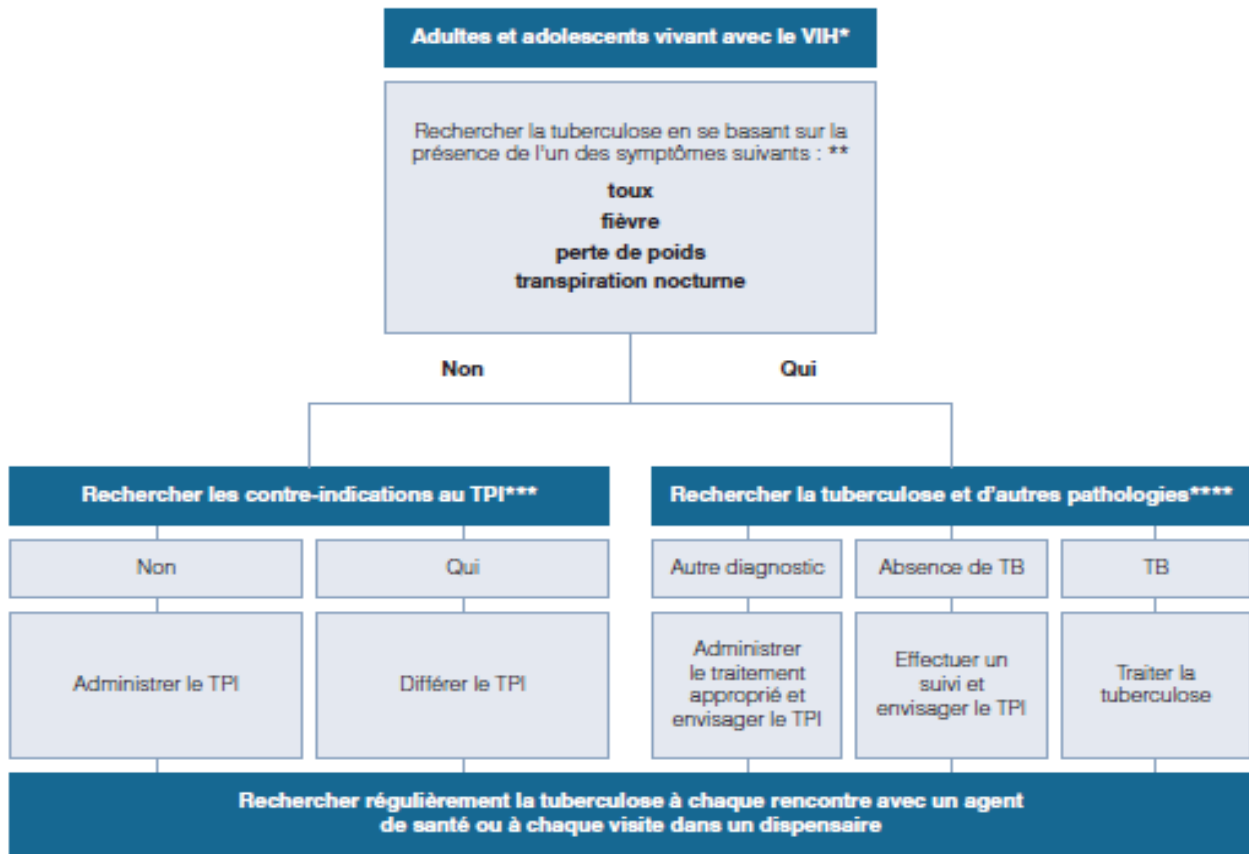
- Le dépistage de la TB basé sur un simple algorithme clinique est suffisant pour commencer le TPI chez les PVVIH ;
- L'IDR et la radio du thorax ne sont pas nécessaires pour commencer le TPI ;
- Les patients sous TPI doivent bénéficier d'un suivi régulier à chaque visite ;
- Les femmes enceintes, les enfants, ceux sous TAR et ceux finissant un traitement anti-TB doivent recevoir le TPI.

Bamako, le 24 février 2016

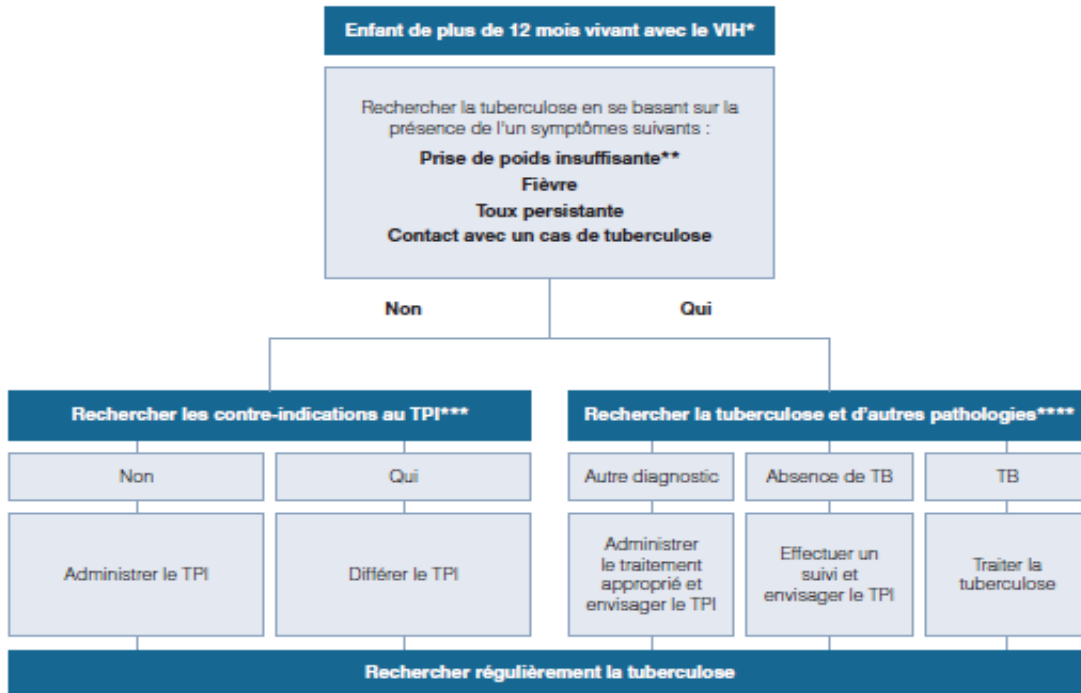
LE COORDONNATEUR

DR. BOUYAGUITRAORE

Algorithme de dépistage TB et provision du TPI : adultes et adolescents



Algorithme de dépistage TB et provision du TPI : enfants



Indicateurs de la chimioprophylaxie à l'isoniazide

Indicateur 8.2.1

Pourcentage de nouveaux patients V/H-positifs ayant reçu une chimioprophylaxie à l'isoniazide pendant la période considérée

Définition	Proportion d'adultes et d'enfants nouvellement inscrits sur les registres du VIH ²⁵ ayant été traités pour une infection tuberculeuse latente – chimioprophylaxie à l'isoniazide –, par rapport au nombre total d'enfants et d'adultes nouvellement inscrits sur les registres du VIH, pendant la période considérée.
Numérateur	Nombre total d'adultes et d'enfants nouvellement inscrits sur les registres du VIH ayant reçu une chimioprophylaxie à l'isoniazide (à raison d'une dose au moins) pendant la période considérée.
Dénominateur	Nombre total d'adultes et d'enfants nouvellement inscrits sur les registres du VIH pendant la période considérée.

Fiche signalétique

Nom : Ngo Mandeng

Prénom : Marie-Marcelle

Titre : Evaluation de la chimioprophylaxie antituberculeuse à Bamako et à Kati.

Année académique : 2017-2018

Pays d'origine : Cameroun

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de médecine et d'Odontostomatologie

E-mail : mandengmariem@gmail.fr

Résumé

Le risque de développer la tuberculose maladie est 20 à 37 fois plus élevé chez les personnes vivant avec le VIH. Le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) fait partie des interventions de santé publique indispensables pour prévenir la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Notre travail avait pour but est d'évaluer le nombre d'intervention de cette recommandation, en faisant évaluer le niveau de connaissance des praticiens sur l'approche de la chimioprophylaxie à l'isoniazide (CPI).

Pour cela, nous avons conduit une étude de type transversale, longitudinale descriptive couvrant la période du 10 Mars 2018 au 10 octobre 2018 soit 7 mois, dans différents services dans le district de Bamako et la ville de Kati notamment les services de Médecine, de Maladies infectieuses, de Pneumo-phtisiologie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) du Point G, Médecine du CHU de Kati, Gastro-entérologie et Pédiatrie du CHU de Gabriel Toure, Médecine de l'Hôpital du Mali, Centre national de lutte et d'appui des maladies, et enfin les centres de référence de santé des commune I, commune II, commune III, commune IV, commune V et commune VI. Nous nous avons inclus 50 médecins qui au cours de leur expérience ont assuré la prise en charge les patients infectés par le VIH, avec une prédominance masculine, l'âge moyen était de $35,22 \pm 4,386$ ans avec des extrêmes de 27 et 48 ans et une prédominance des 30 à 39 ans. Dans notre étude, 96% des médecins reconnaissent avoir connaissance de l'existence de la CPI, 54% avoir connaissance de la note circulaire et 2 % ont pu définir correctement la CPI, 88% des médecins ont déclaré que l'INH uniquement est la molécule appropriée pour le traitement préventif de la TB, 52 % ont donné une réponse assez correcte en ce qui concerne la posologie de la CPI chez l'enfant et 64% ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne celle de l'adulte , 74 % ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne les critères de mise en place de la CPI chez l'enfant et 70% ont donné une réponse insuffisante en ce qui concerne ceux de l'adulte, 50% des médecins pratiquent la CPI. La principale crainte à son utilisation mal contrôlée est la résistante aux antituberculeux.

La chimioprophylaxie à l'isoniazide recommandée depuis de nombreuses années et plus que jamais par l'OMS pour réduire le risque de passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie reste très peu utilisée dans le monde et au Mali. Il convient de renforcer la stratégie de communication et d'organiser des sessions de formation et/ou de recyclage pour améliorer la mise en œuvre.

Mots clés : **chimioprophylaxie, isoniazide, VIH, tuberculose**

Name: Ngo Mandeng

Givenname: Marie-Marcelle

Email: mandengmariem@gmail.com

Thesistitle: evaluation of the practice of chemoprophylaxis against Bamako and Kati.

Defenseyear: 2018

Defensetown: Bamako

Country of origin: Cameroon

Deposit area: FMOS library

Summary

The risk for developing Tuberculosis disease is 20 to 37 times higher among people living with HIV. Isoniazid preventive therapy (IPT) is one of the public health interventions needed to prevent Tuberculosis among people living with HIV.

. The purpose of our work was to assess the number of interventions of this recommendation, by having the level of knowledge of practitioners assessed on the approach of isoniazid chemoprophylaxis (CPI).

For this, we conducted a descriptive longitudinal cross-sectional study covering the period from March 10, 2018 to October 10, 2018 that is to say 7 months, in various departments in the Bamako district and the city of Kati, in particular the services of Medicine and Diseases. Infectious,

Pneumo-phthisiology at the University Hospital Center (CHU) Point G, Medicine Kati Hospital, Gastroenterology and Pediatrics Gabriel Toure University Hospital, Medicine Hospital Mali, National Center for Struggle and Support diseases, and finally the health reference centers of commune I, commune II, commune III, commune IV, commune V and commune VI.

We included 50 practitioners who in their experiences provided care for HIV-infected patients, with a male predominance, the mean age was 35.22 ± 4.386 years with extremes of 27 and 48 years and a predominance of 30 to 39 years. In fact, 48% of the prescribers worked in the Point G UHC and 12% at Gabriel Touré University Hospital in Bamako.

In our study, 96% of doctors acknowledged having knowledge of the ICC, 54% have knowledge of the circular note and 2% have been able to correctly define the ICC, 88% of doctors said that the only INH is the appropriate molecule for the preventive treatment of Tuberculosis, 52% gave a fairly correct answer regarding the dosage of CPI in children and 64% gave an insufficient answer with regard to that of the adult, 74% gave an insufficient answer regarding the criteria of setting up the ICC in the child and 70% gave an answer insufficient for those of the adult, 50% of the doctors practice the ICC.

The main misgiving of its poorly controlled use is the antituberculosis resistant. The recommended isoniazid chemoprophylaxis for many years - and more than ever - by WHO to reduce the risk of passing from tuberculosis infection to tuberculosis disease remains very little used in the world and in Mali. . The communication strategy needs to be strengthened and training and / or retraining sessions organized to improve implementation.

Key words: **chemoprophylaxis, isoniazid, HIV, tuberculosis**