

LISTE DES ABREVIATIONS

3TC : Lamivudine

ABC : Abacavir

ARV : antirétroviral/aux

CNLS : Comité national de lutte contre le Sida du Sénégal

CRCF : Centre Régional de Recherche Clinique et de Formation

DTG: Dolutégravir

EFV: Efavirenz

FTC : Emtricitabine

HR : Hazard Ratio

IC : Intervalle de confiance

IL1 : Interleukine 1

INH: Isoniazide

IO : Infection opportuniste

IP: Inhibiteurs de la protéase

IRIS: syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

HSH: Hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes

INNRT: Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase

INRT : Inhibiteurs nucléosidiques de la reverse transcriptase

NVP: Névirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA : Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida

PVVIH : Personnes vivant avec le VIH

PNT : Programme National de Lutte contre la Tuberculose

SIDA: Syndrome d'immunodéficience acquise

TAF : Ténofovir alafenamide

TARV: Traitement antirétroviral

TB: Tuberculose

TB-IRIS: syndrome inflammatoire de restauration immunitaire survenant chez un patient tuberculeux

TB/VIH: Tuberculose/Infection à VIH

TNF: Tumor necrosis factor

VIH : Virus de l'immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde en 2018 selon l'OMS.....	4
Figure 2 : Physiopathologie de la co-infection TB/VIH.....	7
Figure 3 : Particularités cliniques et radiologiques de la co-infection TB/VIH en fonction du taux de lymphocytes T CD4+	8
Figure 4 : Corrélation entre l'ampleur de l'immunosuppression due au VIH et les manifestations de la tuberculose.....	9
Figure 5 : Risques et bénéfices de l'introduction précoce du traitement antirétroviral en cas de co-infection TB/VIH.....	10
Figure 6 : Diagramme de flux.....	25
Figure 7: Répartition des 270 patients co-infectés TB/VIH en fonction du délai de mise sous traitement antirétroviral.....	32
Figure 8 : Evolution des délais de mise sous traitement antirétroviral en fonction de l'année d'inclusion des 270 patients ayant TB/VIH.....	33
Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de la cohorte de patients co-infectés TB/VIH.....	35
Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de la cohorte de patients co-infectés TB/VIH en fonction du délai de mise sous ARV.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Indicateurs de la co-infection TB/VIH au Sénégal en 2018.....	5
Tableau II : Interactions médicamenteuses de la rifampicine et des antirétroviraux	13
Tableau III : Recommandations OMS de mise sous traitement antirétroviral de 1ère ligne, cas particuliers des patients co-infectés par la tuberculose.....	14
Tableau IV : Répartition des patients co-infectés TB/VIH par année d'inclusion dans la cohorte.....	26
Tableau V : Caractéristiques socio-démographiques de la cohorte.....	27
Tableau VI : Caractéristiques cliniques de la cohorte.....	28
Tableau VII : Caractéristiques biologiques et immuno-virologiques de la cohorte.....	30
Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques des patients ayant débuté le traitement ARV avant et après le premier mois.....	32
Tableau IX : Facteurs associés au risque de décès en analyse univariée. Etude de survie de mise sous ARV des patients co-infectés TB/VIH.....	37
Tableau X : Facteurs associés au risque de décès en analyse multivariée. Étude de survie dans la première année de mise sous ARV des patients co-infectés TB/VIH	39

SOMMAIRE

Introduction.....	1
1ere partie : Revue de la littérature sur la co-infection Tuberculose-VIH.....	3
 1-Epidémiologie de la co-infection tuberculose-VIH.....	3
 1-1-Dans le Monde	3
 1-2-En Afrique.....	4
 1-3-Au Sénégal.....	5
 2-Interactions Tuberculose et VIH/SIDA.....	6
 3-Physiopathologie de la co-infection TB/VIH.....	6
 4-Présentation clinique.....	7
 5-Traitemen.....	9
 5-1-Modalités du traitement antituberculeux.....	9
 5-2-Instauration du traitement antirétroviral chez un patient sous traitement antituberculeux.....	10
 5-3-Choix des molécules antirétrovirales au cours du traitement antituberculeux.....	12
 6-Impact du traitement ARV et la restauration immunitaire encas de co-infection TB/VIH.....	14
 7-Facteurs associés à la mortalité des patients co-infectés TB/VIH.....	16

2ème partie : Travail personnel.....	17
1-Cadre de l'étude.....	17
2-Schéma d'étude	18
2-1-Organisation de la prise en charge des PVVIH au CRCF.....	19
2-2-Population d'étude.....	19
2-2-1-Critères d'inclusion.....	19
2-2-2-Critères de non-inclusion.....	20
2-3-Période de l'étude.....	20
2-4-Recueil des données	20
2-5-Variables d'intérêt de l'étude.....	21
2-5-1-Événement d'intérêt.....	21
2-5-2-Facteurs étudiés.....	21
2-5-2-1-Caractéristiques socio-démographiques.....	21
2-5-2-2-Caractéristiques cliniques	22
2-5-2-3-Caractéristiques biologiques et immunologiques	22
2-5-2-4-Caractéristiques thérapeutiques.....	23
2-6-Analyses statistiques.....	23
2-7-Considerations éthiques.....	24
3-Résultats	25
3-1-Caractéristiques socio-démographiques	26

3-2-Caractéristiques cliniques de la cohorte	27
3-3-Caractéristiques biologiques et immuno-virologiques de la cohorte .	29
3-4-Description des patients en fonction du délai de mise sous traitement antirétroviral.....	31
3-5-Evolution des délais de mise sous ARV chez les patients co-infectés TB/VIH de 2008 à 2019.....	33
3-6-Analyse de survie.....	34
3-6-1-Survie globale.....	34
3-6-2- Survie et délai de mise sous traitement antirétroviral.....	35
3-7-Facteurs de risque associés à la mortalité des patients à un an.....	36
3-7-1-Analyse univariée.....	36
3-7-2-Analyse multivariée.....	38
4-Discussion	40
5-Limites de l'étude.....	45
Conclusion et recommandations.....	46
Références bibliographiques.....	47
Annexes	

INTRODUCTION

Introduction

En 2018, l'OMS a estimé le nombre de cas de tuberculose à 10 millions avec 1,5 million de décès. La co-infection tuberculose et Virus de l'immunodéficience humaine (TB/VIH) constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Le VIH et la tuberculose (TB), qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière avec la tuberculose comme principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH. En 2018, 8,6% des patients tuberculeux étaient co-infectés par le VIH avec une mortalité estimée à 13% chez les patients co-infectés par le VIH-soit 251.000 décès [1].

En Afrique, le VIH est le principal déterminant de la hausse de l'incidence de la tuberculose observée ces dix dernières années. Le continent africain représente la 2^{ème} région mondiale la plus touchée par cette endémie avec 24% derrière l'Asie du Sud-Est (44%). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que durant l'année 2018, parmi les 862.000 nouveaux cas tuberculose enregistrés chez les patients séropositifs au VIH, 74% vivaient en Afrique. Ce couple maudit représente toujours la 1^{ère} cause de mortalité chez les patients co-infectés. Afin de réduire cette mortalité, de nombreuses stratégies ont été proposées par l'OMS, notamment le renforcement de la collaboration entre les programmes de lutte contre la TB et le VIH, le dépistage VIH des patients tuberculeux, la recherche systématique de la TB chez tout patient infecté par le VIH et la mise sous traitement antirétroviral (ARV) des patients co-infectés TB/VIH avec comme résultat une diminution de l'incidence et du nombre de décès rapides notamment dans la région africaine respectivement de 12% et 16% entre 2015 et 2018[2]. Avant même que la stratégie du « test and treat » ne soit adoptée, l'instauration précoce du traitement ARV chez les patients co-infectés TB/VIH a été recommandée par l'OMS. Dès 2006, il fut préconisé de débuter les ARV lorsque le taux de CD4+ était < 350/mm³ et puis en 2010, il était recommandé de débuter le traitement antirétroviral quel que soit le taux de CD4+ [3, 4].

Bien que nombreuses études de cohorte [5, 6, 7] et essais cliniques [8, 9] aient démontré l'impact de l'initiation précoce du traitement antirétroviral (ARV) chez les patients co-infectés TB/VIH sur leur mortalité. Ces travaux ont également pu mettre en évidence l'association de certains facteurs associés au décès des patients co-infectés par la tuberculose et le VIH. Parmi ces facteurs, l'immunodépression sévère, un stade clinique OMS 4, le sexe masculin et la présence d'infections opportunistes sont ceux les plus fréquemment cités dans la littérature [10,11,12,13]. Au Sénégal, Harouna retrouve comme facteurs liés au décès l'immunodépression sévère, la présence d'une dyspnée et de troubles neurologiques [14]. Sur le sujet, force est de constater que peu de données sont disponibles au Sénégal. C'est dans ce contexte que cette étude a été entreprise avec comme objectif principal de comparer la survie à un an des patients co-infectés TB/VIH mis sous ARV dans les 4 semaines après l'initiation du traitement antituberculeux à celle des patients ayant débuté les ARV au-delà de 4 semaines et suivis au service des Maladies infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier National Universitaire de Fann à Dakar sur une période de 11 ans soit de 2008 à 2019.

Nos objectifs secondaires étaient de :

- Décrire l'évolution des délais de mise sous ARV chez les patients co-infectés TB/VIH de 2008 à 2019
- Identifier les facteurs de risque de décès à un an des patients co-infectés TB/VIH mis sous ARV

Les recommandations qui découlent de cette étude contribueront à l'amélioration de la prise en charge de la co-infection TB/VIH et notamment à la réduction de la mortalité.

PREMIERE PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE

1ere partie : Revue de la littérature sur la co-infection Tuberculose-VIH

La tuberculose représente l'une des 10 premières causes de décès dans le monde et la première cause de décès due à un seul agent infectieux. Cette pathologie cosmopolite est souvent associée à l'infection à VIH-SIDA encore connue sous l'appellation couple maudit. Ces deux pathologies accélèrent mutuellement leur progression, formant une association meurtrière. La tuberculose est la première cause de mortalité chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH). Elle est responsable d'environ 13% des décès par SIDA dans le monde [1].

1-Epidémiologie de la co-infection TB/VIH

1-1-Dans le Monde [1]

La tuberculose est le premier facteur de mortalité chez les PVVIH. Les sujets co-infectés tuberculose-VIH ont 20 à 30 fois plus de risque de développer une tuberculose évolutive que les sujets VIH négatifs. L'OMS estime qu'en 2018, 10 millions de personnes dans le monde ont été infectées par le *Mycobacterium tuberculosis*. Cette même année, près de 1,5 million de personnes, dont un sixième co-infectées par le VIH, seraient décédées, principalement dans les pays en voie de développement. La répartition de ces nouveaux cas de tuberculose montre une très grande disparité selon les régions du monde, la plus grande partie venant d'Asie (44 %) et d'Afrique (24 %) et, pour une faible proportion, d'Europe (3 %) et d'Amérique (3%) (Figure 1).

Estimated TB incidence rates, 2018

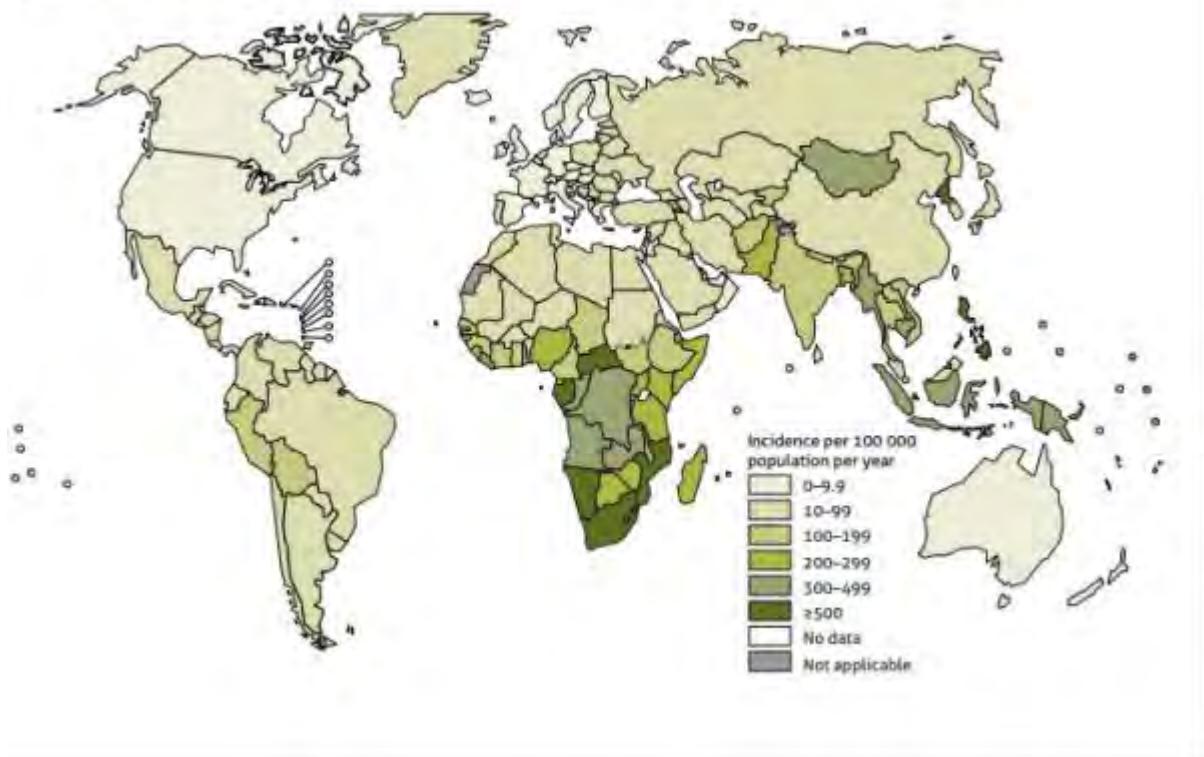


Figure 1 : Incidence de la tuberculose dans le monde en 2018 selon l'OMS [1].

1-2-En Afrique

Ces dernières années, l'incidence de la maladie a diminué dans toutes les régions du globe, y compris en Afrique, même si elle y reste encore très élevée en rapport avec l'épidémie de VIH, l'inégalité d'accès aux soins, les conditions d'hygiène et de vie précaires. Selon les estimations de l'OMS, 8,3% des 10 millions de nouveaux cas de tuberculose étaient séropositifs pour le VIH dont 75% vivaient en Afrique. Seuls 87% des patients souffrant de tuberculose avaient effectué un test de dépistage du VIH [1].

1-3-Au Sénégal

La tuberculose est une affection endémique au Sénégal. L'incidence est estimée à 136 cas/ 100 000 habitants [15]. Concernant l'infection à VIH, le Sénégal a une épidémie de faible prévalence (0,5%) de type concentré. La TB représente la première infection opportuniste chez les patients infectés par le VIH au Sénégal : les données hospitalières retrouvent une prévalence variant entre 40% et 44% [16,17]. En 2018, le programme national de lutte contre la tuberculose (PNT) a notifié 13 250 cas de tuberculose toutes formes confondues, 11 968 ont été testés au VIH, soit un taux de réalisation du test VIH de 90,0 %. Parmi les 641 (5,0%) patients co-infectés TB/VIH, 556 ont été mis sous TARV pour un taux de couverture de 87,0 % et 573 mis sous cotrimoxazole, soit un taux de couverture de 89,0 %. Concernant la prophylaxie à l'isoniazide (INH), seuls 1125 PVVIH en ont bénéficié soit 4,3 % de la file active globale. [15]

Tableau I : Indicateurs de la co-infection TB/VIH au Sénégal en 2018 [15].

Indicateurs	Effectif	Pourcentage(%)
Nouveaux cas et rechutes de TB déclarés en 2018	13 515	-
Patients atteints de TB dont le statut VIH est connu	10 995	81
Patients tuberculeux VIH (+)	907	8
Patients tuberculeux VIH (+) sous chimioprophylaxie au cotrimoxazole	857	94
Patients tuberculeux VIH (+) sous ARV	631	70

Une convention a été signée entre le comité national de lutte contre la tuberculose (CNLS) et le PNT pour la mise en œuvre des activités de lutte contre la co-infection TB-VIH financées par le Fonds Mondial. Un atelier regroupant les acteurs de la lutte contre la TB et le VIH a permis de dresser une nouvelle feuille

de route quinquennale de lutte contre la co-infection déclinant les activités prioritaires à mettre en œuvre de 2018 à 2022 [2].

2-Interactions Tuberculose et VIH/SIDA

L'infection par le VIH perturbe l'histoire naturelle de la tuberculose en raison du risque accru d'être infecté après contact avec un sujet tuberculeux contagieux, de l'évolution beaucoup plus rapide de la maladie liée à l'affaiblissement des défenses immunitaires, ainsi que de la fréquence plus élevée de réactivation d'une tuberculose ancienne. Dans ce dernier cas, le risque standard est évalué entre 0,1 et 0,2% par an pour une personne séronégative pour le VIH, alors qu'il varie de 5 à 8% par an pour un sujet séropositif. L'association dans un même organisme du VIH et du bacille tuberculeux est doublement délétère : le VIH favorise la progression de l'infection tuberculeuse, tandis que le *Mycobacterium tuberculosis* stimule la réplication du VIH et de ce fait augmente la charge virale. Il en résulte donc une progression accélérée des deux maladies [18, 19, 20].

3-Physiopathologie de la co-infection TB/VIH [21]

Les deux agents infectieux sont intracellulaires. La première interaction entre les défenses immunitaires de l'hôte et *Mycobactérium tuberculosis* se produit au niveau des macrophages alvéolaires, qui après avoir phagocyté le bacille, vont présenter des antigènes mycobactériens spécifiques aux lymphocytes T CD4+. Ces derniers libèrent des cytokines dont l'interféron gamma qui active les macrophages afin de contenir au mieux l'infection. Les macrophages sécrètent à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme le tumor necrosis factor (TNF) ou l'interleukine 1 (IL-1) qui induisent une accélération de la production virale au sein des monocytes. Les bacilles agissent sur cette réplication en stimulant la réplication virale. Il en résulte donc une progression accélérée des deux productions de facteur nucléaire kappa-B, qui intervient comme promoteur de la réplication du VIH au niveau cellulaire (figure 2).

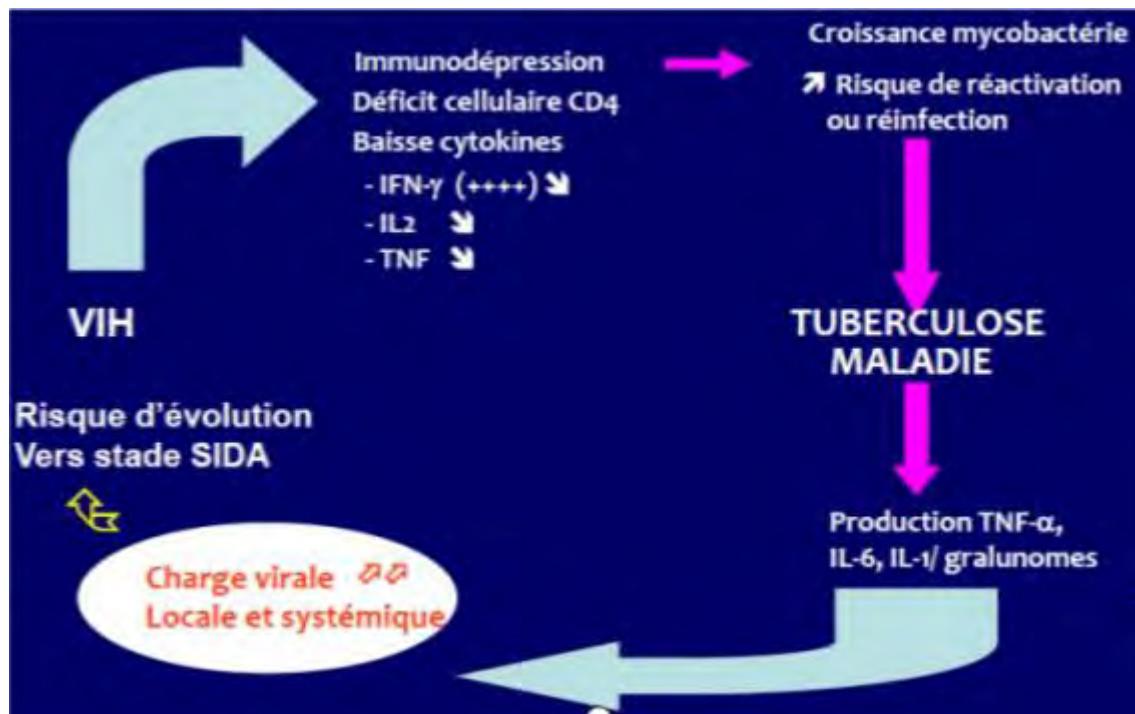


Figure 2 : Physiopathologie de la co-infection TB/VIH [21]

4-Présentation clinique

La tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de l'infection à VIH et la présentation clinique varie en fonction du degré du déficit immunitaire (figure 3). Lorsqu'elle survient précocement, il s'agit alors d'une tuberculose classique dont la forme pulmonaire est la plus commune, sans anergie cutanée et d'évolution favorable sous traitement. L'aspect est celui d'une tuberculose cavitaire et bacillifère.

Lorsqu'elle survient tardivement, il s'agit de formes cliniques marquées par la fréquence des localisations extra-pulmonaires et disséminées, pauci symptomatiques sans caverne radiologique, plus rarement bacillifères à l'examen direct mais avec des cultures positives et donc de diagnostic plus difficile. L'anergie tuberculinique est fréquente [20].

Le diagnostic ici repose souvent sur l'utilisation de technique de diagnostic moléculaire de la tuberculose. La technique Genexpert ou Xpert MTB/RIF consiste à détecter puis amplifier une séquence nucléique spécifique des bactéries du complexe *Mycobacterium tuberculosis* en quelques heures. Elle permet également de détecter les mutations les plus fréquentes, avec une sensibilité de 95% sur les prélèvements respiratoires ayant un examen direct positif, et entre 65 et 77% si l'examen direct est négatif [22, 23].

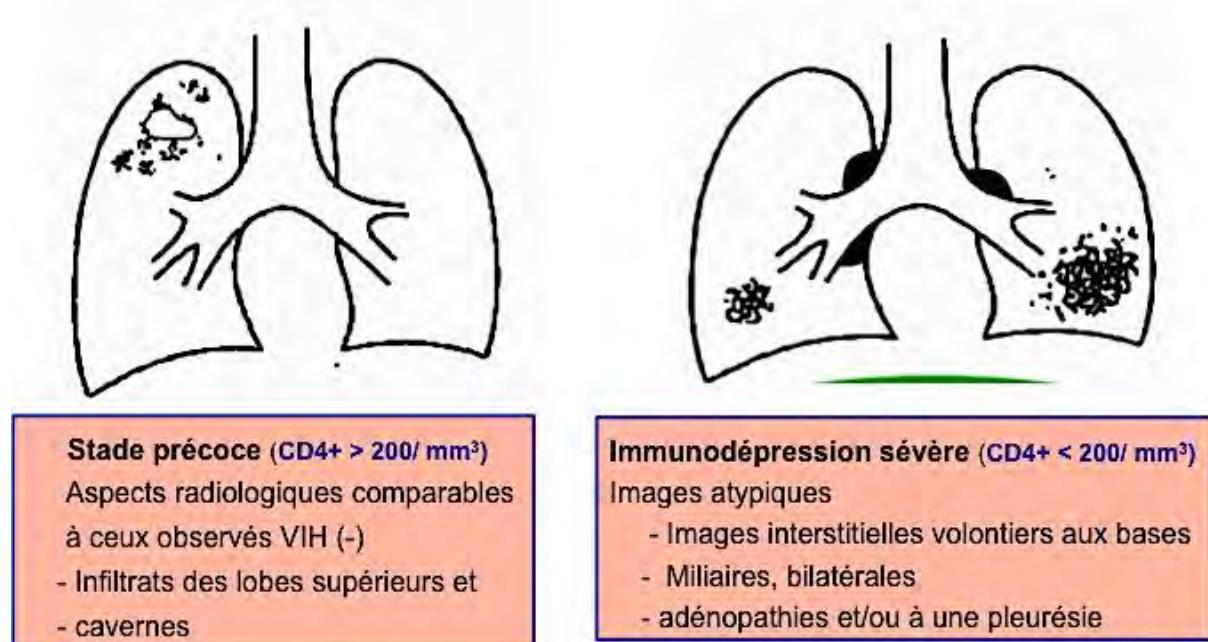


Figure 3 : Particularités cliniques et radiologiques de la co-infection TB/VIH en fonction du taux de lymphocytes T CD4+ [24].

Au Sénégal, l'algorithme pour le dépistage de la TB chez les personnes vivant avec le VIH se base sur l'existence de signes cliniques et paracliniques. La recherche active de la TB doit être systématique à chaque consultation. Chez les patients fortement immunodéprimés, l'examen microscopique des crachats est le plus souvent négatif et les formes extra-pulmonaires sont plus fréquentes. Ceci justifie l'utilisation en pratique courante de technique de biologie moléculaire qu'est le Genexpert MTB/RIF [25].

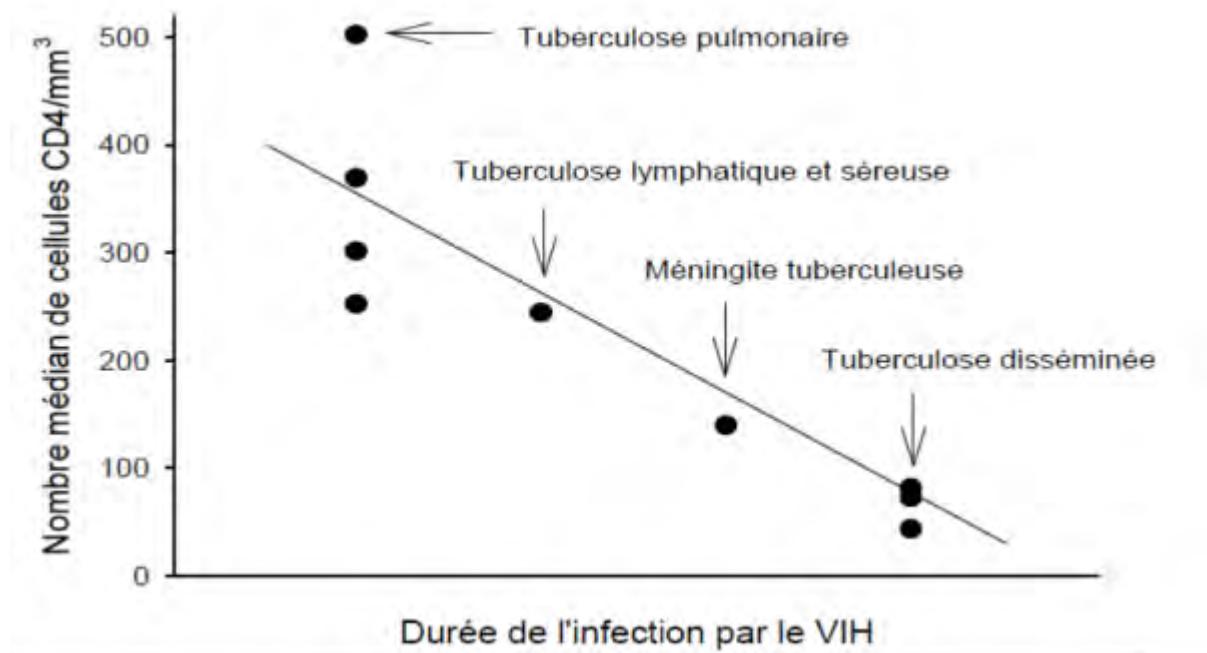


Figure 4 : Corrélation entre l'ampleur de l'immunosuppression due au VIH et les manifestations de la tuberculose [20].

5-Traitement

5-1-Modalités du traitement antituberculeux chez les patients infectés par le VIH

Le traitement de la tuberculose du patient infecté par le VIH n'est à priori pas différent du traitement d'une personne séronégative et repose sur un traitement combiné de deux mois d'une quadrithérapie « intensive » avec la rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide et quatre mois de bithérapie « de consolidation » avec rifampicine et isoniazide pour une durée totale de six mois. Pour les localisations ostéo-articulaires et neuro-méningées la durée du traitement sera prolongée à 12 mois.

5-2-Instauration du traitement antirétroviral chez un patient sous traitement antituberculeux

Lors du diagnostic d'une tuberculose, un dépistage systématique pour l'infection à VIH est proposé après un counseling. En cas de résultat positif à la sérologie VIH, le traitement antirétroviral doit être débuté au moins 14 jours après le début du traitement antirétroviral [26, 27].

Avant la révision des recommandations OMS de 2010, le délai de mise sous traitement antirétroviral restait un sujet controversé. Certains allant jusqu'à repousser leur introduction jusqu'à la complétude de la thérapie antituberculeuse[3]. Le rationnel était de favoriser l'adhérence thérapeutique et de limiter à la fois les interactions et les effets secondaires médicamenteux et la survenue du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. À l'inverse, l'introduction précoce de la trithérapie ferait baisser la mortalité en diminuant la morbidité et la mortalité liées au SIDA (figure 5).

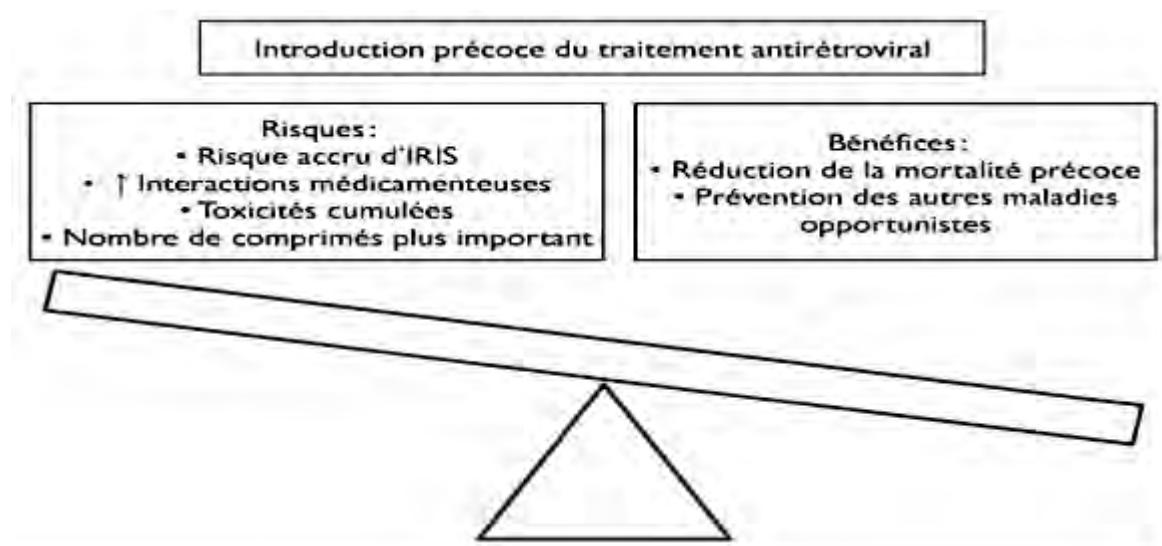


Figure 5 : Risques et bénéfices de l'introduction précoce du traitement antirétroviral en cas de co-infection TB/VIH [20].

L'étude SAPIT a fourni en 2010 [8] des données robustes en faveur de l'initiation concomitante des antirétroviraux et du traitement antituberculeux. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et contrôlée, réalisée à Durban en Afrique du Sud, qui a étudié trois stratégies. Dans les deux premières, le traitement était combiné et les antirétroviraux ont été débutés, soit dans les quatre semaines qui suivaient le début des antituberculeux, soit après huit semaines. Le traitement était séquentiel dans le troisième bras, avec une trithérapie initiée dans les quatre semaines qui suivaient la fin des antituberculeux. L'analyse intermédiaire a montré un risque de décès de 5,45% par 100 patients/année pour les stratégies combinées et un risque de 12,1% dans le groupe traité de manière séquentielle soit une réduction du risque relatif de décès de 56% et un nombre de patients à traiter de 15 pour 100 patients/année afin d'éviter un décès.

Les recommandations de l'OMS ont été revues à la lumière de ces nouvelles évidences en 2010, et proposent de débuter une thérapie antirétrovirale chez tous les patients VIH+ avec une TB active quel que soit leur nombre de CD4+, bien que les données soient limitées pour ceux qui présentent un taux $> 350 \text{ mm}^3$.

La trithérapie devrait être introduite dès que possible, idéalement dans les deux semaines, et au plus tard dans les huit semaines après le début du traitement antituberculeux.

Les données de l'étude CAMELLIA [9], effectuée au Cambodge, ont ensuite affiné ces résultats et ont démontré que l'introduction de la trithérapie, dans les deux semaines qui suivent le début du traitement antituberculeux, s'associe à une réduction du risque relatif de décès de 33% par rapport à une introduction dans les huit semaines du diagnostic de tuberculose, dans une population extrêmement immunodéprimée (médiane des lymphocytes CD4 : 25/mm³).

Les premiers résultats de l'étude A5221 [7] ont confirmé que l'introduction des antirétroviraux, dans les deux premières semaines chez les patients avec < 50

CD4/mm³, permet de diminuer la mortalité et l'acquisition de maladies opportunistes qui définissent le stade SIDA. Pour les patients avec moins de 50 CD4/mm³, l'introduction dans les deux premières semaines s'impose donc. Pour les patients avec une tuberculose touchant le système nerveux central, l'introduction différée de la trithérapie est toutefois à considérer. En effet, le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire met ces patients particulièrement à risque, par la localisation de leur infection : on craint en particulier la survenue de tuberculomes avec effet de masse et symptômes neurologiques.

Dans une étude randomisée et contrôlée réalisée au Vietnam [28], qui a inclus 253 patients très immunosupprimés (taux moyen de CD4 : 41/mm³) avec méningite tuberculeuse, sous dexaméthasone, les auteurs n'ont pas trouvé de différence de mortalité, que la trithérapie soit introduite dans les deux semaines qui suivent le début des antituberculeux ou après deux mois. Les effets secondaires de grade IV étaient cependant plus fréquents dans le groupe traité précocement [20].

5-3-Choix des molécules antirétrovirales au cours du traitement antirétroviral [20, 26, 29, 30]

Le choix d'un traitement antirétroviral en cas de tuberculose reposait sur une analyse du cumul des effets secondaires. Depuis Juillet 2019, la révision de recommandations OMS proposant la mise en place de thérapies antirétrovirales associant le Dolutégravir (DTG). Il s'agit d'un inhibiteur de l'intégrase indiqué pour la 1ère ligne de traitement antirétroviral. Une augmentation journalière de 50mg de DTG est nécessaire en cas d'administration de la rifampicine [25]. De récentes études sur l'administration de DTG démontrent une efficacité similaire à l'administration des inhibiteurs non nucléotidiques de la reverse transcriptase (INNRT).

Pour les patients sous 2^{ème} ligne de traitement antirétroviral associant des inhibiteurs de protéases (IP), L'administration conjointe de rifampicine ou rifabutine et d'un IP boosté nécessite un ajustement de la posologie du ritonavir [31]. Parmi les INNRT, l'efavirenz (EFV) est la molécule de choix si le génotype est sensible. L'efavirenz peut être prescrite avec la rifampicine sans adaptation de dose, alors que la posologie de la rifabutine doit être augmentée à 450 mg/jour si elle est employée conjointement (Tableau II).

Tableau II : Interactions médicamenteuses de la rifampicine et des antirétroviraux

Classe thérapeutique	Molécule	Variation du taux plasmatique
Inhibiteurs de la protéase	Saquinavir	↓ 80 %
	Ritonavir	↓ 35 %
	Indinavir	↓ 92 %
	Lopinavir	↓ 75 %
	Amprenavir	↓ 81 %
	Atazanavir	↓ 72 %
	Rilpivirine	↓ 80 %
INRT	Pas d'effet	
Anti-intégrase	Raltégravir	↓ 60 %

Tableau III : Recommandations OMS 2019 de mise sous traitement antirétroviral de 1ère ligne, cas particuliers des patients co-infectés par la tuberculose [25].

Population	Régime de 1ère intention	Alternative au régime de 1ère intention	Circonstances spéciales
Adultes et adolescents	TDF + 3TC (ou FTC) + DTG	TDF + 3TC + EFV 400mg	TDF + 3TC (ou FTC) + EFV 600 mg
			AZT + 3TC + EFV 600 mg
			TDF + 3TC (ou FTC) + PI/r
			TDF + 3TC (ou FTC) + RAL
			TAF + 3TC (ou FTC) + DTG
			ABC + 3TC + DTG
Co-infection par la tuberculose	Initier TDF+3TC+DTG* (Un ajustement de la dose de DTG dose nécessaire)		*DTG 50 mg 2 fois par jour si la rifampicine est la molécule utilisée pour le traitement antituberculeux

ABC:Abacavir; 3TC:Lamivudine ; FTC: Emtricitabine; TAF: Tenofovir alafenamide.

6-Impact du traitement TARV et la restauration immunitaire en cas de co-infection TB/VIH [17, 32, 33, 34]

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ou *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) est une situation clinique, qui résulte d'une réponse inflammatoire anormale et exagérée vis- à-vis des antigènes des agents infectieux opportunistes présents au moment du rétablissement du système immunitaire.

Les facteurs de risque de survenue de cet événement sont : un taux bas de lymphocytes CD4+, une présentation disséminée ou extra-pulmonaire de la

tuberculose et un délai court entre le début du traitement antituberculeux et l'initiation des antirétroviraux.

La TB-IRIS ou IRIS paradoxal est décrite comme un effet secondaire des thérapies antirétrovirales en présence d'un traitement antimycobactérien avec aggravation d'une manifestation clinique ou radiologique de la tuberculose, une fois le traitement antirétroviral débuté. Sa prévalence est estimée à 4-10% des cas. Dans une étude de cohorte prospective de 80 patients avec TB-IRIS, on a rapporté dans 44% des cas l'apparition de nouvelles adénopathies ou une augmentation de leur taille, dans 28% des cas l'aggravation ou l'apparition d'un infiltrat radiologique et dans 16% des cas d'un épanchement ; 85% des patients ont des symptômes généraux (fièvre, perte pondérale...).

Si les manifestations cliniques peuvent inquiéter le clinicien en présence de symptômes nouveaux et inattendus chez un patient correctement traité, la mortalité rapportée du TB-IRIS est faible : 0 à 4%. Elle atteint cependant 13% dans le suivi des patients qui présentent un TB-IRIS avec atteinte neurologique. Du point de vue thérapeutique, la survenue d'un TB-IRIS lors du traitement d'une co-infection VIH/TB ne nécessite pas d'interruption de la trithérapie, hormis quelques rares cas avec atteinte neurologique où le pronostic vital est en jeu. Le bénéfice de l'ajout de corticostéroïdes a été documenté dans une étude randomisée récente avec une diminution du nombre d'hospitalisations, et du besoin de recourir à des pleurodèses ou à des aspirations d'adénopathies dans le groupe traité. Chez les patients infectés par le VIH, l'introduction de corticostéroïdes doit cependant être confrontée au risque de favoriser une hépatite virale, une maladie herpétique ou un syndrome de Kaposi.

Enfin, il est intéressant de noter que des évolutions paradoxales sous traitement antituberculeux bien conduit, existent aussi chez le sujet immunocompétent en l'absence de résistance au traitement et touchent classiquement les adénites, les atteintes pleurales et les atteintes du système nerveux central.

7-Facteurs associés à la mortalité des patients co-infectés TB/VIH

La revue de littérature portant sur les facteurs associés à la mortalité des patients co-infectés TB/VIH retrouve des résultats souvent discordants en raison de la différence des critères d'inclusion et du type d'étude.

Certaines études ont rapporté que le facteur socio-démographique associé à la mortalité des patients étaient : l'âge. Concernant les caractéristiques biologiques : l'anémie, une immunodépression sévère et la présence de bacilles acido-alcoolo résistants (BAAR) dans les expectorations étaient des facteurs prédictifs de décès [30, 31, 32, 33]. Par conséquent, la restauration de l'immunité par l'introduction du traitement ARV est un facteur déterminant de la réduction de la mortalité des patients co-infectés TB/VIH [36, 38].

La présence d'une TB extra-pulmonaire, une TB à bacilloscopie positive [37] et la présence d'au moins 2 infections opportunistes augmenteraient le risque de décès [35, 36, 37]. Sur le plan clinique, certains auteurs ont observé qu'il existait une association entre la survenue du décès et la dénutrition ainsi que le stade avancé de la maladie à VIH [37, 39].

De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer l'impact du traitement ARV sur la survie des patients co-infectés TB/VIH et ceci, en fonction du délai de mise sous traitement et du taux de lymphocytes T CD4+. Les résultats des études restent à ce jour controversés du fait de la différence des types d'étude. En définitive, l'introduction précoce du traitement ARV aurait un impact sur la survie des patients co-infectés TB/VIH essentiellement en cas d'immunodépression sévère (taux de CD4+ $<200/\text{mm}^3$). Cependant, le délai optimal de l'introduction des ARV chez les patients naïfs co-infectés TB/VIH demeure inconnu. Notre travail s'intéresse à cette thématique et porte sur la survie

des patients co-infectés TB/VIH suivis au service des maladies infectieuses et tropicales (SMIT) du CHNU de Fann à Dakar.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL

2ème partie : Travail personnel

1-Cadre de l'étude

Cette étude s'est déroulée dans le SMIT du CHNU de Fann à Dakar qui est un établissement public de santé de niveau 3.

Le SMIT est une structure de référence nationale pour la prise en charge des pathologies Infectieuses qui existe depuis 1960. Il a une quadruple vocation :

- Prise en charge des pathologies infectieuses telles que la tuberculose, le tétanos, la rage, l'infection à VIH, le paludisme grave etc...
- Gestion des épidémies : Maladies à virus Ebola, pandémie à coronavirus
- Enseignement et formation des médecins et du personnel paramédical ;
- Recherche clinique sur les maladies infectieuses en collaboration avec le Centre Régional de Recherche et de Formation (CRCF) ;
- Expertise dans le domaine des grandes endémies avec un appui fourni au Ministère de la santé et de l'action sociale et aux programmes nationaux de lutte contre les maladies infectieuses.

Le CRCF est une plateforme de recherche et de formation, placée sous l'égide du Ministère de la Santé et de l'Action Sociale. Il a pour objectif de renforcer le potentiel de recherche au Sénégal, en permettant aux équipes du Sud et du Nord de bénéficier d'un environnement de travail optimal.

Le CRCF constitue un pôle de compétences pour mener des études en recherche clinique, en épidémiologie et en sciences sociales, au Sénégal et dans plusieurs pays africains. Les médecins du SMIT y assurent le suivi en ambulatoire des patients sous traitement antirétroviral dans le cadre du programme gouvernemental. Il participe aux formations dispensées par les universités du Réseau Africain de Formation sur le sida dans la sous-région. C'est également un laboratoire d'accueil pour l'encadrement d'étudiants de l'UCAD et d'universités de la sous-région.

La plupart des études menées au CRCF porte sur l'infection à VIH, mais également sur les hépatites, la tuberculose, et les usagers de drogues.

Les partenaires du CRCF sont :

- Au niveau international : Agence National de Recherche sur le Sida et les Hépatites virales (ANRS), Institut de Recherche pour le Développement (IRD), National Institutes of Health (NIH), Université Washington Seattle, Institut de Médecine et d'Epidémiologie Appliquée (IMEA), Ensemble pour une Solidarité Thérapeutique Hospitalière En Réseau (ESTHER), Ministère des affaires étrangères français, USAID (Aware/HIV/AIDS) et des laboratoires pharmaceutiques ;
- Au niveau national : Ministère de la santé et de l'action sociale, Division de Lutte contre le Sida et les IST (DLSI), Conseil National de Lutte contre le Sida (CNLS), Centre de Traitement Ambulatoire (CTA) de Fann, Laboratoire Bactériologie–Virologie Le Dantec, Réseau Africain de Recherche sur le Sida, Institut Pasteur de Dakar, Hôpital Principal de Dakar, Institut de Santé et Développement (ISED), Institut de Recherche pour le Développement (Dakar), Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD).

2-Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, portant sur l'ensemble des patients co-infectés TB/VIH, initialement naïfs de traitement ARV au moment de la survenue de la tuberculose, chez qui un traitement ARV a été initié au SMIT du CHNU de Fann à Dakar entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 Juillet 2019.

2-1-Organisation de la prise en charge des PVVIH au CRCF

La prise en charge des malades est effectuée par les médecins du SMIT. Les patients sont suivis selon un rythme trimestriel. Chaque patient dispose d'un dossier médical. Le suivi est assuré par les médecins qui apprécient l'état clinique du patient et recherchent systématiquement la présence d'infections opportunistes. La dispensation des antirétroviraux est effectuée par une pharmacienne. Les dossiers médicaux sont informatisés et la gestion des rendez-vous se fait grâce à un logiciel. Un bilan immuno-virologique gratuit est réalisé au niveau du laboratoire du CRCF. Les associations de PVVIH disposent d'un bureau au niveau des locaux du CRCF. Ainsi, elles organisent des *focus groups* et aident à la prise en charge psycho-sociale des patients.

Lorsque le diagnostic de tuberculose est suspecté en hospitalisation ou en ambulatoire, un bilan de confirmation est réalisé incluant la recherche de BAAR et la réalisation du GEnXpert disponible dans le CHNU. Le patient bénéficie alors d'un traitement antituberculeux couplé à une chimioprophylaxie à l'isoniazide et d'un suivi régulier dans le respect des recommandations du PNT et du CNLS.

Le nombre de consultations de PVVIH est en moyenne de 2500 patients par an. L'hospitalisation des PVVIH a lieu au SMIT qui dispose de 55 lits. Près de 1000 patients y sont admis chaque année dont près de 300 PVVIH.

2-2-Population d'étude

2-2-1-Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les patients âgés d'au moins 18 ans infectés par le VIH, mis sous ARV après la survenue d'une tuberculose, quels que soit la forme et le type.

- Cas confirmé : Le diagnostic de la TB était confirmé par l'isolement de Bacille acide alcool résistant (BAAR) dans les frottis après coloration de Ziehl-Nielsen ou la présence de *Mycobacterium tuberculosis* dans les produits pathologiques après culture sur Löwenstein-Jensen ou GenXpert ou la mise en évidence d'un granulome épithélio-giganto-cellulaire centré de nécrose caséeuse à l'examen anatomo-pathologique des biopsies.
- Cas probable : En l'absence de confirmation, le diagnostic était posé par le médecin en se basant sur un ensemble d'arguments épidémiologiques (notion de contage tuberculeux, antécédents de TB), cliniques (fièvre au long cours, sudations nocturnes, amaigrissement, signe d'atteinte d'un organe tel que toux, adénopathie, ascite...), radiologiques (caverne, miliaire, infiltrat alvéolo-interstitiel...) et ou thérapeutiques (amélioration sous traitement antituberculeux après échec d'un traitement non spécifique d'au moins 7 jours).

2-2-2-Critères de non-inclusion

Nous n'avons pas inclus les patients pour lesquels le dossier médical n'était pas disponible et pour qui les informations complémentaires sur la TB ou sur l'évolution n'ont pas été retrouvées ni à la pharmacie d'approvisionnement en ARV, ni au niveau de l'unité de traitement de TB du SMIT.

2-3-Période de l'étude : Notre étude s'est déroulée sur une période de 10 ans et 7 mois c'est-à-dire du 1^{er} Janvier 2008 au 31 Juillet 2019.

2-4-Recueil des données

Les données de suivi des patients sont enregistrées régulièrement dans la base de données du SMIT.

Dans une première étape, les données ont été récupérées au niveau des registres du Programme National de lutte contre la Tuberculose (PNT) présents dans le service. Ensuite un travail de vérification a été effectué en consultant le registre

de la pharmacie du Centre régional de Recherche et Formation (CRCF) où est répertorié l'ensemble des patients mis sous ARV. L'exploitation de la base de données a permis de constater que certaines informations sur la description de la TB étaient non renseignées, de même que sur le traitement antituberculeux. Afin de compléter les données manquantes, une fiche de recueil de données (Annexe 1) a été élaborée et tous les dossiers médicaux ont été revus. Nous avons eu recours à différentes sources d'informations :

- les données sur la TB, notamment le type de TB, la localisation de la TB, les résultats de la bacilloscopie, la date de fin du traitement, le devenir ont été complétés au niveau de l'unité de traitement de la TB du SMIT
- les données relatives au traitement ARV et au devenir des patients ont été renseignées à partir des dossiers médicaux et du registre de la pharmacie.

2-5-Variables d'intérêt de l'étude

2-5-1-Événement d'intérêt

La variable dépendante à expliquer est le décès toutes causes confondues survenu dans les 12 mois après le début du traitement ARV. La date de survenue du décès était mentionnée dans la base de données ou disponible soit au niveau de la pharmacie, soit dans le registre du SMIT.

2-5-2-Facteurs étudiés

Les informations suivantes ont été recueillies à l'inclusion des patients :

2-5-2-1-Caractéristiques socio-démographiques

- L'âge (années) : il a été calculé à partir de la date de naissance et de la date de mise sous ARV. La variable âge a été recueillie et analysée sous forme quantitative.

- Le sexe, le statut matrimonial (célibataire, marié, divorcé, veuf) et la profession (emploi formel, emploi informel, femme au foyer, autre) ont été introduits dans notre étude sous forme de variables catégorielles.

2-5-2-2-Caractéristiques cliniques

- l'Indice de masse corporelle (IMC) correspond au rapport du poids sur la taille au carrée (kg/m^2).
- la forme de TB est une variable qualitative avec 3 catégories : pulmonaire isolée (atteinte isolée du champ pulmonaire), extra-pulmonaire isolée (atteinte isolée d'un seul site extra-pulmonaire), multifocale (atteinte de plusieurs organes avec ou sans localisation pulmonaire).
- le type de TB comprend deux catégories : nouveau-cas (patient n'ayant jamais été traité par des médicaments antituberculeux ou qui l'a été pendant moins d'un mois), retraitement (patient traité déclaré guéri qui présente à nouveau une TB ou patient présentant un échec de traitement de première intention ou patient en reprise de traitement après un arrêt de plus de 2 mois consécutifs).
- le stade clinique OMS : le patient est classé en fonction des infections opportunistes (IO) qu'il présente. Etant infecté par la tuberculose, celui-ci ne pouvait être classé qu'au stade 3 ou 4 en fonction de la localisation de la tuberculose et/ou de l'association à d'autres infections opportunistes.
- L'hospitalisation au moment du diagnostic de la TB et la présence d'autres IO en dehors de la TB à l'inclusion du traitement ARV sont des variables qualitatives binaires.

2-5-2-3-Caractéristiques biologiques et immunologiques

Ces différents paramètres ont été mesurés à l'inclusion du traitement ARV :

- le profil du VIH (VIH1, VIH2, VIH 1+2) sont des variables qualitatives
- le taux hémoglobine (g/dl) : il permet de poser le diagnostic d'une anémie. Cette variable a été introduite sous forme quantitative puisque l'hypothèse de log-linéarité était vérifiée.
- L'Alanine amino transférase (ALAT) (UI/l) est une enzyme spécifique du foie. Cette variable a été introduite sous forme quantitative.
- Taux de lymphocytes T CD4 (cellules/mm³) : il permet d'évaluer le degré d'immunodépression des patients infectés par le VIH puisque les lymphocytes T CD4+ sont les principales cellules cibles du virus.

2-5-2-3-Caractéristiques thérapeutiques

- Le délai de mise sous traitement ARV : correspond à la différence entre la date de mise sous ARV et la date de début du traitement antituberculeux. Il représente la variable explicative principale. Cette variable quantitative exprimée en semaines a été analysée sous forme catégorielle avec 2 groupes : les patients ayant débuté les ARV dans les 4 premières semaines après l'initiation du traitement antituberculeux (4 semaines) et les patients ayant commencé après les 4 semaines (> 4 semaines).
- le protocole ARV : correspond à la trithérapie prescrite lors de l'initiation du traitement.
- le changement de traitement : Nous avons considéré qu'il y avait changement de traitement à chaque fois qu'au moins une molécule a été remplacée par une autre au cours de la 1^{ère} année de suivi. C'est une variable binaire (oui/non).

2-6-Analyses statistiques

Le recueil et l'analyse des données a été réalisée au moyen des prologiciels Epiinfo version 7, Microsoft Office Excel 2010 et SSPS version 22.0

Dans la partie descriptive de la population d'étude, les variables ont été décrites par l'effectif et la fréquence dans chaque classe. Concernant les variables quantitatives, nous avons précisé la moyenne et l'écart - type (ET). Le test de Khi² a été effectué pour évaluer l'évolution du pourcentage de patients mis sous traitement ARV précocement (4 semaines) de 2008 à 2019.

Le taux de mortalité durant la première année de traitement ARV a été exprimé en personne année. La date d'origine était la date d'initiation du traitement ARV. La durée du suivi depuis la date de mise du traitement ARV a été exprimée en mois. Elle correspond à la différence entre la date d'initiation du traitement ARV et la date de la censure ou du décès. La date de censure peut être la date de transfert vers un autre site de prise en charge, la date de dernière consultation pour les perdus de vue ou la date à la fin du suivi à 12 mois (date de point) pour ceux qui étaient toujours en suivi actif.

Un patient a été déclaré perdu de vue lorsqu'il n'y avait plus de nouvelles de ce dernier depuis au moins six mois après la date de dernière consultation.

Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison de la courbe de survie des patients mis sous traitement ARV dans un délai 4 semaines à celle des patients traités après 4 semaines a été faite en utilisant le test du Log-rank.

Nous avons effectué une analyse univariée. Celle-ci a permis de rechercher les facteurs associés au décès de notre population d'étude. A chaque fois, le lien entre les différentes variables a été mesuré par un test statistique en l'occurrence celui de khi. Le seuil de significativité a été apprécié à 0,05 avec un intervalle de confiance de 95%.

A la fin, une analyse multivariée nous a permis d’apprécier les significativités constatées au niveau des différentes modalités des variables retenues dans l’analyse univariée. Elles correspondaient à toutes les variables dont le lien avec le risque de décès avait une p -value $\leq 0,25$ dans l’analyse univariée.

2-7- Considérations éthiques

Cette étude a obtenu l’autorisation du chef de service des maladies infectieuses et tropicales. Cette étude ne comportait pas de risque pour les patients. L’anonymat était préservé tout au long de cette étude.

3-Résultats

Durant notre période d’étude allant du 1^{er} janvier 2008 au 31 Juillet 2019, 2783 patients infectés par le VIH ont été mis sous traitement ARV au SMIT du CHNU de Fann à Dakar au Sénégal. Parmi-eux, 365 étaient co-infectés TB/VIH à l’inclusion dans la cohorte. Quatre-vingt-six patients ont été exclus car ils étaient déjà sous traitement ARV à l’inclusion dans les sites de prise en charge. La figure 6 montre le diagramme du flux de patients et le tableau IV leur répartition selon l’année d’inclusion.

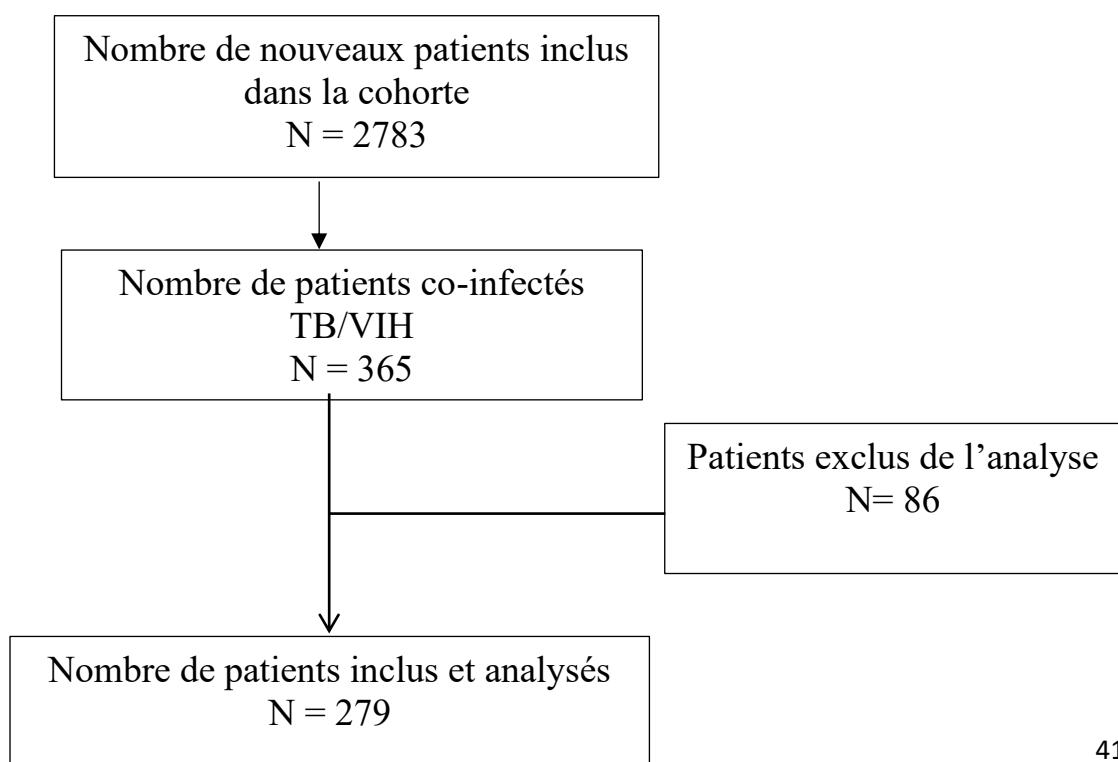


Figure 6 : Diagramme de flux

Tableau IV : Répartition des patients co-infectés TB/VIH par année d'inclusion

Année	Effectif	Pourcentage (%)
2008	23	8,2
2009	18	6,5
2010	19	6,8
2011	44	15,8
2012	41	14,7
2013	44	15,8
2014	15	5,4
2015	16	5,7
2016	21	7,5
2017	18	6,5
2018	10	3,6
2019	10	3,6
Total	279	100,0

3-1-Caractéristiques socio-démographiques

La population d'étude était composée de 279 patients. Le nombre de femmes était égal à celui des hommes avec un sex-ratio de 1. L'âge moyen était de $40,27 \pm 10,54$ ans. Les extrêmes étaient de 18 ans et de 65 ans. Le statut matrimonial le plus représenté était celui des mariés (54,4%) et 55,6% avait une profession dans le secteur informel comme le montre le tableau V.

Tableau V : Caractéristiques socio-démographique de la cohorte

Variables	N	Effectif	Pourcentage (%)
Genre	279		
Masculin		140	50,2
Feminin		139	49,8
Statut matrimonial	269		
Célibataire		43	16
Marié(e)		146	54,4
Divorcé		40	14,8
Veuf		40	14,8
Profession	279		
Emploi formel		43	15,4
Emploi informel		155	55,6
Femme au foyer		36	12,9
Autres		45	16,1

3-2- Caractéristiques cliniques de la cohorte

Les nouveaux cas de tuberculose représentaient 92,8% de notre population d'étude avec la forme pulmonaire majoritairement représentée (43,4%) suivie de la forme disséminée (39%). Les patients hospitalisés au diagnostic de tuberculose

étaient au nombre de 198 et 191 patients soit 68,4% présentaient un stade 4 de l'infection à VIH.

La présence d'infections opportunistes était répertoriée chez 64,5% de nos patients et un état de dénutrition était retrouvé chez 74,1% de notre population d'étude (Tableau VI).

Tableau VI : Caractéristiques cliniques de la cohorte

Variables	N	Effectifs	Pourcentage (%)
Type de tuberculose	N=269		
Nouveau cas		259	96,3
Retraitemen t		10	3,7
Forme de tuberculose	N=270		
Pulmonaire isolée		121	44,8
Extra-pulmonaire isolée		49	18,1
Multifocale		100	37,0
Hospitalisation au moment du diagnostic de tuberculose	N=264		
Oui		198	75,0
Non		66	25,0
Stade clinique de l'infection à VIH	N=279		
Stade 3		84	30,1
Stade 4		195	69,9
Indice de masse corporelle (Kg/m²)	N=212		

≥ 18,5	55	25,9
≤ 18,5	157	74,1
<hr/>		
Présence d'infections opportunistes	N=253	
Oui	180	71,1
Non	73	28,9

3-3-Caractéristiques biologiques et immuno-virologiques de la cohorte.

L'infection par le VIH-1 a été retrouvée chez 266 patients (95,3%) suivie du VIH-2 avec 12 cas (4,3%) et d'un cas double profil (VIH-1+VIH-2).

Le taux moyen d'hémoglobine était de $8,93 \pm 1,89$ g/dl et celui des taux ALAT $38 \pm 35,08$ UI/l. La majorité des sujets de notre étude était fortement immunodéprimée avec un taux moyen de lymphocytes T CD4+ de $95,16 \pm 96,84$ [1 - 495] cellules/mm³ comme illustré sur le tableau VII.

Les trithérapies antirétrovirales de première ligne les plus prescrites étaient la combinaison ténofovir + lamivudine ou emtricitabine + efavirenz (137 cas, 49,1%), suivie de l'association zidovudine + lamivudine + efavirenz (61 cas, 21,9%). A ENLEVER ???

Tableau VII : caractéristiques biologiques et immuno-virologiques de la cohorte.

Profil biologique et immuno-virologique	N	Effectif	Pourcentage (%)
Type de VIH	279		
VIH 1		266	95,3
VIH 2		12	4,3
VIH 1 et 2		1	0,4
Hémoglobine(g/dl)	240		
Moyenne+ Ecart-type		8,92 ± 1,89	
Extrêmes		[3-15]	
ALAT(UI/mm3)	233		
Moyenne + Ecart-type		38 UI ± 35,08	
Extrêmes		[4-236]	
Lymphocytes CD4(cellules/mm3)	256		
Moyenne + Ecart-type		95,16±96,84	

3-4-Description des patients en fonction du délai de mise sous traitement antirétroviral

Le délai moyen de mise sous traitement ARV était de 6,3 semaines avec des extrêmes allant de 0 à 32 semaines. La figure 7 représente la distribution du délai de mise sous traitement ARV. Plus des 3/4 des patients (75,6%) ont été mis sous traitement ARV durant les deux mois de la phase intensive du traitement antituberculeux. Un peu plus de la moitié (53,7%) de notre population d'étude avait été mise sous traitement dans les 4 semaines tandis 46,3% l'avait reçu après 4 semaines.

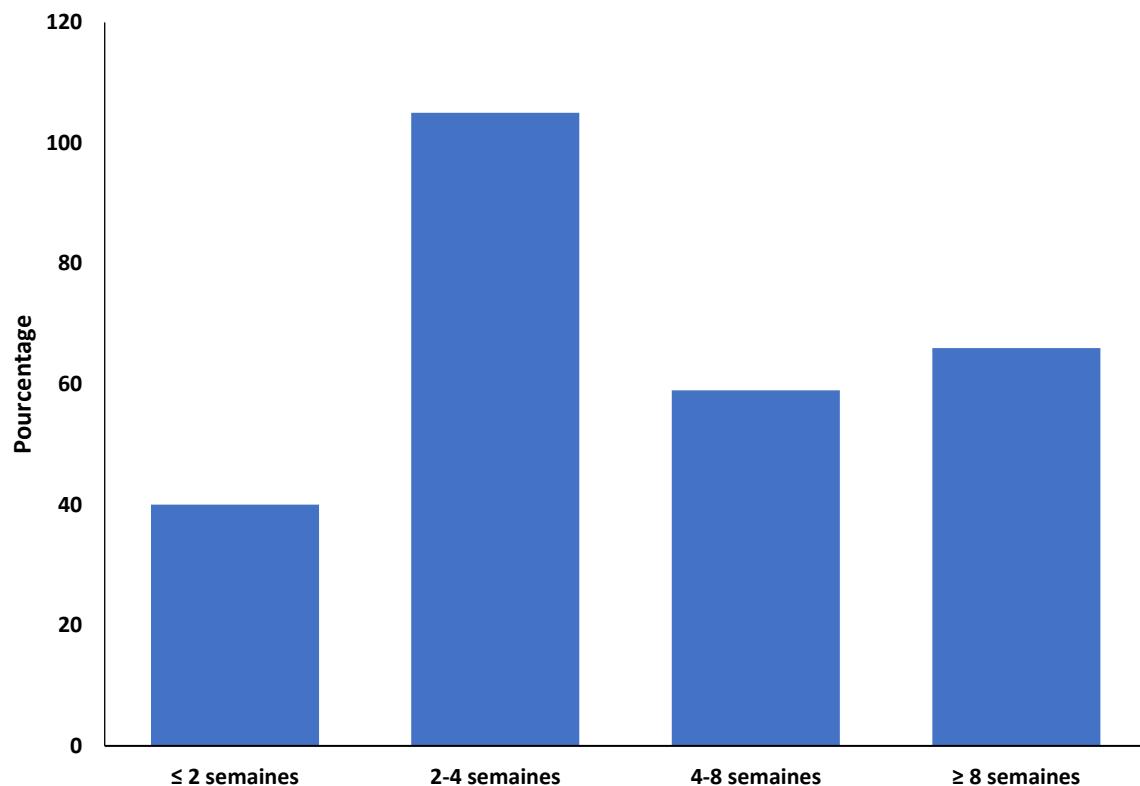


Figure 7: Répartition des patients co-infectés TB/VIH en fonction du délai de mise sous traitement antirétroviral

Tableau VIII : Comparaison des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et immunologiques des patients ayant débuté le traitement ARV avant et après le premier mois.

Variables	Effectif total	Délai ≥ 4 semaines		Délai < 4 semaines	
		Effectif	Pourcentage(%)	Effectif	Pourcentage(%)
Sexe	270				
Masculin		61	48,8	75	51,7
Féminin		64	51,2	70	48,3
Forme de tuberculose	266				
Pulmonaire isolée		58	47,2	61	42,7
Extra-pulmonaire		26	21,1	21	14,7
Disseminée		39	31,7	61	42,7
Hospitalisation lors du diagnostic de la TB	263				
Oui		87	71,9	110	77,5
Non		34	28,1	32	22,5
Stade clinique de l'infection à VIH	270				
Stade 3		37	29,6	42	29,0
Stade 4		88	70,4	103	71,0
Indice de masse corporel (kg/m²)	209				
< 18,5		74	75,5	80	72,1
$\geq 18,5$		24	24,5	31	27,9
Présence d'autres infections opportunistes	247				
Oui		81	71,1	94	70,7
non		33	28,9	39	29,3
Taux de lymphocytes TCD4+ (cellules/mm³)					
≥ 50		45	38,1	60	45,1
< 50		73	61,9	73	54,9
Age (ans)	270				
Moyenne \pm Ecart type		$40,30 \pm 10,45$		$40,19 \pm 10,75$	
Extremes		[18-65]		[18-65]	
Hémoglobine (g/dl)	240				
Moyenne \pm Ecart type		$9,17 \pm 2,06$		$8,69 \pm 1,74$	
Extremes		[3-15]		[3-15]	
ALAT(U/l)	233				
Moyenne \pm Ecart type		$36,44 \pm 39,70$		$39,28 \pm 31,49$	

3-5-Evolution des délais de mise sous ARV chez les patients co-infectés TB/VIH de 2008 à 2019

Le délai de mise sous traitement ARV était variable en fonction de l'année d'inclusion (Figure 8). Le pourcentage de patients ayant commencé un traitement ARV durant les 4 premières semaines après le début du traitement antituberculeux a nettement augmenté à partir de l'année 2012.

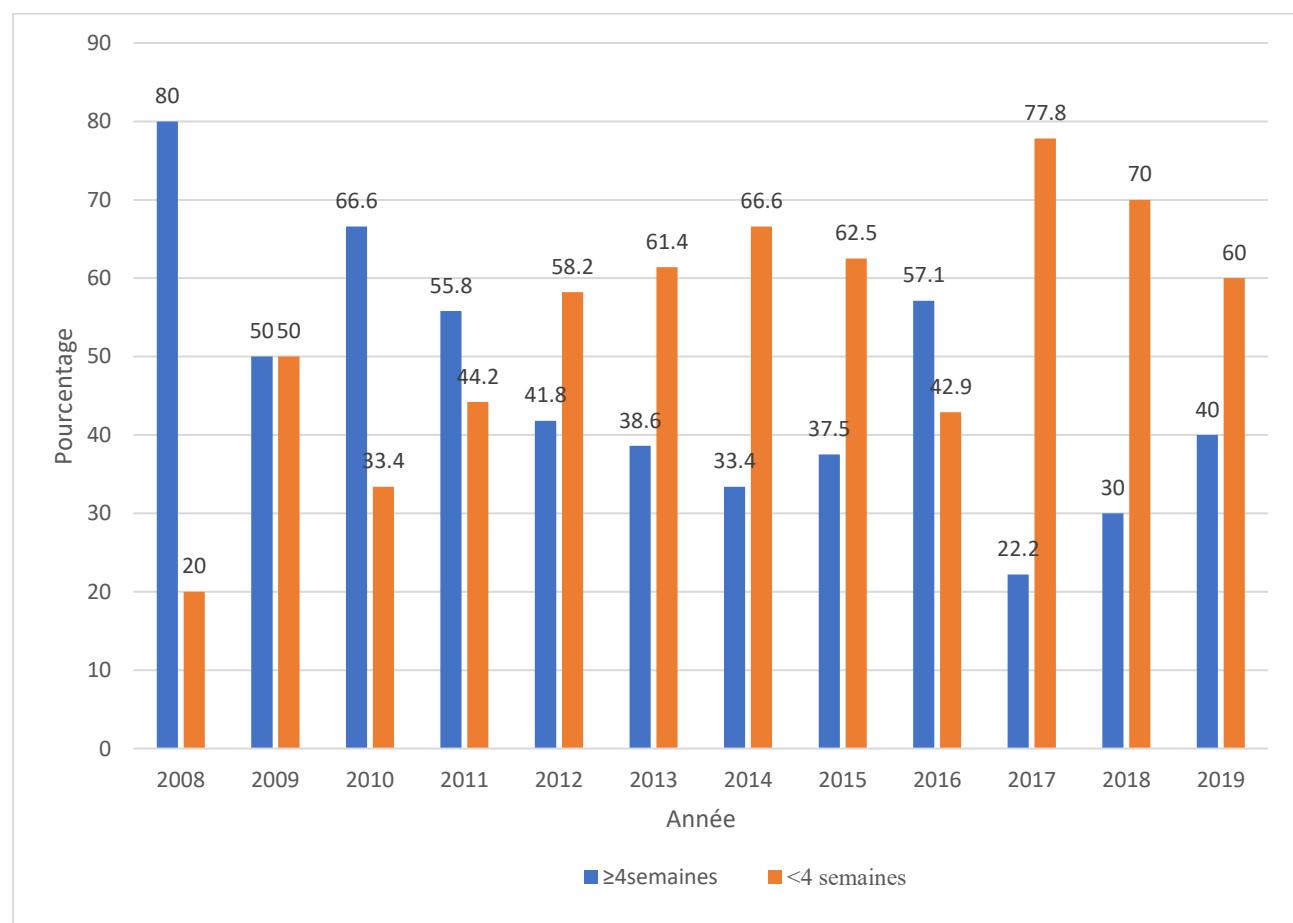


Figure 8 : Evolution des délais de mise sous traitement antirétroviral en fonction de l'année d'inclusion des patients co-infectés TB/VIH.

3-6-Analyse de survie

3-6-1-Survie globale

Entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 Juillet 2019, 85 patients (30,5%) sont décédés durant leur première année de suivi, 48 (17,2%) ont été perdus de vue et 35 (12,5%) ont été transférés dans une autre structure de prise en charge de l'infection à VIH. La durée de suivi était de 12 mois.

Le taux de mortalité était de 47,9 pour 100 personnes-année. La probabilité de survie globale était de 74,0% (Figure 9). Quarante-quatre pour cent (44%) des patients sont décédés (34/85) durant les deux premiers mois après le début de leur suivi.

L'étude des événements survenus durant la première année retrouve que 40 patients (15,4%, 40/259) ont été hospitalisés durant les 12 premiers mois de suivi et que le traitement ARV a été modifié chez 35 patients (13,5%, 35/259).

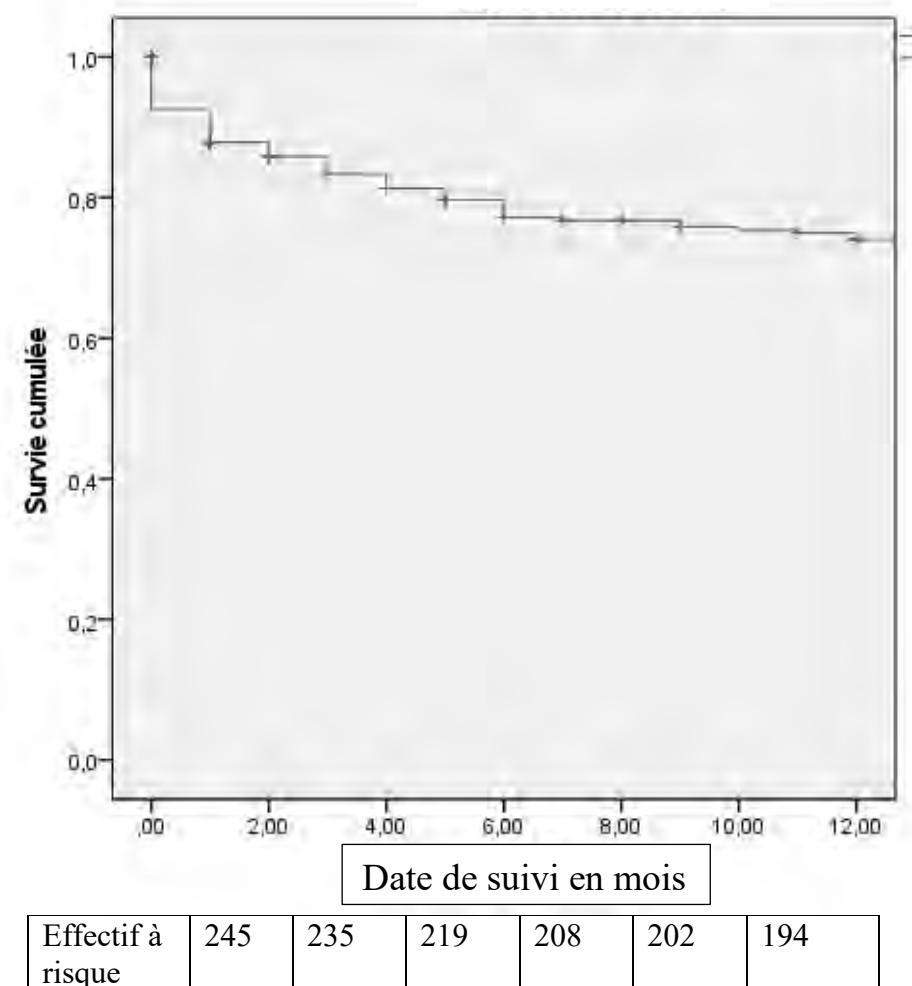


Figure 9: Courbe de survie de Kaplan-Meier de la cohorte de patients co-infectés TB/VIH.

3-6-2- Survie et délai de mise sous traitement antirétroviral

La probabilité de survie à un an était de 79% chez les patients ayant débuté le traitement ARV dans les 4 premières semaines après le début du traitement antituberculeux et de 71,0% chez ceux qui ont commencé au-delà de 4 semaines (Figure 10). Il n’existait pas de différence statistiquement significative entre ces deux probabilités de survie ($p=0,06$). Le taux de mortalité (44,7/100 personnes-année) dans le groupe mis sous ARV dans les 4 semaines était plus important que

celui de ceux traités après 4 semaines (52,1 pour 100 personnes-année) mais la différence observée était proche de la significativité ($p=0,06$).

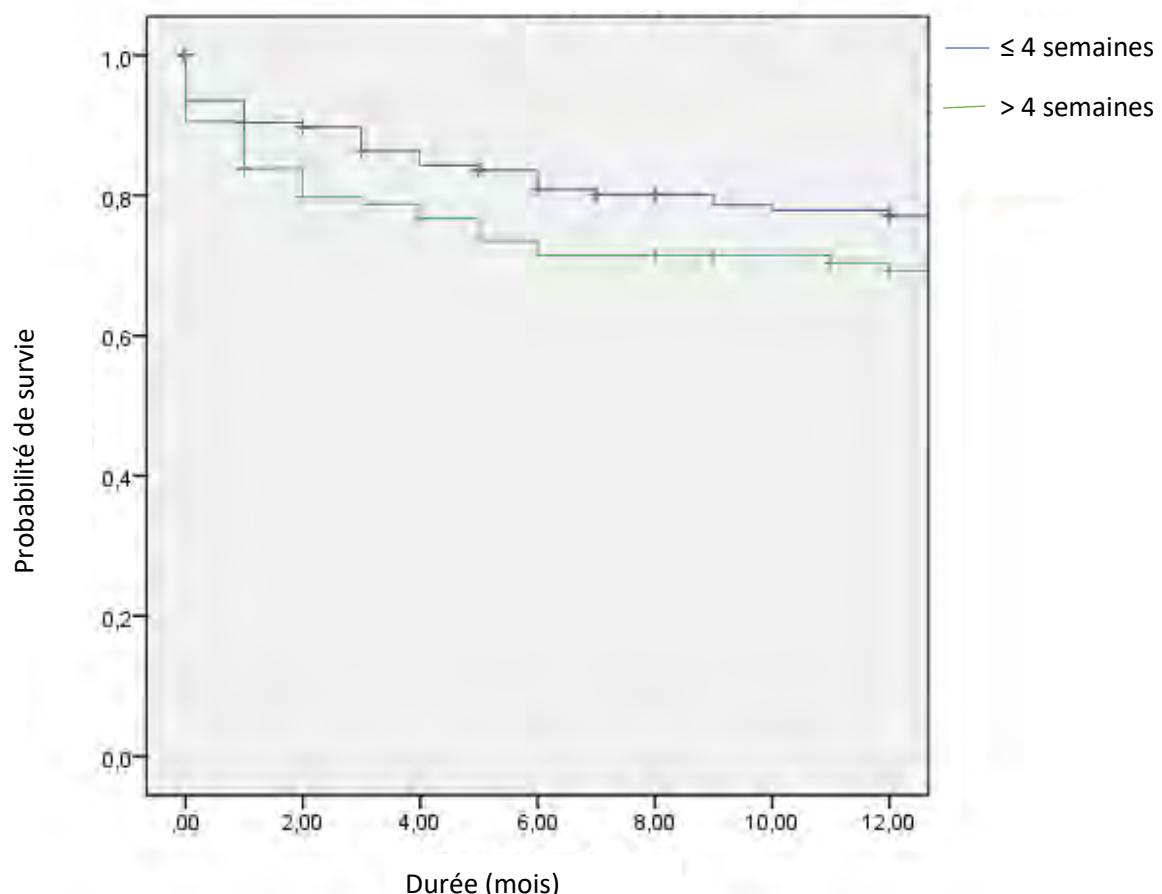


Figure 10 : Courbe de survie de Kaplan-Meier de la cohorte de patients co-infectés TB/VIH en fonction du délai de mise sous ARV.

3-7-Facteurs de risque associés à la mortalité des patients à un an

3-7-1-Analyse univariée

En analyse univariée, le risque de survenue de décès au cours de la première année de suivi des patients TB/VIH mis sous traitement ARV dans un délai de 4 semaines n'était pas différent de celui des malades chez qui le traitement a été instauré après 4 semaines (Tableau IX). Le risque de survenue de décès augmentait significativement avec une baisse du taux d'hémoglobine , de l'indice de masse corporelle, un stade avancé de la maladie et l'hospitalisation.

Tableau IX : Facteurs associés au risque de décès en analyse univariée. Etude de survie de mise sous ARV des patients co-infectés TB/VIH.

Variables	Effectif	Evénements (n, %)	HR(IC)	p-value
Délai de mise sous ARV				0,16
≤ 4 semaines	151	38(25,2)	1	
> 4 semaines	119	45 (37,8)	1,23(0,57-2,54)	
Sexe				0,18
Féminin	139	39 (28,1)	1	
Masculin	140	46 (32,9)	1,62(0,87-2,03)	
Forme de tuberculose				0,43
Pulmonaire isolée	120	37 (30,8)	1	
Extra-pulmonaire isolée	48	9 (18,8)	1,02(0,92-1,36)	
Multifocale	100	37(37,0)	1,80(0,86-2,75)	
Type de tuberculose				0,17
Nouveau cas	259	80 (13,5)	1	
Retraitement	10	3 (30,0)	1,63(0,74-2,93)	
Tuberculose confirmée				0,20
Oui	90	28 (31,1)	1	
Non	117	33 (28,2)	1,35(0,86-2,58)	
Stade clinique de VIH				0,04
3	82	21(25,6)	1	
4	197	64(32,5)	2,63(2,01-4,73)	
Présence d'autres infections opportunistes				0,07
Non	73	15 (20,5)	1	
Oui	180	62 (34,4)	1,88(1,64-3,03)	
Hospitalisation lors du diagnostic de la TB				0,003
Non	66	11(16,6)	1	
Oui	198	62(31,3)	2,17(1,18-4,05)	
Taux de lymphocytes TCD4+ (cellules/mm³)				0,06
≥ 50	108	37 (23,1)	1	
< 50	149	42(33,9)	1,54(0,60-3,57)	
Indice de masse corporelle (1kg/m²)	212		0,81(0,70-1,95)	0,02
Age (pour une année)	279		1,54(0,75-2,98)	0,07
Hémoglobine (pour 1 g/dl)	240		0,94(0,77-1,28)	0,03
ALAT*** (pour 1 UI/l)	233		1,86(0,97-2,03)	0,07

3-7-2-Analyse multivariée

Nous n'avons pas observé de différence de risque de décès entre les patients mis sous ARV dans un délai 4 semaines et ceux traités après 4 semaines. (Tableau X). L'hospitalisation, l'IMC étaient les facteurs associés au risque de décès. Le risque de décès était plus élevé chez les patients hospitalisés au moment du diagnostic de la TB en comparaison avec ceux qui étaient suivis en ambulatoire. Le risque de décès diminuait avec l'augmentation de l'IMC.

Tableau X : Facteurs associés au risque de décès en analyse multivariée. Étude de survie dans la première année de mise sous ARV des patients co-infectés TB/VIH

Variables	Modèle initial			Modèle final		
	HR	IC95%	p-value	HR	IC95%	p-value
Délai de mise sous traitement ARV						
≤ 4 semaines	1		0,78	1		0,81
> 4 semaines	1,49	0,62-2,77		1,23	0,57-2,54	
Sexe						
Féminin	1		0,07	1		0,62
Masculin	1,99	0,77-5,97		1,68	0,87-4,03	
Type de tuberculose						
Nouveau cas	1		0,08	1		0,1
Retraitement	1,58	0,64-6,25		1,63	0,74-2,93	
Tuberculose confirmée						
Oui	1		0,9			
Non	1,48	1,05-3,24				
Stade clinique de l'infection à VIH						
3	1			1		0,25
4	1,88	0,72-3,94		1,6	1,34-4,73	
Hospitalisation lors du diagnostic de la TB						
Non	1		0,04	1		0,03
Oui	3,22	1,08-9,85		2,17	1,18-4,05	
Présence d'autres infection opportunistes						
Non	1		0,69			
Oui	1,75	1,05-5,43				
Taux de lymphocytes T CD4+ (cellules/mm³)						
≥ 50	1		0,47	1		0,41
< 50	1,88	1,65-4,95		1,74	0,60-3,57	
Age (pour une année)	1,09	0,96-1,11	0,29	1,04	0,96-1,15	0,36
IMC (1kg /m²)	0,77	0,62-0,97	0,02	0,81	0,70-0,95	0,04
Hémoglobine (g/dl)	1,2	0,83-1,37	0,76	1,04	0,77-1,28	0,97
ALAT** (pour 1 UI/l)	1,85	0,92-2,06	0,8	1,01	0,87-1,53	0,09

4-Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact du délai de mise sous ARV sur la mortalité des patients co-infectés TB/VIH suivis dans au service des maladies infectieuses et tropicales du CHNU de Fann à Dakar. Nous avons colligé 279 patients durant notre période d'étude. Nous avons retrouvé qu'il n'y avait pas d'association entre le délai de mise sous ARV (4 semaines versus > 4 semaines) et la survie des patients co-infectés TB/VIH. La baisse de l'indice de masse corporelle et l'hospitalisation au moment du diagnostic de la TB étaient les principaux facteurs de risque de décès.

La proportion des patients co-infectés TB/VIH mis sous ARV dans les 4 semaines suite à l'introduction du traitement antituberculeux a connu une hausse progressive durant les années 2008 à 2019. Elle est ainsi passée de 20% en 2008 à 56% en 2012 et 60% en 2019. On note cependant une nette ascendance de l'introduction précoce du traitement antirétroviral à partir des années 2012. Ceci témoigne du respect des recommandations des programmes de lutte contre la TB et l'infection à VIH donnant suite aux études CAMELIA, global STRIDE et SAPIT ayant mis une emphase sur les bénéfices d'une introduction du traitement antirétroviral dans les délais les plus brefs, à savoir deux semaines chez les patients fortement immunodéprimés. Ces recommandations sont corroborées par de nombreuses études effectuées par la suite [28,29,30]. Néanmoins, ces proportions devaient être revues à la hausse, car les patients admis en centre hospitalier sont le plus souvent ceux fortement immunodéprimés. Toutefois, plusieurs raisons pourraient expliquer le retard d'instauration du traitement ARV notamment le traitement d'autres infections opportunistes intercurrentes, la survenue de toxicité due aux médicaments antituberculeux, l'aggravation du tableau clinique, l'adhérence du patient au statut de séropositif au VIH. Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement signification entre concernant le délai de mise sous antirétroviral.

La co-infection TB/VIH est reconnue comme vecteur d'une importante mortalité. Le taux de mortalité retrouvé dans notre cohorte était très élevé, de 47,9 pour 100 personnes-année avec une probabilité de survie évaluée à 74%. Ces résultats sont bien plus importants que ceux signalés dans les études de cohorte. Des travaux réalisés en Asie [40] et au Brésil [41] ont rapporté respectivement un taux de mortalité de 21,5 pour 100 personnes-année et de 6 pour 100 personnes-année chez des patients co-infectés TB/VIH sous ARV. Ceci malgré des caractéristiques similaires des différentes cohorte, la durée de suivi de notre cohorte pourrait justifier cet état de chose. Il est reconnu qu'une exposition plus importante à la thérapie antirétrovirale était un facteur protecteur. Conformément aux données de la littérature [36, 42, 43], la majorité (63,5%) des patients sont décédés précocement durant les 6 premiers mois de suivi.

Les probabilités de survie étaient comparables entre le groupe de patients traités dans les 4 semaines (79%) et celui au sein duquel les patients étaient mis sous ARV après 4 semaines (71,4%). Il n'existait pas d'association entre le délai de mise sous ARV et le risque de décès (HR= 1,23 ; IC95% : 0,57 - 2,54). Ce résultat pourrait être expliqué par la faible puissance statistique de notre étude en rapport avec la taille de l'échantillon. Néanmoins, certaines études de cohorte n'ont également pas retrouvé de différence de risque de décès entre les groupes de traitement et ceci malgré une taille d'échantillon plus importante que la nôtre. Des études de cohorte menées respectivement dans 18 sites de la région Asie-Pacifique et en Chine [43,44] n'ont pas observé de différence de survie entre les patients traités dans un délai \leq 14 jours, entre 14-28 jours ;31-60 jours.

De nombreuses études, qu'il s'agisse d'essais cliniques ou même des études de cohorte ont clairement démontré l'existence d'un lien entre le taux de lymphocytes CD4 et la mortalité. Celui-ci était plus important chez les patients avec un taux lymphocytes T CD4+ très bas [36 ,34 ,45]. Nous avons ainsi pu constater une mortalité plus importante chez les patients avec un taux de

lymphocytes T CD4+ < 50/mm³ mais il ne représentait pas un facteur de risque après analyse univariée (HR= 1,74 ; IC 95% : 0,60 - 3,57).

L'identification des facteurs de risque de décès au cours de la co-infection TB/VIH a été le sujet de nombreux travaux scientifiques. Dans notre population d'étude, le risque de décès semble être plus élevé chez les hommes (32,9%) que chez les femmes (28,1%) (HR= 1,68 ; IC 95% : 0,87 - 4,03) sans différence statistiquement significative. Cette tendance retrouvée dans notre analyse a déjà été retrouvée par d'autres auteurs [46, 13]. Le retard de la prise en charge des hommes qui arrivent à un stade plus avancé de l'infection à VIH par rapport aux femmes est une des explications retrouvées dans la littérature. De plus, les femmes à travers la prévention de la transmission mère-enfant ont plus d'opportunités de dépistage. La mortalité était 2 fois plus importante pour les patients présentant un stade clinique OMS 4 dans notre population en analyse univariée mais n'est pas statistiquement significative après ajustement (HR : 1,6 (1,34-4,73)). Cette une information qui se justifie car l'indication d'une hospitalisation se fait devant un tableau clinique plus sévère d'où le risque de mortalité plus important. Ceci est confirmé par d'autres auteurs [38, 39, 41], retrouvant une mortalité plus importante chez les patients admis en hospitalisation.

L'existence d'un lien d'association entre les caractéristiques de la TB (forme, type et confirmation du diagnostic) et le risque de décès a été rapporté par de nombreuses études. La présence d'une tuberculose multifocale a été identifiée comme un facteur de mauvais pronostic. En effet, Mehretu en Ethiopie [32] a constaté que les patients présentant une TB disséminée avaient trois fois plus de risque de décéder que les malades atteints de TB pulmonaire isolée (HR= 3,55 ; IC 95% : 1,78 - 5,65). Dans notre étude, le risque de décès semble plus élevé chez ceux présentant une atteinte multifocale (HR= 1,80 ; IC 95% : 0,86 - 2,75) en comparaison aux patients ayant une atteinte pulmonaire isolée mais la différence

était non significative. D'autres auteurs ont trouvé que le risque de décès était moins important en cas de TB extra-pulmonaire ($HR= 0,3$; IC95% : 0,1 - 0,7) ou en cas de TB extra-pulmonaire associée à une TB pulmonaire ($HR= 0,3$; IC95% : 0,1 - 0,6) en comparaison à la TB pulmonaire [47].

D'après nos analyses, le risque de décès semble 2 fois plus élevé en cas de retraitement en analyse univariée mais après ajustement la différence s'était avérée non statistiquement significative ($HR= 1,63$; IC95% : 0,74 - 2,93). En effet, la récidive de la maladie a été rapportée comme étant un facteur de risque de décès [12]. Cette augmentation du risque de décès est en rapport avec la possibilité d'émergence de résistance aux antituberculeux en cas de récidive.

Le lien entre les résultats de la bacilloscopie et le risque de décès a été mis en évidence par plusieurs auteurs. Il a été démontré qu'une TB à frottis négatif était associée à un accroissement du risque de décès [11, 48]. C'est une situation le plus souvent observée en cas d'immunodépression sévère. Cependant, d'autres auteurs identifient la présence d'une bacilloscopie négative comme un facteur protecteur [47, 11]. Dans notre échantillon, l'association entre le risque de décès et la confirmation de la TB était statistiquement non significative même si le risque de décès semble plus important lorsque la TB était non confirmée ($HR= 1,48$; IC 95% : 1,05–3,24). En résumé, nous remarquons que nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature même s'ils sont non significatifs. Cela pourrait être dû à la faible puissance statistique de notre étude mais également à la forte prévalence des données manquantes, notamment pour la confirmation de la TB.

Dans notre population d'étude, l'hospitalisation s'est avérée être un facteur de risque de décès chez nos patients. Les patients hospitalisés au moment du diagnostic avaient environ 2 fois plus de risque de décéder que ceux suivis en ambulatoire ($HR= 2,17$; IC 95% : 1,18 – 4,05). Ce résultat n'est pas surprenant

puisque l'indication d'une hospitalisation suppose un tableau clinique plus sévère. Le même constat a été rapporté par d'autres auteurs [49, 47].

Nous avons retrouvé une augmentation du risque de décès avec la baisse de l'IMC (HR= 0,81 ; IC95% : 0,70 - 0,95). De nombreux travaux ont montré que la dénutrition est un facteur de mauvais pronostic [39, 40, 50]. Au cours de l'infection à VIH, la dénutrition est souvent secondaire aux infections digestives opportunistes telles que les candidoses oro-pharyngées, les diarrhées infectieuses.... En plus du traitement des infections opportunistes, elle nécessite d'être prise en charge afin d'améliorer le pronostic des patients.

Sur le plan biologique, il est reconnu que l'anémie est un facteur de risque de décès au cours de l'infection à VIH. Dans notre contexte, elle est souvent multifactorielle d'origine parentielle, infectieuse, médicamenteuse. En analyse univariée, l'augmentation du taux d'hémoglobine d'un gramme par décilitre était associée à une diminution du risque de décès (HR= 0,94 ; IC95% : 0,77 - 1,28). Après ajustement, cette association s'est révélée être non significative. Des résultats similaires aux nôtres ont été observés par Camara et al qui retrouvait que l'augmentation d'une unité d'hémoglobine/dl préservait du risque de décès [36]. D'autres auteurs observent que le risque de décès est plus important chez les malades présentant des taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl d'hémoglobine (HR= 2,4 ; IC95% : 1,0 - 5,7) [51,52].

5-Limites de l'étude

Ce travail présente certaines limites. La taille de l'échantillon étant relativement faible, elle a eu pour conséquence une puissance insuffisante pour la mesure des facteurs associés au risque de décès.

Dans les registres que nous avons consulté pour le recueil des données, le pourcentage de données manquantes était élevé. Etant donné que les analyses sont effectuées sur les données disponibles, cela a influencé la mesure des associations déjà biaisée par la faible taille d'échantillon.

La non-confirmation du diagnostic de TB chez tous les patients a pu être responsable de biais de sélection si certains ne présentaient pas en réalité de TB. Nous pensons que l'impact de biais a été limité par le fait que cette étude se soit déroulée dans une structure de référence nationale et que le diagnostic de TB a été posé par des spécialistes en maladies infectieuses.

Le pourcentage des patients perdus de vus (17,2%) soit 48 patients était non négligeable. L'absence d'information sur le devenir de ces patients a pu introduire un biais d'information. Si certains d'entre eux sont décédés, cela a comme conséquence une sous-estimation du taux de mortalité mais également il a pu influencer la différence de mortalité entre nos deux groupes de comparaison.

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Conclusion et recommandations :

La recherche que nous avons menée consistait en comparaison de la survie à un an des patients co-infectés TB/VIH suivis dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHNU selon les délais de mise sous traitement ARV et l'identification des facteurs associés au décès de ces patients. Nous avons retrouvé un taux de mortalité élevé de 47,9 pour 100 personnes-année avec une probabilité de survie de 74% à un an au. Le risque de décès ne dépendait pas du délai de mise sous ARV. L'hospitalisation au diagnostic de tuberculose, un état de dénutrition étaient les facteurs associés au décès de ces patients. La faible taille de notre cohorte et l'importance des données manquantes sont les principales limites rencontrées durant la réalisation de notre travail de recherche.

Afin d'améliorer le pronostic des patients, il convient de renforcer le dépistage précoce de l'infection à VIH avant la survenue des infections opportunistes et d'améliorer l'état nutritionnel des patients.

Au terme de ce travail, nous formulons les recommandations suivantes :

- instaurer une base de données consacrée à la cohorte des patients co-infectés TB/VIH ;
- de compléter notre étude en incluant tous les patients décédés avant la mise sous ARV en prenant comme date d'origine le début du traitement antituberculeux ;
- Effectuer une étude de survie sur une période supérieure à un an, étant entendu que l'exposition au traitement antirétroviral est un facteur associé à la survie des malades TB/VIH
- mener au niveau national une étude prospective sur la co-infection TB/VIH sous la houlette du PNT et du CNLS.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1-Organisation mondiale de la santé : Rapport sur la tuberculose dans le monde en 2019.

[Consulté le 20/07/2020]. URL :
https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019ExecutiveSummary_fr.pdf

2-Rapport 2018 du comité national de lutte contre le sida du Sénégal

[Consulté le 15/06/2020] URL:
<https://www.cnls.senegal.org/bibliotheque/rapports/>

3-Organisation mondiale de la santé. Programme VIH/SIDA. Traitement antirétroviral de l'adulte et de l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel. Version 2006. Consulté le 28/06/2020. URL :https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines_fr.pdf?ua=1

4- Organisation mondiale de la santé. Programme VIH/SIDA. Traitement antirétroviral de l'adulte et de l'adolescent : Mise à jour 2010.

Consulté le 28/06/2020. URL :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44537/9789242599763_fre.pdf?sequence=1

5- Luetkemeyer AF, Kendall MA, Nyirenda M, et al.

Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A5221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;65(4):423-428.

6- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al.

Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy.

N Engl J Med. 2010; 362:697–706.

7-Havlir DV, Kendall MA, Ive P et al.

Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis.

N Engl J Med 2011; 365:1482-1491.

8- Borand L, Pheng P, Saman M et al.

Co-infection tuberculose et VIH : Coordination d'un essai clinique randomisé par l'Institut Pasteur du Cambodge.

Med sci 2013 ; 29 : 908-11.

9- Kogieleum Naidoo, Nonhlanhla Yende-Zuma, Nesri Padayatchi et al.

The Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome After Antiretroviral Therapy Initiation in Patients with tuberculosis: findings from the SAPiT Trial.

Ann Intern Med. 2012;157:313-324.

10-RO. Da Silva Escada, L.Velasque, S. R. Ribeiro

Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death.

BMC Infect Dis. 2017; 17: 373-8.

11-Waitt CJ, Squire SB.

Une revue systématique des facteurs de risque de décès chez les adultes pendant et après le traitement de la tuberculose.

Int J Tuberc Lung Dis. 2011 ; 15(7) :871–885.

12- Field N, Lim MS, Murray J, Dowdeswell RJ, Glynn JR, Sonnenberg P.
Timing, rates, and causes of death in a large South African tuberculosis programme.

BMC Infect Dis. 2014 ;14: 3858.

13- Deribe K, Yami A, Deribew A et al.

Predictors of Mortality among Tuberculosis/HIV-Coinfected Persons in Southwest Ethiopia: A Case-Control Study.

J Int Assoc Provid AIDS Care. 2015; 14 (3):269-73.

14-Aml Harouna, M. Doutchi, O. Amadou et al.

Facteurs prédictifs de décès au cours de la TB pulmonaire chez les PvVIH au CNHU Fann de Dakar. European Scientific Journal December 2018 edition Vol.14, No.36 ISSN: 1857 – 7881

15-Rapport 2018 du Programme national de lutte contre la tuberculose au Sénégal.

consulté le 30/06/2020. URL: <http://www.pntseneegal.com/wp-content/uploads/2019/08/RAPPORT-ANNUEL-PNT-2018.pdf>

16- Fortes Déguénonvo L, Manga NM, Diop SA et al.

Profil actuel des patients infectés par le VIH hospitalisés à Dakar (Sénégal). Bull Soc Pathol Exot. 2011; 104(5):366-70.

17- Manga NM, Diop SA, Ndour CT et al. Dépistage tardif de l'infection à VIH à la clinique des maladies infectieuses de Fann, Dakar : circonstances de diagnostic, itinéraire thérapeutique des patients et facteurs déterminants.

Med Mal Infect. 2009; 39(2):95-100

18-Charbonnier F, Janssens JP, Calmy A.

Co-infection tuberculeuse et VIH : enjeux thérapeutiques.

Rev Med Suisse 2011;7 : 2295-2300.

19-Kouassia B., N'Goma A., Horoa K. et al.

Corrélations des manifestations de la tuberculose pulmonaire avec le degré d'immunodépression au VIH.

Rev Mal Respir (2013) ; 30 : 549-554.

20-Jabri H., Lakhdar N., El Khattabi et al.

Les moyens diagnostiques de la tuberculose.

Rev Pneumol Clin 2016 ; 72 : 320-25.

21-Slim-Saidi L., Mehiri-Zeghal E., Ghariani A. et al.

Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose.

Rev Pneumol Clin 2015 ; 71 : 110-21.

22-Ben Amar J, Dhahri B, Aouina H et al.

Traitement de la tuberculose

Rev Pneumol clin 2015 ; 71 : 122-29.

23-World Health Organization 2019. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. July2019. HIV treatment. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>

24-Padyana M, Bhat RV, Dinesha M et al.

HIV-Tuberculosis: A Study of Chest X-Ray Patterns in Relation to CD4 Count.

North Am J Med Sci 2012;4:221-5.

25-Chawangwa M, Qiao W, Mbatshi D.

Clinical and Virological Outcomes of TB/HIV Coinfected Patients Treated With Dolutegravir-Based HIV Antiretroviral Regimens: Programmatic Experience From Botswana.

J Acquir Immune Defic Syndrome 2019;82(2):111-115.

26- Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N et al.

Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial.

Clin Infect Dis 2020;70(4):549-556.

27-Havlir DV., Barnes PF.

Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection.

N. Engl. J. Med. 1999; 340: 367-73.

28-Torok ME, Yen NT, Chau TT et al.

Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis.

Clin Infect Dis 2011; 52:1374-83.

29-Jasmer R., Nahid P., Hopewell P.

Latent tuberculosis infection.

N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1860-6.

30-Gordin FM., Cohn DL., Matts JP. et al.

Hepatotoxicity of rifampin and pyrazinamide in the treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons: is it than in the HIV-uninfected persons?

Clin Infect Dis. 2004;39(4):561-5.

31- B. Lacarelle.

Interactions médicamenteuses impliquant les principaux inhibiteurs de la protéase du VIH.

La Lettre du Pharmacologue - vol. 21 - n° 3 - juillet-août-septembre 2007.

32-Karmakar S, Sharma SK, Vashishtha R et al.

Clinical characteristics of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in North Indian population of HIV/AIDS patients receiving HAART.

Clin Dev Immunol 2011 2011:239021. doi: 10.1155/2011/239021. Epub 2010 Dec 1. PMID: 21197457; PMCID: PMC3003953..

33- Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al.

Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance.

Clin Infect Dis 2009; 48:667-76.

34- Chelkeba L, Fekadu G, Tesfaye G et al.

Effects of time of initiation of antiretroviral therapy in the treatment of patients with HIV/TB co-infection: A systemic review and meta-analysis.

Ann. Med 2020;55: 148–158.

35-Mehretu B, Kalayta G, Hailemariam L.

Treatment outcome of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infected patients in public hospitals of eastern and southern zone of Tigray region, Ethiopia.

Braz J Infect Dis 2015;19(1):47-51.

36-Camara A, Sow MS, Touré A, et al.

L'issue du traitement, la survie et ses facteurs de risque chez les nouveaux tuberculeux co-infectés par le VIH pendant l'épidémie d'Ebola à Conakry.

Rev Épidémiol Santé Publique November 2017 ;65(6) :419-26.

37-Konate I, Kabore M, Cissoko Y et al.

Facteurs de risque de mortalité des patients infectés par le VIH, hospitalisés et traités pour une tuberculose au Centre hospitalier du point G, Mali.

Health Sci Dis 2019;20 (1):1-8.

38-Yong-Jia Ji, Pei-Pei Liang , Jia-Yin Shen et al.

Risk factors affecting the mortality of HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis in the ART era: a retrospective cohort study in China.

Infect Dis Poverty 2018;7(1):25.

39-Adambounou TAS, Gbadamassi AG, Efalou P. et al.

Facteurs associés au décès des patients co-infectés tuberculose/VIH au Togo.

Rev des Mal Respir Actual 2020 ;12(1) :164-165.

40-A Jiamsakul ,E Yunihastuti,K Van Nguyen et al.

Mortality following diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients in Asia

HIV Med 2018; 19(8): e70-e71. DOI: 10.1111/hiv.12621

41- Stijnberg D, Commiesie 2 E, Marín D et al.

Factors associated with mortality in persons co-infected with tuberculosis and HIV in Suriname: a retrospective cohort study.

Rev Panam Salud Publica 2019;43: 103-106.

42- Schutz C, Barr D , Bruno B.

Clinical, microbiologic, and immunologic determinants of mortality in hospitalized patients with HIV-associated tuberculosis: A prospective cohort study.

Plos med 2019;16: 1-30. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002840

43- S H Han , J Zhou, M P Lee et al.

Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: results from the TREAT Asia HIV Observational Database.

HIV Med. 2014 Feb;15(2):77-85.

44-Chin-Hui Yang, Kuan-Jung Chen, Jih-Jin Tsai et al.

The impact of HAART initiation timing on HIV-TB co-infected patients, a retrospective cohort study.

BMC Infect Dis 2014;14:304. doi: 10.1186/1471-2334-14-304.

45- Yong-Jia Ji , Pei-Pei Liang , Jia-Yin Shen

Risk factors affecting the mortality of HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis in the cART era: a retrospective cohort study in China.

Infect Dis Poverty 2018 Mar 24; 7(1):25. doi: 10.1186/s40249-018-0405-8.

46-Worodria W, Massinga-Loembe M, Mazakpwe D et al.

Incidence and predictors of mortality and the effect of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in a cohort of TB/HIV patients commencing antiretroviral therapy.

J Acquir Immune Defic Syndr. 2011; 58(1):32-7.

47- Kendon MA, Knight S, Ross A, Giddy J.

Timing of antiretroviral therapy initiation in adults with HIV-associated tuberculosis: outcomes of therapy in an urban hospital in KwaZulu-Natal.

S Afr Med J. 2012; 102(12):931-5.

48-Mabunda TE, Ramalivhana NJ, Dambisya YM.

Mortality associated with tuberculosis/HIV co-infection among patients on TB treatment in the Limpopo province, South Africa.

Afr Health Sci. 2014; 14(4):849-54.

49-Rodrigo Otavio da Silva Escada, Luciane Velasque, Sayonara Rocha Ribeiro

Mortality in patients with HIV-1 and tuberculosis co-infection in Rio de Janeiro, Brazil - associated factors and causes of death.

BMC Infect Dis. 2017; 17: 373-8.

50-Kogieleum Naidoo, Nonhlanhla Yende-Zuma and Stanton Augustine

A retrospective cohort study of body mass index and survival in HIV infected patients with and without TB co-infection.

Infect Dis of Poverty 2018; 7:35-9 <https://doi.org/10.1186/s40249-018-0418-3>.

51-Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E et al.

Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis.

N Engl J Med. 2011; 365(16):1471-8.

52- Mfinanga SG, Kirenga BJ, Chanda DM, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G, et al.

Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial.

Lancet Infect Dis. 2014 ; 14(7):563-71.

ANNEXES

Survie à un an des patients co-infectés TB/VIH sous ARV suivis au service des maladies infectieuses et Tropicales de Fann à Dakar au Sénégal de 2008 à 2018.

Date de remplissage : _____ / _____ / _____

1-Caractéristiques socio-démographiques

- **Age :** |__|__|__|
- **Date de naissance :** |__|__|_ / |__|__|_ / |__|__|_ |__|_
- **Sexe :** Masculin Féminin
- **Statut Matrimonial :** Célibataire Marié (e) Divorcé (e) Veuf (ve) Non précisé
- **Profession :**
 - Emploi formel
 - Emploi informel
 - Etudiant
 - Femme au foyer
 - Retraité
 - Chômage/Sans emploi
 - Non précisé

2-Tuberculose

- Date diagnostic tuberculose : |__|__|__| / |__|__|__| / |__|__|__| / |__|__|__| Non précisé

- Hospitalisation au moment du diagnostic TB Oui Non

Si oui, préciser le numéro de dossier hospitalisation SMIT: |__|__|__| / |__|__|__|

- Type de tuberculose : Nouveau cas Retraitement (rechute ou récidive) Non précisé

si retraitement Date premier épisode |__| / |__| / |__| / |__| / |__| / |__|

- Forme de la tuberculose :

Pulmonaire Extra-pulmonaire Disséminée (pulmonaire + extra-pulmonaire)

Non précisé

- Localisation de la tuberculose :

Pulmonaire Pleurale Ganglionnaire Ostéo-articulaire
 Neurologique Péritonéale Vertébrale Urinaire
 Autre à préciser -----

- TB confirmé

Si confirmé cocher la ou les examens positifs : BAAR Gen-expert Culture Non précisé

- Résistance aux antituberculeux

si oui, préciser molécules : Rifampicine Isoniazide Ethambutol Pyrazinamide
 Streptomycine

- Hospitalisation (durant 1^{ère} année suivie) : Oui

si oui, préciser nombre d'hospitalisation : -----

Première hospitalisation : Raison ou diagnostic : -----

Date : ____ / ____ / ____

Seconde hospitalisation : Raison ou diagnostic: -----

Date : ____ / ____ / ____

Troisième hospitalisation : Raison ou diagnostic: -----

Date : ____ / ____ / ____

- **Date début traitement TB** : ____ / ____ / ____

- **Date fin de traitement TB** ____ / ____ / ____

- **Régime de traitement TB** : RHZE/RH RHZES/RHZE autre à préciser -----

- **Interruption du traitement TB avant la fin** : Oui Non

Date arrêt : ____ / ____ / ____

Molécules interrompues R H Z E S

Si oui préciser Raisons effets secondaires volontaire

Autres à préciser -----

- **Changement de traitement TB** : Oui Non

si oui préciser le nombre de changement

Premier changement : Raison -----

Nouveau régime (Molécules) : R H Z E S

Date : ____ / ____ / ____

Second changement : Raison -----

Nouveau régime (Molécules): R H Z E S

Date : ____ / ____ / ____

3-Etat clinique à J0

- **Etat clinique :**

Poids : ----- Taille : ----- Capacité fonctionnelle -----

Stade VIH : Stade 2 Stade 3 Stade 4

Autres infections opportunistes en dehors TB : oui non

Si oui, préciser nombre IO -----

Pathologies : Candidose buccale ou œsophagienne Toxoplasmose diarrhée infectieuses

Autres
.....
.....
.....

4-Traitement antirétroviral:

-Date de la mise sous ARV : | | | / | | | / | | | | | |

1st régime prescrit :

3TC ou FTC + AZT + NVP 3TC ou FTC + AZT + EFV

3TC ou FTC + TDF + NVP 3TC ou FTC + TDF + EFV

Autre: Préciser:

- Le patient a-t-il changé de traitement ARV durant la 1^{ère} année du suivi ? Oui Non

Si oui, préciser le nombre de changement -----

Premier changement: Raison: -----

Nouveau régime débuté:-----

Date : | | | / | | | / | | | | | |

Second changement: Raison: -----

Nouveau régime débuté:-----

Date : | | | / | | | / | | | | | |

Troisième changement: Raison: -----

Nouveau régime débuté:-----

Date : | | | / | | | / | | | | | |

Dernier régime (plus récent) :

Abbréviations : 3TC: lamivudine; FTC: emtricitabine; AZT: zidovudine; TDF: tenofovir; ABC: Abacavir; D4T: stavudine; NVP: nevirapine; EFV: efavirenz; LPV/r: lopinavir

5-Bilan biologique et immunologique à l'initiation ARV (J0)

- Type VIH : VIH-1 VIH-2 VIH-1&2

- NFS
 - Taux hémoglobineg/dl
 - Taux de globules blancs :/mm³
 - Taux de plaquettes...../mm³

Date ____ / ____ / ____ Créatinine mg/l

Date ____ / ____ / ____ Transaminases ASAT..... UI/I ; ALAT..... UI/I

6-Evolution biologique et immuno-virologique (première année) *

7-Co-infection hépatite B et C				
Hépatite B	dépistage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Non précisé
Si oui, Ag HBs <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> Négatif				
Hépatite C	dépistage	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> Non précisé
Si oui, sérologie <input type="checkbox"/> positif <input type="checkbox"/> Négatif				
8-Devenir des patients				
<input type="checkbox"/> Décès	Date	____ / ____ / ____		
Cause ou circonstance de décès		<input type="checkbox"/> connue	<input type="checkbox"/> inconnue	
Si connue, préciser la cause				
.....				
<input type="checkbox"/> Perdu de vue	Date dernier contact	____ / ____ / ____		
<input type="checkbox"/> Transféré	Date transfert	____ / ____ / ____		
préciser la structure de transfert.....				
<input type="checkbox"/> toujours suivi	date dernière consultation	____ / ____ / ____		

**SURVIE A UN AN DES PATIENTS CO-INFECTES TUBERCULOSE/VIH SOUS TRAITEMENT
ANTIRETROVIRAL SUIVIS AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL UNIVERSITAIRE DE FANN A DAKAR,
AU SENEGAL de 2008 à 2019**

Introduction : La co-infection tuberculose et Virus de l'immunodéficience humaine (TB/VIH) constitue un problème majeur de santé publique dans le monde. Le VIH et la tuberculose (TB), qui accélèrent mutuellement leur progression, forment une association meurtrière avec la tuberculose comme principale cause de décès chez les personnes vivant avec le VIH. Les recommandations sénégalaises de prise en charge des patients co-infectés par le VIH et la tuberculose (TB) incluent depuis 2010 l'introduction du traitement antirétroviral (ARV) dans les 2 à 4 semaines après le début des antituberculeux. L'impact de l'instauration précoce des ARV sur la survie des patients co-infectés TB/VIH reste cependant controversé dans certaines situations. La présente étude avait pour objectif de comparer la survie à un an des patients co-infectés TB/VIH mis sous ARV dans les 4 semaines après l'initiation du traitement antituberculeux à celle des patients traités après 4 semaines et d'identifier les facteurs de risque de décès.

Méthodologie : Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective ayant inclus tous les patients co-infectés TB/VIH traités pour la TB et mis sous ARV au centre hospitalier universitaire de Fann à Dakar au Sénégal entre 2008 et Juillet 2019. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et le test de Logrank a été utilisé pour comparer la survie des patients en fonction du délai de mise sous ARV (\leq 4 semaines versus $>$ 4 semaines). Un modèle à risques proportionnels a été utilisé pour rechercher les facteurs à l'inclusion associés à la survenue de décès au cours de la première année de suivi.

Résultats : Au total, 279 patients ont été inclus dont 145 mis sous ARV dans un délai \leq 4 semaines. Le taux moyen de lymphocytes T CD4+ était 95,16 [1 - 495] /mm³. Quatre-vingt-cinq patients sont décédés au cours de la première année de suivi (30,5%). Le taux de mortalité était de 44,7 pour 100 personnes-année dans le groupe \leq 4 semaines et 52,1 pour 100 personnes-année dans le groupe $>$ 4 semaines (hazard ratio [HR] =1,23 ; IC 95% : 0,57 - 2,54). L'indice de masse corporel (HR= 0,81 ; IC95% : 0,70-0,95) et l'hospitalisation (HR = 2,17 ; IC95% :1,18-4,05) étaient les facteurs associés au décès.

Conclusion : Dans cette population d'étude, la mortalité durant la première année de traitement ARV était très élevée, mais il n'existe pas de lien avec le délai de mise sous ARV.

Mots clés : co-infection TB/VIH, mortalité, Sénégal

Auteur : NDONG ESSOMBA, essomba_mi@yahoo.fr FMPO/UCAD 2020