

REPUBLICQUE DE COTE D'IVOIRE
Union - Discipline - Travail

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR,
DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION
TECHNOLOGIQUE



U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année : 1997-1998

N° 2070

THESE

Pour l'obtention du

DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

**ECHEC DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX
DANS LE CADRE DE LA DOUBLE INFECTION
TUBERCULOSE-VIH A ABIDJAN CHEZ LES
MALADES PRESENTANT UNE TUBERCULOSE
PULMONAIRE BACILLIFERE**

Présentée et soutenue publiquement le 14 Mai 1998

Par

DAIX AHOU THOMAS-JOSEPH

Interne des hôpitaux

né le 01 juillet 1964 à Kossandji (R.C.I.)

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur **BEDA Yao Bernard**
Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Agrégé **YAPI Achy**
Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé **AOUSSI Eba François**
Madame le Professeur Agrégé **N'DHATZ-EBAGNITCHI Méliane**

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'UFR DE SCIENCES MEDICALES
1997 – 1998**

DOYENS HONORAIRES

P. PENE – E. BERTRAND – TH. KOFFI ALLANGBA – A. YANGNI-ANGATE – L. L. MANLAN –
A. TH. DJEDJE – A. KADIO

PROFESSEURS HONORAIRES

N. ASSALE – ASSI ADOU J. – H. AYE – J. BADOUAL – A. BONDURAND – J. BONHOMME – F. BONNET –
DE – PAILLERETS – A. BOURGEADE – M. BOUVRY – J.B. BRETTE – J.P. BUREAU – R. CABANNES –
M. CLERC – L. CORNET – N. COULIBALY – P.K. COWPLI-BONY – DAGO Akribi Augustin – G. DANON –
W. DJIBO – S. DIARRA – P. DELORMAS – J. DOUCET – M. DUCHASSIN – A. ETE – M. ETE – D.
FADIGA – H. GALAIS – Chr. GIORDANO – G.K. GUESSENND – G. HAFFNER – M. HAZERA – P. HEROIN
– J.B. KEBE – F.S. KETEKOU – M. KOUASSI – M. LEBRAS – A. LEGUYADER – R. LOUBIERE – D.
METRAS – G. MORLIER – J.D. RAIN – R. RENAUD – K. OUATTARA – J. RITTER – S. SANGARE – M.
SANGARE – J. J. SANTINI – R. J. SOUBEYRAND – J. VILASCO – C. WAOTA.

DOYEN

N'DRI-YOMAN

AYA THERESE

ASSESEURS

TIMITE-KONAN

ADJOUA MARGUERITE

EHUA

SOMIAN FRANCIS

HONDE

MICHEL

PROFESSEURS TITULAIRES

1.	ANDOH	Joseph	Pédiatre
2.	BAMBA	Méma	ORL
3.	BEDA	Yao Bernard	Médecine Interne
4.	BISSAGNENE	Emmanuel	Maladies Infectieuses et Tropicales
5.	BOHOUSSOU	Kouadio M.	Gynécologie-Obstétrique
6.	CAMARA	Benoît Mathieu	Hépto-Gastro-Entérologie
7.	COFFI	Dick Sylvain	Anesthésie-Réanimation
8.	COULIBALY	Ouezzin André	Chirurgie Cardiaque et Vasculaire
9.	DJEDJE	André-théodore	Imagerie Médicale
10.	DJEDJE	Mady Alphonse	Urologie
11.	DOSSO-BRETIN	Mireille	Bactério-Virologie
12.	EHOUMAN	Armand	Histo-Cyto-Génétique
13.	GADEGBEKU	Anani Samuel	Stomatologie et Chir. Maxillo-Faciale
14.	KADIO	Auguste	Maladies Infectieuses et Tropicales
15.	KANGA	Jean-Marie	Dermatologie Vénérologie
16.	KANGA	Miessan	Chirurgie Générale et Digestive
17.	KEITA	Abdoul Kader	Imagerie Médicale
18.	KONE	Nouhou	Gynécologie-Obstétrique
19.	KOUAKOU	N'Zué Marcel	Rhumatologie
20.	KOUAME	Konan Joseph	Pédiatrie
21.	KOUASSI	Beugré Ernest	Neurologie
22.	LAMBIN	Yves	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
23.	MANLAN	Kassi Léopold	Hépto-Gastro-Enterologie
24.	MIGNONSIN	David	Anesthésie-Réanimation
25.	MOBIOT	Mandou Léonard	Chirurgie Pédiatrique
26.	N'DORI	Raymond	Cardiologie
27.	N'DRI	Koffi Dominique	Anesthésie-Réanimation
28.	N'GUESSAN	Henri Alexandre	Chirurgie Générale et Digestive

29.	N'GUESSAN	Konan Gabriel	Anatomie-Urologie
30.	NIAMKEY	Ezani Kodjo	Médecine Interne
31.	ODEHOURY	Koudou Paul	Maladies Infectieuses et Tropicales
32.	ODI	Assamoi Marc	Cardiologie
33.	ROUX	Constant	Chirurgie Pédiatrique
34.	SANGARE	Amadou	Hématologie
35.	SANGARE	Ibrahima Séga	Urologie
36.	SOMBO	Mambo François	Immunologie
37.	TAGLIANTE-SARACINO	CHAPMAN Janine	Santé Pub. et Médecine Sociale
38.	TEA	Daignekpo Norbert	Hématologie
39.	TIMITE-KONAN	Adjoua Marguerite	Pédiatrie
40.	WELFFFENS-EKRA	Christiane	Gynécologie - Obstétrique
41.	YAO-DJE	Christophe	Urologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1.	ABBY	Blaguet Clément	Imagerie Médicale
2.	ABISSE	Agba	Hématologie - Transfusion Sanguine
3.	ADOH	Adoh	Cardiologie
4.	ADOM	Ahoussi Hilaire	Médecine Interne
5.	AGUEHOUNDE	Cosme	Chirurgie Pédiatrique
6.	AMANI	N'Goran	Psychiatrie
7.	ANONGBA	Danho Simplicie	Gynécologie - Obstétrique
8.	AHOUSI	Eba François	Maladies Infectieuses et Tropicales
9.	ASSA	Allou	Stomato et Chir. Maxillo Faciale
10.	ASSOUMOU	Aka	Parasitologie
11.	BA	Zézé Vincent	Neurochirurgie
12.	BANA	Abdoulaye	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
13.	BOA	Yapo Félix	Neurologie
14.	BOGUI	Pascal	Physio. et Explorat. Fonctionnelle
15.	BONNY	Jean Sylvain	Médecine du Travail
16.	D'HORPOCK	Ahoua François	Anatomie Pathologique
17.	DA SYLVA-ANOMA	Sylvia Eléna	Chirurgie Pédiatrique
18.	DAH	Cyrille Serge	Physio. et Explorat. Fonctionnelle
19.	DANGUY AKA KOUASSI	Vangah Elisabeth	Pneumophtisiologie
20.	DANHO-BASSIMBIE	Jeannette	Hématologie
21.	DELAFOSSÉ	Roger Charles	Psychiatrie
22.	DIALLO	Amadou Demba	Néphrologie
23.	DIE-KACOU	Henri Maxime	Pharmacologie Clinique
24.	DIOMANDE	Mohenou Isidore	Anatomie Pathologique
25.	DJEHA	Djokouehi	Dermatologie-Vénérologie
26.	ECHIMANE	Kouassi Antoine	Cancérologie
27.	EDOH	Vincent	Bactério-Virologie
28.	EHOUE	Florent	ORL
29.	EHUIA	Somian Francis	Chirurgie Générale et Digestive
30.	EKRA	Alain	Cardiologie
31.	FANY	Adama	Ophthalmologie
32.	FAYE-KETTE ACHY	Yaobla Hortense	Bactério-Virologie
33.	GNAGNE	Yadou Maurice	Anatomie
34.	GNIONSAHE	Daze Appolinaire	Néphrologie
35.	HONDE	Michel	Anatomie-Pathologique
36.	HOUENOU-AGBO	Yveline	Pédiatrie-Néo-Natologie
37.	KAKOU	Guikahué Maurice	Cardiologie
38.	KANGAH	Diékouadio	Pédiatrie-Néo-Natologie
39.	KASSANYOU	Salami	Anatomie Chirurgie

40.	KEITA	Cheick	Ophthalmologie
41.	KOUKOUA	Alexandre	Anatomie Chirurgie
42.	KONE	Drissa	Psychiatrie
43.	KONE	Mamourou	Gynécologie-Obstétrique
44.	KONE	Safédé	Ophthalmologie
45.	KOUASSI	Kanga	Chirurgie Cardiaque
46.	KOUASSI	Konan Bertin	O.R.L et Chir. Cervico-Faciale
47.	LOKROU	Lohourignon A.	Endocrinologie
48.	MANZAN	Konan	Urologie
49.	N'DRI-YOMAN	Aya Thérèse	Hépto-Gastro-Entérologie
50.	NAMA-DIARRA	Alimata Jeanne	Santé Publique
51.	OUATTARA	Dilaï Noël	Imagerie Médicale
52.	OUEGNIN	Georges Armand	Urologie
53.	OULAI	Soumahoro	Pédiatrie
54.	SANOGO	Ibrahima	Hématologie
55.	SEKA	Assi Rémi	Imagerie Médicale
56.	SESS	Essiagne Daniel	Biochimie
57.	TANAUH	Yves Raymond	Chirurgie Thoracique
58.	TOURE	Stanislas André	Chirurgie Ortho et Traumatologie
59.	TOURE-COULIBALY	Karidjata	Gynécologie-Obstétrique
60.	TOUTOU	Toussaint	Médecine Interne
61.	VARANGO	Guy Gaston	Chirurgie Ortho et Traumatologie
62.	YAPI	Achy	Pneumophtisiologie
63.	YAPOBI	Yves René	Anesthésie - Réanimation
64.	YOBOUET-YAO	Pauline	Dermato - Vénéro - Allergologie

MAITRES ASSISTANTS

1.	ADINGRA-GROGA	Bada Nicole	Médecine Interne
2.	ADJOBI	Ello René	Gynécologie - Obstétrique
3.	ADO-ADO-MENSAH	Marie Isabelle	Histo - Cyto - Embryologie
4.	AHNOUX	Ahnsanou Antoine	Cancérologie
5.	AKA	Boussou Romain	Dermatologie - Vénérologie
6.	AKA-KOFFI	Viviane	O. R. L
7.	AKE - TRABOUËSI	Evelyne	Cardiologie Pédiatrique
8.	AKOUA-KOFFI	Gnankou	Bactériologie - Virologie
9.	AMON-DICK	Flore	Pédiatrie
10.	AMONKOU	Akpo	Anesthésie - Réanimation
11.	ATTIA	Koffi Alain	Hépto-Gastro-Entérologie
12.	BANKOLE-SAN	Roumanatou	Chirurgie Pédiatrique
13.	BAMBA	Insa	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
14.	BOKOSSA-MAMBO	Ernestine	Gynécologie-Obstétrique
15.	COULIBALY	Makan	Maladies Infectieuses et Tropicales
16.	DJE	Koffi	Urologie
17.	DO REGO	Anicet	Pédiatrie
18.	DOMOUA	Kouao Médard Serge	Pneumophtisiologie
19.	FAL	Arama	Chirurgie Ortho et Traumatologie
20.	GAOUSSOU	Coulibaly	Pneumophtisiologie
21.	GBAZI	Gogoua Casimir	Imagerie Médicale
22.	GBERI	Ildvert Patrice	Dermatologie-Vénérologie
23.	GUEDEGBE	Félix S.	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
24.	KADJO	Kouamé	Médecine Interne

25.	KAKOU	Aka Rigobert	Maladies Infectieuses et Tropicale
26.	KODJO	Richard	Gynécologie - Obstétrique
27.	KOFFI	Eric Martin	Chirurgie Générale et Digestive
28.	KOFFI	N'Goran Bernard	Pneumophtisiologie
29.	KONE	Brahima	Chirurgie Ortho et Traumatologie
30.	KOUAKOU	Firmin	Gynécologie - Obstétrique
31.	KOUTOUAN	Annick	Biophysique
32.	LOHOUES-KOUACOU	Marie Jeanne D'Arc	Médecine Interne
33.	MALEOMBHO	Jean Pierre	Chirurgie Ortho et Traumatologie
34.	MEITE	Mori	Immunologie
35.	N'DRI	Kouadio	Imagerie Médicale
36.	OREGA	Marc Euloge	Pédiatrie
37.	OUATTARA	Doigan	Médecine Interne
38.	OUEDRAOGO-YANGNI	Yolande	Médecine Interne
39.	OUHON	Jean	Parasitologie
40.	PLO	Kouié Jeannot	Pédiatrie
41.	PRINCE	Agbodjan Adjété	Pédiatrie
42.	SEKA	Séka Joseph	Immunologie
43.	TANO -AIE	Amenan Laure	Gynécologie - Obstétrique
44.	TOURE	Managbé	Pédiatrie
45.	VARLET	Guy Gervais Aka	Neurochirurgie
46.	VILASCO	Brigitte Emma	Anesthésie - Réanimation
47.	YAO	Toutoukpo	Hématologie
48.	YAPI-YAPO	Chia Paulette	Neurologie
49.	YAPO	Patrice	Chirurgie Générale et Digestive
50.	YAVO	Jean-Claude	Pharmacologie Clinique

MAITRES ASSISTANTS MONO-APPARTENANTS

1. N'KO	Marcel	Biochimie
---------	--------	-----------

ASSISTANTS-CHEFS DE CLINIQUE

1.	ADJORLOLO-SANO	Adjoua Christiane	Ophthalmologie
2.	ADONIS	Laurence Ya	Pédiatrie
3.	ADOUBI	Innocent	Cancérologie
4.	AGOH	Serge Antoine	Chirurgie Ortho et Traumatologie
5.	AHNOUX-ZABSONRE	Agbatouhabeba	Ophthalmologie
6.	AISSI	Alain Germain	Gynécologie - Obstétrique
7.	AKA	Gblanh Kassya	Stomato et Chir. Maxillo - Faciale
8.	AKAFFOU-ADJA	Evelyne	Pédiatrie - Néo - Natalogie
9.	ANKOTCHE	Amos	Médecine Interne
10.	ASSI AMONCHYEPO	Ablan Berthe	Neurologie
11.	BAKARY	Ouattara	Stomato et Chir. Maxillo - Faciale
12.	BAKASSA	Traoré	Chirurgie Cardiaque
13.	BASSA	Kouadio Modeste	Cardiologie
14.	BINLIN-DADIE	A. Renée H.	Anesthésie - Réanimation
15.	BONI	N'Guessan Raymond	Neurochirurgie
16.	BOUA	Narcisse	Anesthésie - Réanimation
17.	BROUH	Yapo	Anesthésie - Réanimation
18.	BURAIMA	Fataho	O.R.L
19.	CASANELLI	D'Istria Jean Marie	Chirurgie Générale et Digestive

20.	COULIBALY	Abou	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
21.	COULIBALY	Adama	Chirurgie Générale et Digestive
22.	COULIBALY	Bakary (Etranger)	Chirurgie Pédiatrique
23.	COULIBALY-CAMARA	Ramata	Pédiatrie
24.	COULIBALY-ZERBO	Férima	Pédiatrie
25.	DABOIKO	Félix Jean-Claude	Rhumatologie
26.	DAGNAN	N'cho Simplicie	Santé Pub. et Médecine Sociale
27.	DATIE	Ange Michel	Rééducation Fonctionnelle
28.	DEKOU	Angoran Hygin	Urologie
29.	DIETH	Atafy Gaudens	Chirurgie Pédiatrique
30.	DIOMANDE	Abdoulaye	Stomatologie
31.	DREESEN	Alice Julienne	Anesthésie - Réanimation
32.	EBOULE-ABOA	Alloua Corinne	Cardiologie
33.	EHOLIE	Serge Paul	Maladies Infectieuses et Tropicales
34.	EHOUNOU	Hyacinthe	Anesthésie - Réanimation
35.	EHUA-AMANGOUA	Evelyne Sylvia	Pédiatrie
36.	ELOIFIN	Banga	Anesthésie - Réanimation
37.	ETI	Edmond	Rhumatologie
38.	ETTE-AKRE	Evelyne	O.R.L
39.	ETTIEN	Félicien	Neurologie
40.	GBE	Kassieu	Ophthalmologie
41.	GOGOUA	Dallo Raphaël	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
42.	GONDO	Diomandé	Gynécologie - Obstétrique
43.	KELI	Elie	Chirurgie Générale et Digestive
44.	KENDJA	Kouassi Flavien	Chirurgie Thoracique
45.	KODO	Michel	Chirurgie Ortho. et Traumatologie
46.	KOFFI	Konan Virgile	Ophthalmologie
47.	KOFFI	Kouakou	Anesthésie - Réanimation
48.	KOFFI	N'Guessan Marcel	Santé Pub. et Médecine Sociale
49.	KONAN	Alexis	Imagerie Médicale
50.	KONAN	Blé Rémy	Gynécologie - Obstétrique
51.	KONAN	Kouadio Emmanuel	Stomatologie
52.	KONAN	Kouamé Paul Gérard	Urologie
53.	KONAN	Yao Lucien M.	Chirurgie Générale et Digestive
54.	KONAN-TOURE	Akissi Marie-Louise	Ophthalmologie
55.	KOSSOKO	Hyppolite	Chirurgie Plastique et Réparatrice
56.	KOUADIO	Koffi	Chirurgie Générale et Digestive
57.	KOUAME	Dibi Bertin	Chirurgie Pédiatrique
58.	KOUAME	Yao Julien	Chirurgie Générale et Digestive
59.	KOUYATE	Salifou	Gynécologie - Obstétrique
60.	MAHASSADI	Kouamé Alassan	Hépto-Gastro-Entérologie
61.	NDOUTABE	Modjirom (Etranger)	Santé Pub. et Med. Communaut.
62.	N'DRI	Oka Dominique	Neurochirurgie
63.	N'GOAN-DOMOUA	Anne-Marie	Imagerie Médicale
64.	N'GOM	Abdoukarim Sévérin	Pneumophtisiologie
65.	N'GUESSAN	Kan	Néphrologie
66.	N'GUESSAN-KOFFI	Isabelle Léa	O.R.L
67.	N'ZI	Kouassi Paul	Imagerie Médicale
68.	NIANGUE-BEUGRE	N'Dri Martine	Pédiatrie
69.	OUALI	Boubacar	Rhumatologie
70.	OUATTARA	Ossénou	Chirurgie Pédiatrique
71.	OULD BEDDI	Mohamed (Etranger)	Imagerie Médicale
72.	QUENUM	Guillaume David C.	Gynécologie - Obstétrique
73.	SENI	Konan	Gynécologie - Obstétrique

74.	SICA	Asso (IRF ADZOPE)	Chirurgie Plastique
75.	SISSOKO	Souleymane Jacques	Anesthésie - Réanimation
76.	SORO	Lacina	Anesthésie - Réanimation
77.	SORO-KONE	Mariam	Pédiatrie
78.	TANON	Blah Marie Josée	O.R.L
79.	TETCHI	Yavo Denis	Anesthésie - Réanimation
80.	TIEMBRE	Issaka (Etranger)	Santé Pub. et Med. Communaut.
81.	TRAORE	Fasseli	Pneumophtisiologie
82.	VE	Diomandé	Psychiatrie
83.	YAGO	Assane (Etranger)	Radiologie
84.	YAGO	D. Ousseni (Etranger)	Ophtalmologie
85.	YAO	Blaise	Urologie
86.	YAPO-AEVOUELE	Kouassi Florence	Cardiologie
87.	YEBOUE-KOUAME	Brou Yves	Médecine du Travail
88.	YENON	Kacou Sébastien	Chirurgie Générale et Digestive
89.	YEO	Ténéna Niona L. P.	Anesthésie - Réanimation
90.	YOFFOU-ANDRE	Liliane	Ophtalmologie

ASSISTANTS-CHEFS DE BIOCLINIQUE

1.	ACHY	Ossey Bertin	Biophysique
2.	ADEOTI	Mansour Franck	Biochimie Médicale
3.	ADOU-BRYN	Koffi Daho	Parasitologie
4.	AKA	Joseph	Biostat – Informatique Médicale
5.	BOKA	Boni Michel	Anatomie Pathologique
6.	CISSE-CAMARA	Massara	Biochimie
7.	DAUBREY-POTÉY	Thérèse C.	Pharmacologie - Clinique
8.	DJESSOU	Sossé Prosper	Biochimie
9.	ETTE-DIENG	Elisabeth	Anatomie Pathologique
10.	KACOU-N'DOUBA	Adèle	Bactériologie - Virologie
11.	KAKOU	Konan Médard	Anatomie Neurochirurgie
12.	KOFFI	Kouakou	Anatomie Pathologique
13.	KONE	Moumouni	Hématologie
14.	KOUAME	Kouassi René	Anatomie
15.	KOUASSI-M'BENEGUE	Aya Alphonsine	Bactériologie - Virologie
16.	OUATTARA	Souhailo	Physiol. et Exploit. Fonctionnelle
17.	SAKHO	Sidi Samba	Histo – Cyto - Embryologie
18.	SYLLA-KOKO	Fatoumata	Bactériologie - Virologie
19.	TOLO	Aissata	Hématologie
20.	TRE-YAVO	Mireille	Histo – Cyto - Embryologie
21.	TUO	Nalourgo	Physiol. Et Explorat. Fonctionnelle
22.	VAMY	Gboignon Michel	Pharmacologie
23.	WOGNIN	S. Barthélémy	Médecine du Travail
24.	YAO	Gnangoran Victor	Histo – Embryo - Cytogénétique
25.	YAPO-ETTE	Hélène Abouheu	Médecine Légale

ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

1	ABBY-BAILLY	Hortence Marie-Thérese	Anglais
2	AKA	Mossouma Georgette	Anglais

ABREVIATIONS

A.D.N	Acide désoxyribonucléique
A.R.N	Acide ribonucléique
B.A.A.R	Bacille acido-alcool-résistant
B.C.G	Bacille de Calmette et Guérin
B. K.....	Bacille de Kock
C.A.T.	Centre Antituberculeux
C.D.C.....	Center for Disease Control
C.M.I	Concentration Minimale Inhibitrice
C.H.U.....	Centre Hospitalier Universitaire
ELISA.....	Enzyme linked immuno – sorbent assay
E.M.B	Ethambutol
H : INH	Isoniazide
I.D.R.....	Intradermo – réaction
I.M.....	Intra musculaire
Kg.....	Kilogramme
mcg.....	microcentigramme
mg.....	milligramme
ml.....	millilitre
M.a.= M. avium.....	Mycobactérieum avium
M.b.= M. bovis.....	Mycobactérieum bovis
M.l	Mycobactérieum lepre
M.t.	Mycobactérieum tuberculosis
O.M.S.....	Organisation Mondiale de la Santé
P.A.S.....	Acide para-amino-salicylique
P.C.R.....	Polymerase chain reaction
P.E.V	Programme élargi de vaccination
R.....	rifampicine
SIDA.....	Syndrome d'Immunodéficience acquise
S.....	Streptomycine
U.I.C.T.M.R	Union Internationale Contre La Tuberculose et les Maladies Respiratoires
V.I.H.....	Virus de l'Immunodéficience humaine
X ²	[CHI] ²
Z.....	pyrazinamide

DEDICACES

je dédie cette thèse



A MON PERE

DAIX KACOU FRANCIS

"in memoriam"

*Ce jour aurait dû être le tien, mais le Seigneur dont les voies sont
impénétrables t'a déjà rappelé à lui.*

*Reçois ici, ma reconnaissance pour m'avoir toujours fait confiance et
soutenu dans mes choix.*

*Merci à toi, père, pour m'avoir enseigné que seul l'effort honnêtement
consenti est source de récompenses méritées.*

Merci pour avoir fait de moi ce que je suis.

Repose en paix.

Ton fils éternellement reconnaissant.

A MA MERE

AKA APIE

Toi qui, de loin et discrètement, as toujours suivi mes pas dans la vie après les avoir guidés, trouves ici l'expression de mon attachement final.

Merci pour tout.

A MES FRERES et SOEURS

Je voudrais que cette thèse soit pour vous un modèle car chacun de vous possède en lui les ressources nécessaires pour aller plus loin.

Pour ma part, je vous y aiderai de toutes mes forces.

Souvenez-vous toujours des conseils de notre cher père :

"Unis, vous serez forts, mais divisés, vous serez fragiles"

Fraternellement.

A la grande famille DAIX

Trouvez en ce travail le témoignage de haute considération.

A MES CAMARADES DE PROMOTION

- ADECHIBOU ALIOUNE
- AKE AKO JEAN-JAURES
- GOORE B. SOLANGE
- GUI TEH CORENTIN
- MANOUAN NOGBOU JEAN-MARC
- NIGUE LUC
- VANIE BI FOUAD ERIC

en souvenir des bons moments.

A MES CAMARADES DE FACULTE

- ADOU HONORE
- BENIE BI VRON JOSEPH
- DIBY LANSSINA
- EBA GNIMA LAURENCE
- KOFFI GEORGES
- KOUADIO EDMOND
- KOUAKOU N'DA JOSEPH SYLVAIN
- KOUASSI XAVIER
- KPAGNI JEAN-CLAUDE
- KWAME ABO

Je saisis cette occasion pour vous souhaiter beaucoup de succès dans votre carrière médicale.

AUX MEMBRES DE LA "BANDE A BILLY".

- ACKET ACKET LEON (in Memoriam)
- AKOI AHIZI FABRICE
- AKRE DAGRA PAUL
- AMICHIA DOMINIQUE
- BERETE ROCKIA
- BOUBACAR OUALI
- BROU CHRISTIAN
- CERY LAURE FELICIE
- DE PAULOUSKY AYEBY
- DIABATE ABOUBACAR SIDIKI
- DIABI MAMADOU
- DJE BI DJE VALERIE
- FASSINOU PATRICIA
- KOFFI KOUADIO ACHILE
- KONAN EMMANUEL
- KONE TAHIROU
- KOUASI AYA COLETTE
- LASME BERTHE EVELYNE
- MANOUAN NOGBOU JEAN-MARC
- MOUSENGUESHI MOUYENGA KITINGUE
- SOKOLO EKOVA HUGUETTE
- YEO-TENENA YESSONGUILANA JEAN-MARIE

Dans notre fureur de vivre, sachons trouver suffisamment de sagesse afin de faire avancer cette chaîne de solidarité, sans nulle pareille, que nous avons bâtie.

Tâchons de ne jamais oublier qu'avant tout nous sommes des ami(e)s.

A MES AMI(E)S...

- ADJOBI GUILLAUME
- DOKOLO ERIC (IN MEMORIAM)
- KOSKAS KAREN
- N'GUESSAN ADJOUA SOLANGE
- N'GUESSAN RENE ANTOINE
- WILLOUTREIX BRUNO
- YAPO ELISE
- ZADI ALAIN FRANCIS

Merci de toujours me manifester votre amitié.

REMERCIEMENTS

A MONSIEUR IPAUD LAGO PIERRE-MICHEL

En acceptant de me soutenir dans la réalisation de ce travail, vous témoignez encore une fois, la solidité de l'amitié qui vous a lié à DAIX KACOU FRANCIS.

Malgré vos très nombreuses occupations, vous avez toujours trouvé le temps de me recevoir et de m'écouter.

Cher "Père" vous êtes la caution morale qui guide tous mes actes car je ne voudrais en aucun cas démeriter de vous.

Amour filial.

AU DOCTEUR DOMOUA KOUAO MEDARD SERGE

Nous voici arrivés au terme d'un travail long et parfois difficile.

Ce travail est le vôtre, il n'aurait pas vu le jour sans votre aide et encadrement.

Veillez y trouver l'expression de ma profonde reconnaissance

AU DOCTEUR SASAN-MOROKRO MADELEINE

Cette thèse doit beaucoup à votre maître des statistiques et de l'informatique.

Votre dynamisme et votre courtoisie nous ont émerveillés malgré vos énormes occupations.

Sincère reconnaissance.

AUX MEDECINS DU PPH AU CHU DE TREICHVILLE.

- Dr ACHI VINCENT
- Dr BEUGRE-SY LYDIE
- Dr COULIBALY GAHOUSSOU
- Dr KONAN KOUAKOU JEAN-BAPTISTE
- Dr MALICK KANE
- Dr N'GANE EDMON
- Dr N'ZENGUI-MAKITA DANIEL
- Dr OUEDRAOGO MARTIAL
- Dr SISSOKO FASSARA
- Dr TRAORE FASSELI (in Mémoriam)
- Dr ZATAO TCHOUSSO OUSMANE

Sincères remerciements pour votre soutien et vos encouragements

**AU DOCTEUR COULIBALY DOULHOUROU MEDECIN-CHEF DU CAT
DE TREICHVILLE**

Votre rigueur dans le travail a été pour nous un véritable stimulant et une boussole.

Votre humanisme et votre disponibilité nous ont permis de trouver des conditions très favorables pour notre travail.

Soyez en sincèrement remerciés.

A TOUT LE PERSONNEL DU P.P.H DE TREICHVILLE

*A vos côtés nous avons découvert les réalités de la pratique médicale.
Avec vous, qui aviez parfois guidé nos premiers pas, nous avons éprouvé un réel
plaisir dans le travail.*

Sincères reconnaissances.

AU PERSONNEL DU CAT DE TREICHVILLE.

*Vous formez une véritable famille dont nous avons éprouvé un grand plaisir
à partager la vie pendant près de trois mois.
Nous espérons avoir répondu à votre attente en donnant chaque jour le meilleur de
nous-même.*

Soyez tous remerciés de votre accueil

A TOUS CEUX QUE JE N'AI PU CITER

Qu'ils veuillent bien accepter mes excuses

A NOS MAITRES ET JUGES

*"Le secret de la vie, ce n'est pas de faire ce que l'on aime,
mais d'aimer ce que l'on fait."*

SIR WINSTON LEONARD SPENCER CHURCHILL

(1874 – 1965)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le professeur **BEDA YAO BERNARD,**

- *. - Professeur Titulaire de la Chaire de Médecine Interne à la Faculté de Médecine
- *. - Chef du Service de Médecine Interne au C.H.U de Treichville
- *. - Responsable National de la Recherche Médicale sur la Bilharziose et le Goitre Endémique
- *. - Fondateur du Centre Antidiabétique d'ABIDJAN
- *. - Membre de la Société Nationale Française de Médecine Interne
- *. - Membre de la Société Nationale Française de Pathologie Exotique
- *. - Membre de l'Association des Médecins Internistes de l'Afrique de l'Ouest
- *. - Officier des Palmes Académiques Françaises
- *. - Commandeur de l'Ordre National de Côte d'Ivoire
- *. - Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire
- *. - Commandeur de l'Ordre du Lion du Sénégal
- *. - Membre du P.D.C.I.-R.D.A.
- *. - Membre et Vice - Président du Conseil Economique et Social
- *. - Maire de la Commune d'Afféry
- *. - Président du Jury Général du Huitième Concours d'Agrégation de Médecine Humaine, Pharmacie, Odonto - Stomatologie, Médecine Vétérinaire et Productions Animales du Conseil Africain et Malgache pour l'Enseignement Supérieure (C.A.M.E.S) tenu à Abidjan du 04 au 12 Novembre 1996.

Lorsque nous arrivions dans votre service en qualité d'interne des hôpitaux, votre réputation d'enseignant émérite nous était déjà parvenue à travers les générations d'étudiants en médecine qui nous y avaient précédé.

Tout au long de notre séjour, nous avons été émerveillés par votre érudition, votre paternalisme bienveillant et votre disponibilité.

Aussi nous n'avons pas trouvé meilleure manifestation de notre admiration que de vous demander de présider le jury de cette thèse.

Qu'il nous soit donc permis, cher Maître, de vous exprimer ici, notre profonde reconnaissance et notre sincère attachement pour l'honneur que vous nous faites en accédant à notre demande.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE.

Monsieur le Professeur **YAPI ACHY,**

- Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-phtisiologie

- Chef de service de Pneumo-phtisiologie au CHU de Treichville.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail et en suivre l'élaboration avec une attention toute particulière et une disponibilité encourageante.

Nous avons été impressionnés par vos qualités parmi lesquelles nous citerons votre humilité, votre simplicité, vos qualités pédagogiques et votre amour pour la profession.

Veillez trouver à travers ce travail, l'expression de notre reconnaissance et de notre respectueuse affection.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le professeur Agrégé **AOUSSI EBA François**

- *Maître de Conférence Agrégé de Maladies Infectieuses et Tropicales*
- *Secrétaire Général Adjoint de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale*
- *Secrétaire Général du Réseau Ivoirien de Recherche sur le SIDA*

Nous n'avons pas été surpris de votre accueil.

Votre disponibilité à notre égard, vos encouragements répétés, sont un exemple pour nous.

Soyez en remerciés.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le professeur **N'DATHZ-EBAGNITCHIE Méliane**

- *Maître de Conférence Agrégé de Pneumo-physiologie CHU de Treichville*
- *Présidente de l'OPALS Côte d'Ivoire*

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre grande bienveillance et de vos judicieux conseils.

La richesse de votre expérience, votre dynamisme et vos qualités humaines nous ont profondément marqués.

Merci d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury.

Puisse ce travail vous apporter le témoignage de notre admiration.

Sincères remerciements

**ECHEC DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX DANS
LE CADRE DE LA DOUBLE INFECTION
TUBERCULOSE - VIH A ABIDJAN CHEZ LES
MALADES PRESENTANT UNE TUBERCULOSE
PULMONAIRE BACILLIFERE**

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	3
CHAPITRE I: GENERALITES	5
I .1 RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE	6
1.1.1 Définition de l'échec du traitement antituberculeux	6
1.1.2 Conséquences des échecs du traitement antituberculeux	6
1.1.3 Agent pathogène de la tuberculose	8
1.1.4 Pathogénie	9
1.1.5 Diagnostic de la tuberculose pulmonaire commune	17
1.1.6 Traitement de la tuberculose	20
I .2 TUBERCULOSE ET INFECTION PAR LE VIH	48 +
1.2.1 Données concernant le VIH	48 —
1.2.2 Modes de transmission du VIH	49
1.2.3 Diagnostic biologique de l'infection à VIH	51
1.2.4 Influence du VIH sur l'éclosion de la tuberculose	54 —
CHAPITRE II: NOTRE ETUDE	59
II. 1 MATERIEL ET METHODES	60
II. 2 RESULTATS	63
II. 2. 1 Aspects épidémiologiques	64
II. 2. 2 Aspects cliniques	75
II. 2. 3 Aspects paracliniques	76
II .2.4 Aspects bactériologiques	83
II. 2. 5 Aspects évolutifs	85
II .3 COMMENTAIRES	91
CONCLUSION	101
BIBLIOGRAPHIE	104
ANNEXES	

INTRODUCTION

En Côte d'Ivoire, le programme national de lutte contre la tuberculose est coordonné par le centre antituberculeux d'Adjamé qui demeure le centre de référence en matière de tuberculose. Le traitement codifié et standardisé sur toute l'étendue du territoire, comporte une phase d'attaque quotidienne et non supervisée de deux mois associant rifampicine - isoniazide - pyrazinamide, relayée par une phase d'entretien également quotidienne et non supervisée de quatre mois avec l'association rifampicine - isoniazide.

La tolérance de ce protocole court de 6 mois a fait l'objet d'une évaluation bioclinique récente (92). Cette évaluation indique que les tuberculeux infectés par le VIH ne sont pas plus disposés que les tuberculeux VIH négatifs à faire des manifestations cliniques d'intolérance au traitement antituberculeux, même, s'ils présentent plus de perturbations des transaminases sériques et de l'uricémie. L'efficacité de ce protocole a également fait l'objet de plusieurs études chez les tuberculeux co-infectés.

Toutes ces études font apparaître une grande efficacité thérapeutique des drogues antituberculeuses utilisées avec de faibles pourcentages d'échec, les taux variant entre 2,3% et 6,1% (37, 43, 109).

Diverses publications provenant principalement des Etats-Unis d'Amérique font état d'une fréquence croissante des échecs du traitement antituberculeux, en rapport avec des germes multirésistants chez les patients infectés par le VIH (25, 59, 88, 103, 104). Il s'agit d'échecs survenant par suite de traitements anarchiques chez des personnes ne respectant pas les principes fondamentaux de la chimiothérapie antituberculeuse. Ces contraintes thérapeutiques sont mal acceptées par les malades appartenant aux groupes à haut risque (prisonniers, marginaux, sans abris, éthyliques, drogués) qui fournissent aujourd'hui la majorité des cas de tuberculose dans le monde occidental.

En Afrique les taux d'échec du traitement antituberculeux chez les patients co-infectés sont variables selon les pays, se situant entre 2% et 16% (38, 42, 69, 77, 113). Les échecs sont une cause de portage chronique du bacille de Köch et donc des facteurs importants de contamination par des germes devenus probablement résistants dans la population générale et en particulier chez les personnes infectées par le VIH, plus sensibles à la tuberculose ; et pourraient constituer une véritable catastrophe pour les pays en développement dont les budgets de santé déjà maigres ont été considérablement réduits par les différents programmes d'ajustement structurel.

La possibilité d'émergence des cas de tuberculose multirésistante dans les pays du tiers-monde dans le contexte de l'infection à VIH et les répercussions éventuelles de l'association tuberculose multirésistante - infection à VIH sur les programmes de lutte contre la tuberculose recommandent un renforcement du contrôle des échecs du traitement antituberculeux.

C'est dans ce cadre que nous avons recherché les objectifs suivants :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des malades tuberculeux infectés par le VIH ayant présenté un échec du traitement antituberculeux de première ligne;

- Suivre l'évolution des patients après institution du traitement révisé lors du constat de l'échec.

CHAPITRE I : GENERALITES

I .1 RAPPELS SUR LA TUBERCULOSE

I .1.1 Définition de l'échec au traitement antituberculeux

Avant le mois d'Avril 1994, l'échec du traitement antituberculeux était défini par la persistance de bacilles de Köch dans les expectorations des malades après six mois de traitement correct.

Depuis le séminaire national pour la rédaction du guide technique de prise en charge de la tuberculose en Côte d'Ivoire, organisé par le programme national de lutte antituberculeuse à Abengourou du 11 au 16 Avril 1994, en collaboration avec l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR), l'échec se définit par l'existence de frottis de crachat positifs après quatre mois de traitement antituberculeux bien conduit.

I .1.2_Conséquences des échecs du traitement antituberculeux

1 .2 .1 Au niveau individuel

L'échec du traitement antituberculeux a plusieurs implications :

- Le portage chronique de bacilles tuberculeux devenus résistants à la chimiothérapie antituberculeuse ;
- Les difficultés thérapeutiques avec parfois recours au traitement de deuxième ligne ou à des schémas thérapeutiques comprenant des médicaments nouveaux (113);
- Les problèmes psychologiques liés à la compliance au traitement et à l'isolement nécessaire pour éviter l'essaimage des bacilles résistants dans la population générale (85);
- Le pronostic réservé en rapport avec une mortalité élevée allant de 26% à 70% selon les études (100, 112, 113),

1. 2 .2 Au niveau de la collectivité

La priorité consiste à éviter à tout prix l'apparition des résistances et l'adage " prévenir vaut mieux que guérir" reste plus que jamais d'actualité.

L'émergence de la tuberculose multirésistante dépend de la standardisation du schéma thérapeutique et de l'infrastructure mise en place pour le traitement et le suivi des patients (105).

L'épidémiologie a clairement identifié les facteurs sociaux de risque de la tuberculose résistante : la pauvreté, l'usage de drogues, l'absence de domicile fixe et la faiblesse des infrastructures de santé publique. La science seule ne peut résoudre les problèmes de société qui favorisent l'éclosion de la tuberculose (37, 86).

Le retraitement des échecs pose de nombreux problèmes tant péculiaires qu'opérationnels avec un coût 30 à 35 fois plus élevé que le traitement de courte durée (105).

A l'heure actuelle la tuberculose multirésistante ne semble pas encore représenter un problème majeur, mais une prise de conscience nationale et mondiale est impérative avec l'établissement d'un plan national et mondial pour combattre la tuberculose résistante.

Ce plan devra comporter des recommandations pour:

- améliorer la capacité à détecter rapidement la sensibilité médicamenteuse des bacilles tuberculeux par des méthodes standardisées dont les résultats seront soumis à des contrôles de qualité et;
- accorder une attention plus importante au suivi de la thérapie (37, 105) afin ;
- prévenir l'apparition des résistances au sein des divers programmes nationaux de lutte antituberculeuse et;
- limiter le développement et la dispersion nosocomiale et générale des bacilles résistants;

Par ailleurs le moral du personnel soignant peut baisser du fait d'un nombre élevé de cas lié à la dissémination des bacilles résistants dans les groupes à risque en général et parmi les patients VIH-positifs en particuliers (86).

La confiance du public dans le programme peut décliner en raison du taux élevé de mortalité (86).

Le développement et l'évaluation de nouveaux médicaments ainsi que de régimes thérapeutiques plus courts sont donc nécessaires.

Les difficultés pratiques et logistiques de la lutte antituberculeuse, déjà grandes, ne peuvent que se trouver renforcées par ces nouvelles données.

I .1.3. Agent pathogène de la tuberculose (29)

La tuberculose est provoquée principalement par trois bactéries appartenant à la famille des Mycobacteriaceae et au genre Mycobacterie. Ce sont :

- Mycobacterium Tuberculosis hominis, encore appelé bacille de KOCH (BK). Il a été découvert en 1882 par ROBERT KOCH et est incriminé dans la plupart des tuberculoses humaines.

- Mycobacterium africanum, mis en évidence chez les africains en 1968, variante de Mycobacterium tuberculosis.

- Mycobacterium bovis, agent de la tuberculose bovine qui peut être accidentellement transmis à l'homme par l'absorption de lait de vache contaminé.

Les bacilles de la tuberculose possèdent des caractères communs qui permettent de les identifier. Ce sont, en effet, des germes pathogènes obligatoires de l'homme dont la contamination, presque exclusivement interhumaine se fait par le biais des bacilles véhiculés par les gouttelettes de salive projetées par les malades bacillifères en toussant, en parlant ou en éternuant.

Les bacilles tuberculeux sont des germes aérobis stricts avec une paroi très riche en lipides qui leur confère le caractère acido-alcool-résistant (BAAR) à la coloration de Ziehl-Nielsen où ils se présentent sous forme de bâtonnets rouges de 1,5 à 5 microns de long et de 0,2 à 0,3 micron de large.

Compte tenu de leur croissance lente, leur culture nécessite des milieux spéciaux dont le plus utilisé est le milieu de Loëwenstein-Jensen à l'oeuf.

Les facteurs favorisant la transmission de la tuberculose sont:

- la promiscuité

- le manque d'hygiène du milieu
- la malnutrition
- l'éthylisme chronique
- le tabagisme
- la baisse de l'immunité lors de certaines tares (diabète)

I .1.4 Pathogénie(29, 56)

1.4.1 Lésions histologiques induites par les bacilles tuberculeux

C'est presque toujours par voie aérienne que les bacilles tuberculeux pénètrent dans l'organisme.

Inclus dans le noyau desséché des gouttelettes d'expectoration, ils se heurtent aux nombreux mécanismes de défense de l'arbre respiratoire et n'atteignent le plus souvent l'alvéole pulmonaire qu'au nombre de quelques unités seulement.

Ils sont aussitôt phagocytés par les macrophages.

Certains bacilles sont détruits alors que d'autres, par contre réussissent à survivre dans le cytoplasme des macrophages (bacilles intracellulaires)

Les excellentes conditions d'aérobiose que trouvent les bacilles au niveau de l'alvéole pulmonaire, jointes à l'efficacité médiocre des macrophages de l'organisme infecté pour la première fois, favorisent la multiplication bacillaire. Localement, les macrophages se transforment en cellules épithélioïdes puis en cellules géantes.

Le foyer s'agrandit par des réactions d'alvéolite qui, selon la richesse en bacille, sont à prédominance de fibrine ou de cellules. Certains bacilles atteignent le ganglion

lymphatique satellite au niveau duquel ils provoquent les mêmes réactions que celles observées dans le poumon. Il se forme alors le complexe primaire ganglio-pulmonaire qui associe la lésion pulmonaire ou chancre d'inoculation et la lésion ganglionnaire qui constitue l'adénopathie médiastinale satellite.

La nécrose caséuse succède à l'inflammation initiale non spécifique. Elle va interrompre la marche évolutive de l'infection tuberculeuse. C'est une nécrose globale du foyer qui débute au niveau de la fibrine, englobant les cellules qui ne sont plus discernables. La nécrose s'étend en dernier lieu aux parois alvéolaires et aux fibres élastiques. Cette nécrose caséuse entraîne une modification immédiate de l'aération du

milieu ayant pour effet l'arrêt de la croissance puis la mort de la majorité des bacilles qu'elle englobe.

A partir de ce moment la destruction bacillaire va progressivement s'accroître et se compléter.

Un remaniement folliculaire se constitue autour de la nécrose pour réaliser le follicule tuberculeux de Koester, lésion histologique pathognomonique de la tuberculose et qui comporte du centre vers la périphérie:

- la nécrose caséuse
- Les cellules géantes multinuclées de Langhans
- Les cellules épithélioïdes fusiformes disposées sous forme de palissade et la double couronne de cellules lymphocytaires entourées d'un tissu conjonctif lâche.

Dans les cas favorables le foyer nécrotique s'affermi et se rétracte, s'isole du reste de parenchyme pulmonaire par une capsule scléreuse et se calcifie. Cette évolution favorable est celle de la très grande majorité des sujets infectés par les bacilles tuberculeux.

Le passage de l'infection tuberculeuse à la maladie tuberculeuse est le fait du ramollissement du caseum qui, en créant les conditions optimales pour la prolifération des bacilles, apporte aux rares bacilles vivants, des conditions d'aérobiose différentes de celles qui existaient dans la nécrose permettant à ceux-ci de se multiplier sans entrave. De plus, favorisant l'ouverture et l'excavation du foyer vers la bronche et la circulation sanguine, le ramollissement du caseum est à l'origine de la dissémination des bacilles tuberculeux vers les zones pulmonaires encore saines, les autres organes et le milieu extérieur.

Certains de ces bacilles extra-cellulaires vont être phagocytés ensuite par les macrophages pour réaliser les lésions secondaires qui vont suivre le même cycle.

Au cours de cette succession d'événements, les populations de bacilles tuberculeux varient suivant le stade lésionnel.

On peut ainsi distinguer au moins trois populations de bacilles tuberculeux chez un patient (figure 1).

- La première population est représentée par les bacilles intracellulaires situés à l'intérieur des phagosolysosomes des macrophages en milieu acide. Leur croissance est ralentie et leur nombre est inférieur à 10^5 .

- La deuxième population est constituée par les bacilles contenus dans les zones caséuses solides. Leur taille ne dépasse pas 10^5 .

- La troisième population est formée par les bacilles contenus dans le caseum liquéfié où le pH est neutre et dans la paroi des cavernes dont le nombre varie entre 10^7 et 10^9 avec une moyenne à 10^8 .

- Il existe une quatrième population de bacilles tuberculose dits bacilles "dormants". Ils se localisent dans les organes profonds en très petit nombre et n'ont aucune manifestation clinique.

Parmi ces bacilles, il existe des mutants résistants aux antituberculeux à une fréquence de 10^6 en moyenne. L'objectif premier de la chimiothérapie de la tuberculose est l'élimination rapide et totale de tous les bacilles vivants présents dans les différents types de lésions.

1.4.2 Modifications biologiques provoquées par les bacilles tuberculeux (29, 57).

La pénétration du BK dans l'organisme s'accompagne de deux états biologiques particuliers imbriqués et qui ont un fondement strictement cellulaire.

Il s'agit d'une part, de l'immunité acquise et d'autre part, de l'allergie tuberculique.

1.4.2.1 Immunité acquise

Elle survient après le 15^e jour suivant le contact infectant et se consolide en 4 à 6 semaines.

Les tests cutanés de vérification ne seront réalisés qu'après ce délai. Elle est illustrée par le phénomène de Koch et a pour principal vecteur le macrophage dont la capacité de destruction cellulaire s'accroît. C'est une immunité de surinfection qui empêche d'une part l'essaimage bacillaire et qui, d'autre part, combat l'implantation de bacilles nouveaux venus de l'extérieur. Cette immunité acquise n'est cependant pas absolue dans la mesure où elle peut se laisser déborder. La vaccination par le Bacille de Calmette et Guérin (BCG) tire son principe et sa justification des effets bénéfiques de l'immunité acquise.

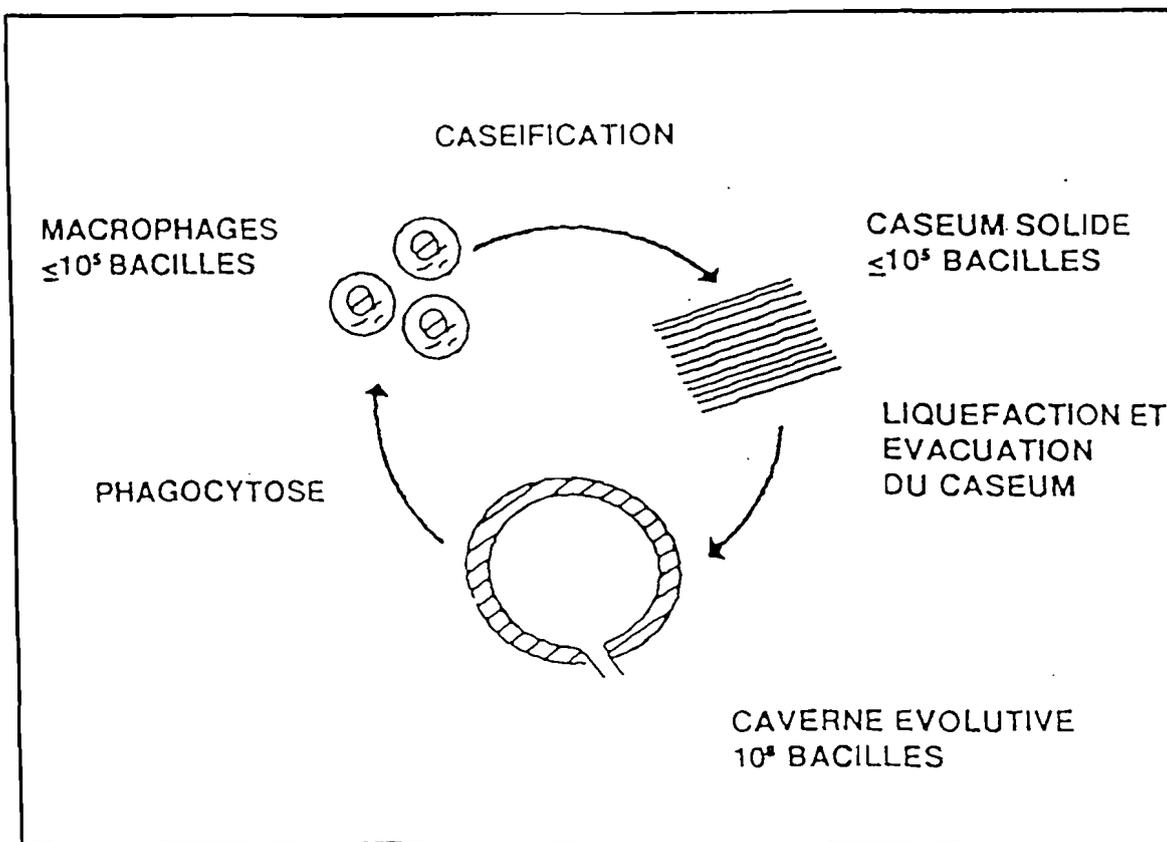


Figure 1 : Différentes populations bacillaires présentes dans les lésions tuberculeuses (57)
 (d'après GROSSET, J. Associations antibiotiques classiques et nouveaux antibiotiques pour la chimiothérapie et la chimioprophylaxie de la tuberculose)

1.4.2.2 Allergie tuberculinique

Elle apparaît après une phase de latence dite période anti-allergique qui dure 3 à 12 semaines . Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée qui est sous la dépendance des lymphocytes et qui est explorée par les tests cutanés tuberculiniques.

1.4.3 Interactions tuberculose-infection-tuberculose-maladie

Les notions d'immunité acquise et d'allergie tuberculinique permettent de classer les modes d'expression de la maladie tuberculeuse dans une population (**figure 2**).

Il est classique de distinguer:

- la tuberculose-infection qui correspond du point de vue biologique à un état d'équilibre entre l'organisme et les bacilles tuberculeux de primo-infection et qui se traduit uniquement par le virage des réactions cutanées tuberculiniques;
- la tuberculose-maladie qui résulte de la rupture de l'équilibre dans lequel vivait le patient jusque là en état de tuberculose - infection avec pour conséquence, le développement de lésions loco-regionales.

L'immunité acquise sensée normalement préserver de l'évolution vers la tuberculose - maladie est alors débordée, n'arrivant plus à s'opposer efficacement contre l'essaimage bacillaire et l'extension des lésions.

La rupture de l'équilibre a lieu soit à l'occasion d'une réinfection endogène, soit à la faveur d'une surinfection exogène, par suite d'une contamination extérieure massive. Dans les deux cas, elle apparaît toujours dans le cadre d'un déficit de l'immunité. Ainsi, toute réduction des moyens de défense de l'organisme augmente le risque de passage de la tuberculose - infection à la tuberculose - maladie.

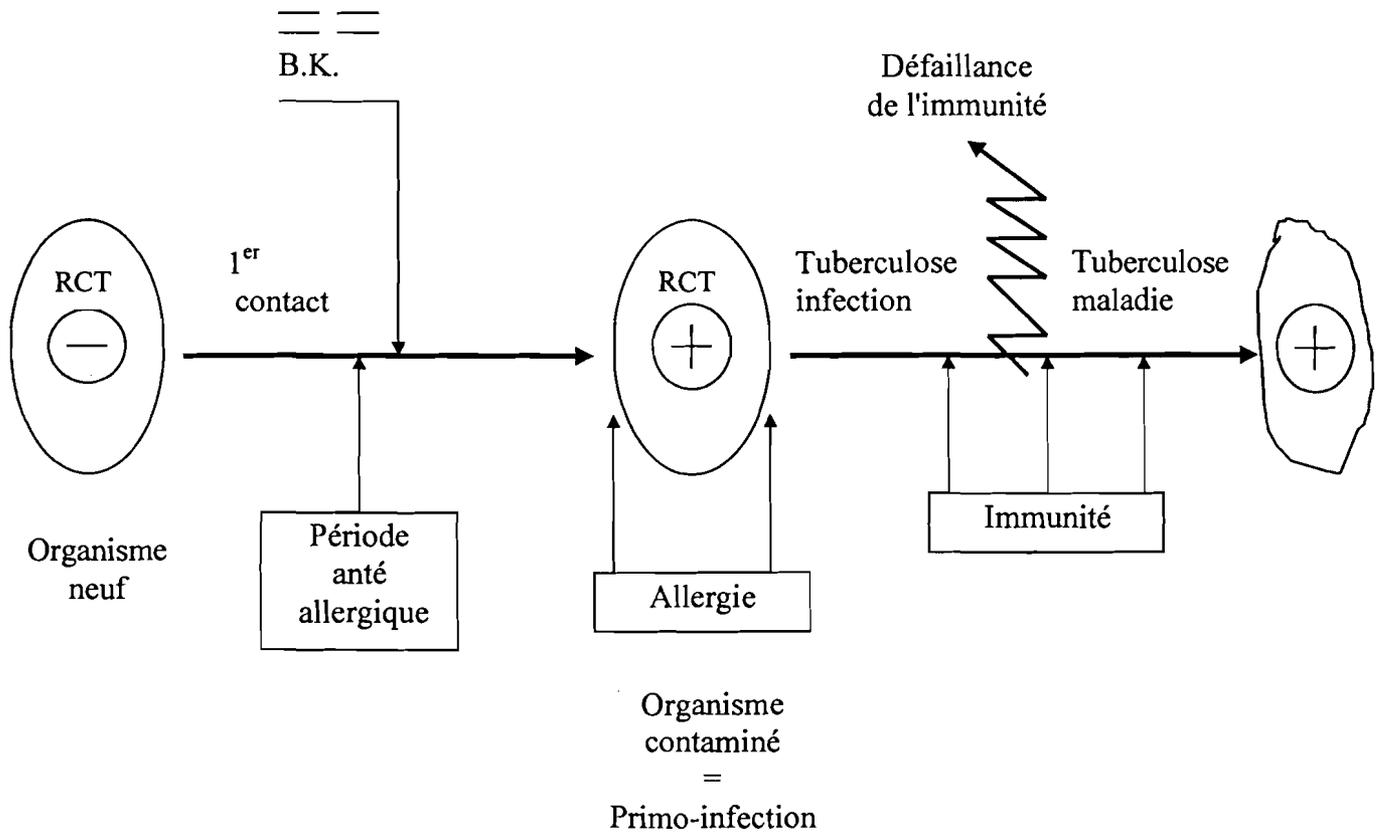


Figure 2 : Inter-relations tuberculose - infection tuberculose - maladie (14)

(D'après Bonnaud, F. Révision accélérée de Pneumologie)

1.4.4 Histoire naturelle de la tuberculose

L'histoire naturelle de la tuberculose passe par plusieurs étapes: contamination, tuberculose - infection, tuberculose - maladie (**figure 3**).

La contamination se fait habituellement par voie aérienne, elle résulte du contact avec un individu contagieux, atteint d'une tuberculose pulmonaire excavée qui émet des expectorations riches en bacilles tuberculeux. A la suite de ce contact, l'individu contaminé fait une tuberculose - infection dont la traduction uniquement biologique est représentée par le virage tuberculinique. A ce stade, il se développe une réponse immunologique plus ou moins efficace qui vise à circonscrire l'infection et à neutraliser les bacilles tuberculeux de primo-invasion . La majorité des personnes primo-infectées (95%) est immunisée et ne développe pas la tuberculose-maladie, en dépit de la persistance de bacilles dormants dans les lésions.

Dans certaines circonstances (quantité importante de germes inhalés, jeune âge, état d'immunodépression), les manifestations cliniques et radiologiques apparaissent, définissant la survenue de la tuberculose - maladie. Le passage de la tuberculose-infection à la tuberculose - maladie, peut se faire soit précocement au cours des deux premières années qui suivent l'infection tuberculeuse, soit tardivement, plusieurs années après. Chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine, le risque de passage de la tuberculose-infection à la tuberculose-maladie s'accroît considérablement.

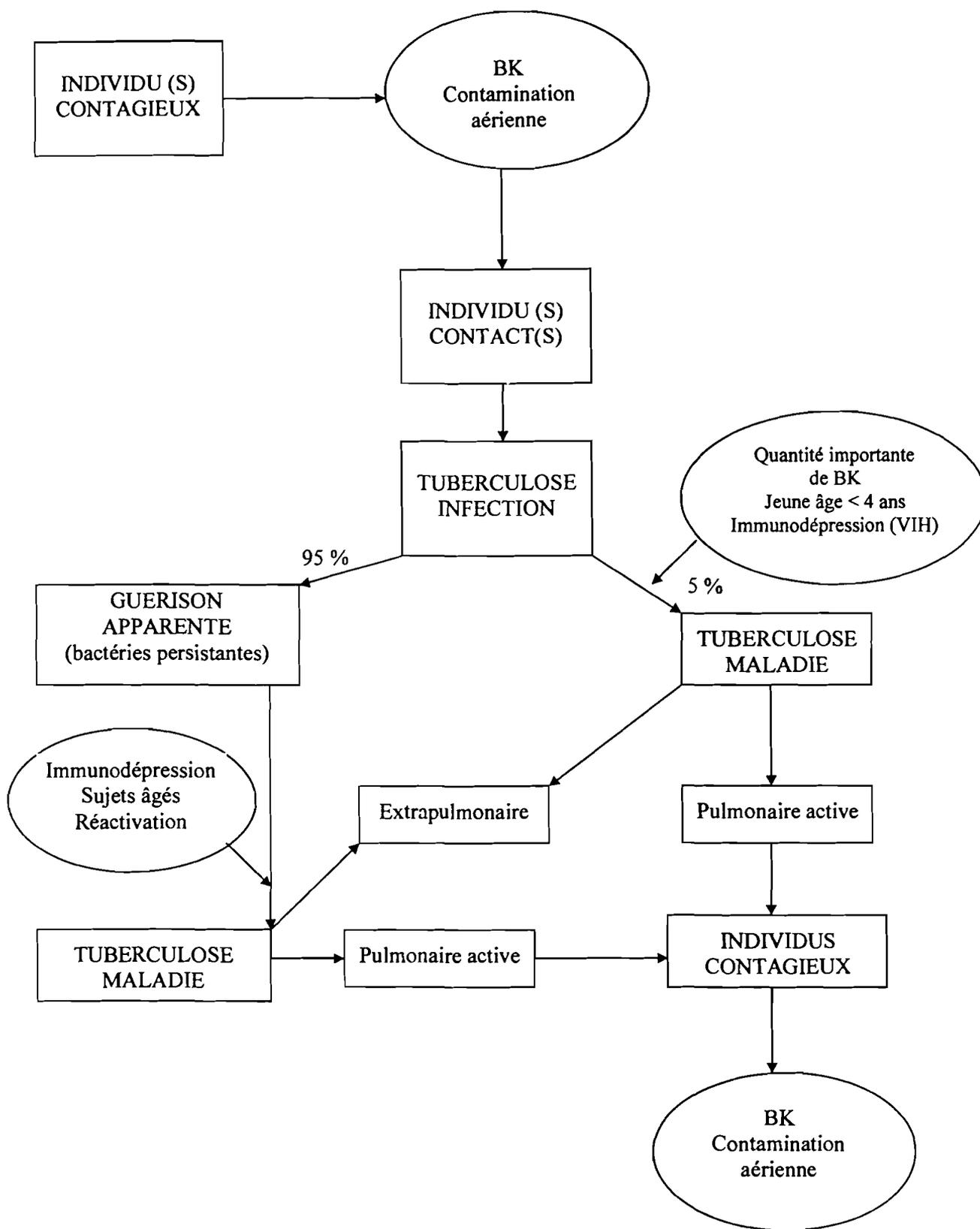


Figure 3 : Histoire naturelle de la tuberculose (12)

(D'après Begue, P. La tuberculose en France : comment arrêter l'épidémie)

I.1.5 Diagnostic de la tuberculose pulmonaire commune (24, 120)

C'est la forme la plus fréquente et la plus contagieuse et donc la plus grave au plan épidémiologique.

1.5.1 Circonstances de découverte.

Dans plus de 70% des cas la tuberculose pulmonaire est découverte à l'occasion de signes cliniques. Il s'agit de signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes) et de signes fonctionnels, en particulier la toux chronique, qui dure depuis au moins 15 jours et qui est rebelle à tout traitement symptomatique.

↳ Ainsi toute toux traînante doit faire pratiquer un examen bactériologique des crachats et dans la mesure du possible un cliché thoracique.

L'hémoptysie, émission de sang provenant des voies aériennes sous-glottiques après un effort de toux est moins fréquente, mais elle a l'avantage d'inquiéter le patient et son entourage, conduisant rapidement à consulter.

La dyspnée, lorsqu'elle survient est le fait des formes étendues ou des formes survenant sur poumons préalablement pathologiques.

Dans 30% des cas la découverte est due à un dépistage systématique.

1.5.2 Examens d'orientation

1.5.2.1 Intradermo-réaction à 10 unités de tuberculine (test de MANTOUX)

Elle explore l'immunité à médiation cellulaire par la recherche de l'allergie tuberculinique: on injecte 10 UI de tuberculine en intradermique à la face antérieure de l'extrémité supérieure de l'avant-bras droit. La lecture se fait au 3^e jour par la mesure du diamètre de la pulpe.

La positivité de l'IDR est un argument en faveur de la nature tuberculeuse de l'infection mais sa négativité doit être interprétée en fonction du terrain sur lequel la maladie survient.

La valeur sémiologique et discriminative de l'IDR est d'autant plus grande que le sujet est jeune.

1.5.2.2 Radiographie pulmonaire

L'examen clinique étant de peu de secours dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire, l'étape radiologique demeure importante .

La tuberculose pulmonaire se traduit par une association d'anomalies radiologiques le plus souvent évocatrices. Ces lésions siègent classiquement dans les lobes supérieurs ou dans le segment apical du lobe inférieur-(Fowler).

En cas d'immunodépression et surtout d'infection par le VIH, la localisation des lésions se modifie et elles prédominent aux bases et dans le segment moyen..

Trois types de lésions élémentaires sont caractéristiques (24, 120):

- Les infiltrats
- Les nodules
- et la caverne.

Ces lésions peuvent s'associer diversement et parfois s'accompagner d'images plurales et médiastinales

1.5.3 Examen de confirmation

Le diagnostic de certitude de la tuberculose pulmonaire repose sur la bactériologie. Les prélèvements concernent soit l'expectoration matinale à jeûn lorsque le patient est un cracheur, soit le liquide de tubage gastrique également à jeûn ou le liquide de fibro-aspiration, quand le patient n'arrive pas à expectorer.

L'examen direct de ces prélèvements permet seulement de noter à la coloration de Ziehl-Nielsen la présence de B.A.A.R.

Si théoriquement la mise en culture est indispensable pour le typage précis des B.A.A.R observés et un antibiogramme nécessaire en vue de connaître la sensibilité des germes aux différents antituberculeux, en pratique cela s'avère difficile et d'exécution limitée par les moyens techniques et financiers.

Ainsi la mise en évidence de B.A.A.R dans les expectorations des patients confirme suffisamment le diagnostic de tuberculose pulmonaire dans le cadre de l'application d'un programme de lutte antituberculeuse.

Quand les lésions sont excavées, l'examen direct est positif dans environ 90% des cas, mais en cas de lésions purement infiltratives, cette positivité ne dépasse pas en général 70% (24). Ainsi se trouve posé le problème de l'amélioration du diagnostic de la tuberculose par les nouvelles techniques rapides de détection et d'identification des bacilles tuberculeux représentés par la culture au Bactec et la réaction en chaîne de la polymérase (P.C.R) (47, 124).

I.1.6. Traitement de la tuberculose

1.6.1. Historique de la chimiothérapie antituberculeuse

Si le bacille de la tuberculose a été identifié et cultivé par Robert Koch en 1882, la *Streptomycine (S)* qui représente le premier médicament actif sur le BK n'a été découvert qu'en 1943.

Ce produit extrait d'une levure, *Streptomyces griseus*, par Waksman, Schatz et Bugie (134) a connu sa première utilisation comme antituberculeux en 1945, marquant ainsi une véritable révolution thérapeutique; on disposait en effet pour la première fois d'un traitement spécifique et actif sur la tuberculose. Pour la première fois également, une affection aussi inexorablement fatale que la méningite tuberculeuse était susceptible de ~~guérison. Très vite, cependant les limites de la monothérapie antituberculeuse sont~~ devenues manifestes car trois mois après l'utilisation de S, 70 à 80% des malades hébergeaient des bacilles résistants à ce médicament. Ce produit avait certes tué les bacilles sensibles mais il avait aussi permis de sélectionner des mutants résistants.

C'est pourquoi l'*Acide Para-Amino Salicylique (P.A.S)*, dont les propriétés tuberculostatiques avaient été mises en évidence en 1945 par Lehmann et l'*Isoniazide (H)*, dont les mêmes propriétés avaient été démontrées par Fox en 1952, ont été favorablement accueillis.

Avec la découverte du PAS et de l'H, l'association S-PAS-H est rapidement devenu le traitement de choix de la tuberculose. Comme chaque antituberculeux était actif contre

les mutants résistants des autres antituberculeux, on empêchait, dans la majorité des cas, la sélection des mutants résistants.

Très vite il a été constaté que cette triple association n'était pas capable de tuer rapidement tous, ou presque tous les bacilles sensibles et d'empêcher les rechutes après l'arrêt du traitement. Un traitement de 18 à 24 mois s'est avéré nécessaire pour laisser le temps aux défenses de l'organisme d'éliminer les bacilles persistants (4, 24, 46, 83)

Malgré un traitement aussi prolongé, le taux de rechute après arrêt du traitement atteignait encore 4% (24). Dès lors, le PAS a été de plus en plus abandonné et de la même manière, la S a été ainsi écartée des protocoles thérapeutiques du fait du haut risque d'ototoxicité que ce produit faisait courir aux malades. L'efficacité de la chimiothérapie antituberculeuse s'est radicalement améliorée au début des années 1970, lorsqu'on a disposé de la *Rifampicine (R)*. Cette molécule hémisynthétisée en 1967, présentait le double avantage d'être à la fois un puissant antituberculeux et le seul produit de la famille des rifamycines administrable per os.

En associant S - H - R, on a obtenu presque 100% de la guérison pour une durée de 9 mois de traitement, c'est-à-dire la moitié du temps requis pour que la triple association S - PAS - H soit aussi efficace (6, 17).

Le *Pyrazinamide (Z)* découvert en 1952 par Kushner, puis rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique, retrouve aujourd'hui un regain d'actualité dans le traitement de la tuberculose, dans la mesure où il agit sur les mycobactéries qui se multiplient lentement à l'intérieur des macrophages et dont la persistance semble être chez l'homme une des causes de rechute (52, 57, 132). Mieux, l'association R - H - Z a augmenté l'efficacité de la chimiothérapie dont la durée a pu ainsi être réduite de 9 à 6 mois, sans diminution de l'efficacité (46). Le Z a donc permis l'institution des régimes courts dont la durée n'excède pas 6 mois. A côté de ces principaux antituberculeux, de nombreuses autres substances de relais ont aussi apporté un appoint incontestable au traitement de la tuberculose. Ce furent successivement en :

1949, la Néomycine

1951, la Viomycine

1954, le Thiacétazone

1955, la Cyclosérine
1956, l'Ethionamide
1957, la Kanamycine
1961, l'Ethambutol
1962, la Capréomycine
1963, le Prothionamide

1.6.2 Problèmes de résistance

Dans toute population bacillaire suffisamment nombreuse, Il existe avant tout contact avec un antituberculeux donné, quelques rares bacilles qui lui sont d'emblée résistants.

L'administration isolée de cette drogue à dose efficace, va entraîner la destruction des seuls bacilles sensibles et donc la sélection de mutants résistants qui continuent à se multiplier. Bientôt la population bacillaire entièrement renouvelée, apparaîtra comme résistante à ce médicament. Ce problème est bien illustré par la courbe <<fall and rise>> (figure 4).

On distingue deux types de résistance au traitement antituberculeux qui sont d'une part, la résistance primaire et, d'autre part la résistance secondaire.

La résistance secondaire est une résistance acquise qui apparaît à la suite d'un traitement antibiotique préalable, insuffisant, mal conduit ou mal exécuté, chez des tuberculeux antérieurement traités.

La résistance primaire résulte de la contamination d'un sujet non traité antérieurement, par des bacilles devenus résistants chez le contaminateur.

La résistance primaire étant le reflet de la résistance secondaire, le souci premier du thérapeute doit être de ne pas créer de nouvelles résistances acquises qui sont de réelles sources de difficultés thérapeutiques.

Ainsi dans une étude réalisée en Côte d'Ivoire en 1992, le Professeur Dosso (45) estimait la résistance primaire à 8,5% pour l'INH; 1,7% pour EMB. et 8,5% pour la rifampicine.

La résistance secondaire était de 45,5% pour la rifampicine.

C'est ici le lieu de rappeler les deux principaux buts du traitement de la tuberculose :

- le premier vise à l'élimination rapide et totale de tous les bacilles vivants présents dans les lésions, source de contamination interhumaine, afin d'empêcher la dissémination de la maladie dans la population concernée.

- le second but est d'empêcher l'apparition de bacilles mutants résistants.

Pour atteindre ces deux objectifs, il importe de disposer de l'association d'antituberculeux capables de détruire à la fois les bacilles qui se multiplient activement dans les lésions tuberculeuses et ceux qui se multiplient lentement dans les macrophages, responsables des rechutes.

Cette association d'antituberculeux des régimes actifs, bactéricides et stérilisants est capable de guérir la totalité des malades si elle est administrée correctement.

Les six produits recommandés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires (UICTMR) pour le traitement de la tuberculose sont les suivants:

Isoniazide, Streptomycine, Thiacétazone, Ethambutol, Rifampicine, Pyrazinamide (89).

L'activité d'un antituberculeux se juge sur sa capacité à tuer les bacilles et donc à obtenir la négativation de l'expectoration (pouvoir bactéricide) et sur sa capacité à tuer également les rares bacilles persistants dans les macrophages et donc à s'opposer aux rechutes après l'arrêt du traitement (pouvoir stérilisant).

Des études expérimentales ont permis d'établir dans cet esprit une hiérarchie des antituberculeux selon leur site d'action dans les lésions.(70).

La Rifampicine et l'Isoniazide, qui se montrent actifs à la fois sur les bacilles extra et intracellulaires sont des médicaments majeurs à la fois bactéricides et stérilisants .La Rifampicine semble par ailleurs particulièrement efficace sur les germes persistants tels qu'on les trouve dans le caseum où le Ph est neutre.

Le Pyrazinamide est actif sur les bacilles intramacrophagiques où le Ph est acide.

La Streptomycine demeure uniquement bactéricide sur les germes extracellulaires.

L' Ethambutol est bactériostatique aux doses thérapeutiques chez l'homme mais il agit sur les populations intra et extracellulaires.

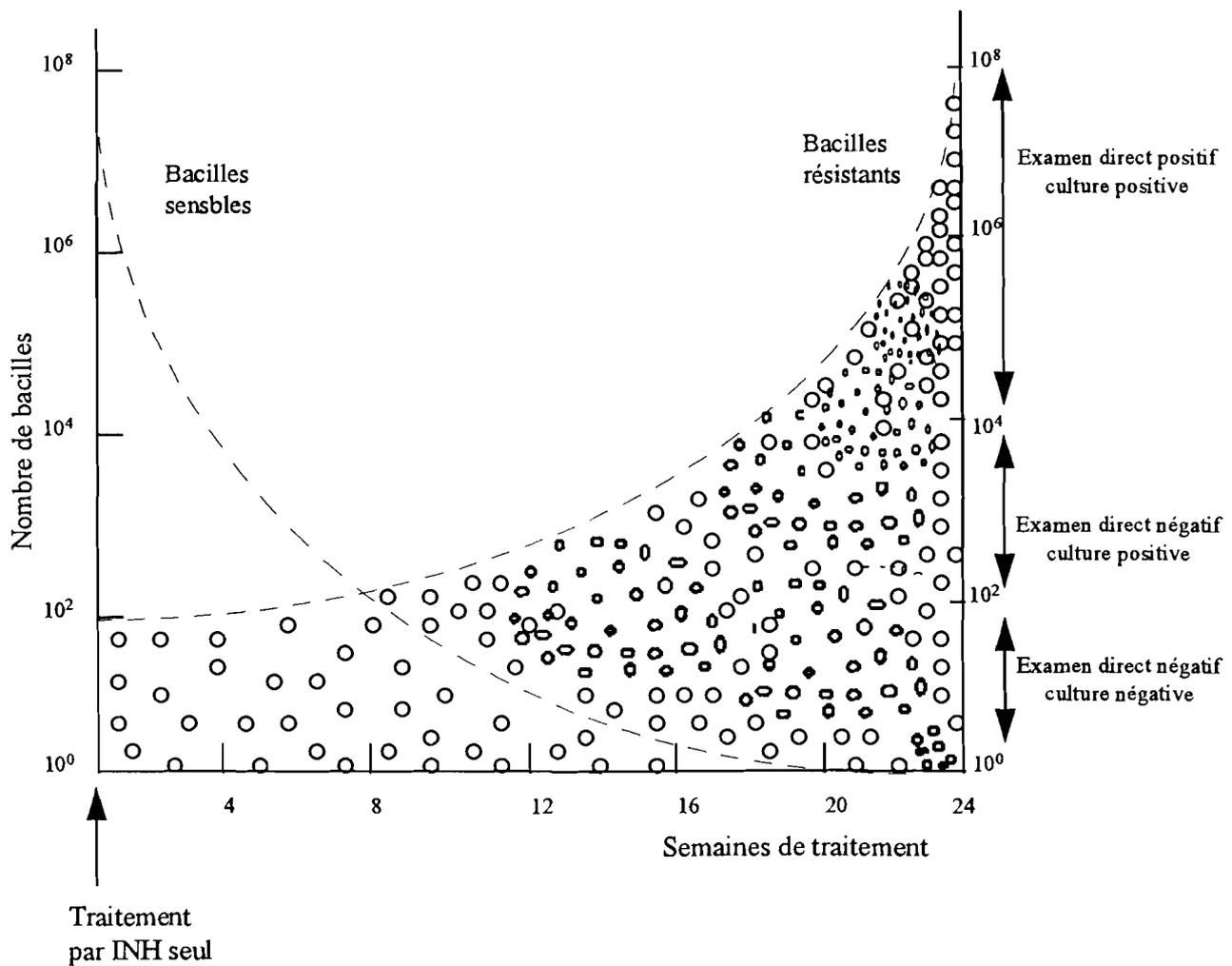


Figure 4 : évolution des bacilles après monothérapie par INH=Courbe de fall and rise (125)
 (D'après Toman, K. Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose).

Le Thiacétazone n'est que bactériostatique.

Des schémas thérapeutiques modulables en fonction des conditions socio-économiques des pays, ont été proposés pour le traitement actuel de la tuberculose.

La Société de Pneumologie de Langue Française a recommandé en 1983 deux schémas thérapeutiques (24, 120).

- Le premier schéma de 9 mois, associe pendant les deux premiers mois l'Isoniazide, la Rifampicine et l'éthambutol. Ce dernier est ensuite arrêté en maintenant une bithérapie de 7 mois par isoniazide et Rifampicine.

- Le deuxième schéma court d'une durée de 6 mois, débute par une quadrithérapie de 2 mois avec l'association Isoniazide-Rifampicine-Pyrazinamide-Ethambutol.

Le Pyrazinamide et l'Ethambutol étant arrêtés au bout du deuxième mois de traitement.

Le schéma proposé par l'Américain Thoracic Society en 1986 est un régime de 6 mois comportant au départ l'Isoniazide, la Rifampicine et le Pyrazinamide donnés pour deux mois, avec de l'Isoniazide et de la Rifampicine pour les quatre mois suivants.

Le protocole thérapeutique utilisé en Côte d'Ivoire depuis 1985 est celui de l'Américain Thoracic Society.

1.6.3 Antituberculeux majeurs (20, 27, 29, 62, 133)

1.6.3.1 Rifampicine (Rifamide*, Rimactan*).

La rifampicine est le résultat de recherches conduites sur les rifamycines, antibiotiques extraits de *Streptomyces mediterranei* dont l'élément le plus actif est la rifamycine B (Laboratoire Le Petit). En effet, cette rifamycine B se relèvera active sur nombre de germes, notamment sur le bacille tuberculeux ce qui rapidement orienta les recherches vers l'hémisynthèse de composés plus actifs et également plus maniables tels que la rifamicine SV (1961) et la Rifampicine (1967), cette dernière présentant le double avantage d'être à la fois un puissant antituberculeux et le seul élément de la famille des rifamycines administrable par voie orale.

- Mécanisme d'action, modalités d'action .

La rifampicine perturbe la transcription . En effet, elle inhibe de manière spécifique l'ARN polymérase-ADN dépendante bactérienne. Elle est sans effet sur les étapes ultérieures de la synthèse protéique.

Par ailleurs, la rifampicine semble douée de propriétés immunosuppressives dont on ne connaît pas encore la portée clinique. Il s'agit d'un antibiotique bactéricide donnant lieu à des phénomènes de bactériopause proches de ceux que l'on observe par exemple avec les macrolides.

- Interactions médicamenteuses (27)

La rifampicine est un excellent inducteur enzymatique qui va induire la biotransformation d'un certain nombre de molécules dont : les anticoagulants oraux, la digitaline, les oestrogènes, les corticoïdes, et certains sulfamides hypoglycémiant (tolbutamide).

Elle induit son propre métabolisme (auto-induction) ce qui explique que sa demie - vie passe de 3-5 heures au début du traitement à 2-3 heures au bout de 2 à 4 semaines . Par ailleurs, barbituriques et tranquillisants peuvent augmenter la vitesse de biotransformation de la rifampicine .

Enfin, au niveau hépatique des interactions ont été décrites entre rifampicine et probénécid et entre rifampicine et bilirubine(ce qui explique que cet antibiotique ne puisse pas être administré au cours des premiers jours de la vie et tout particulièrement chez le prématuré). Dans chacun de ces cas, il s'agit de compétition avec la rifampicine pour la fixation aux protéines hépatocytaires.

Tableau I - Interactions médicamenteuses de la Rifampicine (27)

Médicaments	Effets indésirables	Conduite pratique
• Anticoagulants oraux—	↘ Effet antituberculeux	Réajuster les antivitamines K, surveiller + + la coagulation
• Contraceptifs oraux	↘ Effet contraceptif	Prévenir la patiente et le conjoint, modifier la contraception
• Digitoxine, digoxine	↘ Taux environ 50%	Ajuster dose digitoxine
• Cortisol	↘ Demi- vie du cortisol	Ajuster dose cortisol
• Tolbutamide	↘ Taux environ 50%	Répéter glycémie, ajuster doses de dolipol
• Novobiocine	↗ Risque ictère	Ne pas associer
• Troléandomycine	↗ Risque ictère	Ne pas associer
• Phénobarbital	↘ Taux de rifampicine	Ne pas associer
• Benzodiazépine	↘ Taux de rifampicine	Ne pas associer
• Probenécide	↘ Toxicité de Rifampicine	Ne jamais associer

(D'après Chretien, J. Abrégé de Pneumologie)

• Effets secondaires (53)

- Réactions d'hypersensibilité:

Elles sont rares et jamais croisées avec celles des autres médicaments.

- Hépatotoxicité :

Les accidents hépatiques sont relativement rares (<10 %) et se développent de préférence sur certains terrains (éthyliques, insuffisance hépatocellulaire préexistante).

Quoi qu'il en soit il est le plus souvent difficile d'affirmer la responsabilité de la rifampicine en de telles circonstances, dans la mesure où elle est toujours associée à des antibiotiques eux-mêmes hépatotoxiques tels que l'isoniazide, l' Ethambutol, le prothionamide ou le PAS. Cette atteinte hépatique est le plus souvent asymptotique (augmentation des transminases qui se normalisent au cours du traitement ou à son arrêt); seulement dans environ 3% des cas surviennent des ictères à bilirubine conjuguée (diminuer la posologie chez l'insuffisant hépatique)

-Toxicité hématologique

Il s'agit de manifestations à caractère immuno-allergique qui se traduisent le plus souvent par une baisse notable des plaquettes circulantes ou plus rarement par une anémie hémolytique. Ce sont des accidents qui surviennent presque exclusivement lors des traitements intermittents et lorsque les doses mises en oeuvre sont élevées (1200 mg par jour).

-Accidents rénaux

On a décrit des fièvres brutales avec douleurs lombaires suivies rapidement d'oligurie, puis d'anurie avec nécessité d'épuration extrarénale. Il semble qu'il s'agisse là encore d'une réaction de nature immuno-allergique avec apparition d'anticorps anti-rifampicine

-Accidents divers

C'est de la même manière que l'on explique la survenue du « syndrome abdominal » (douleur abdominale, diarrhée, vomissement) ainsi que la survenue du « syndrome respiratoire » (dyspnée).

- Effets tératogènes

C'est à des doses dix fois supérieures à celles que l'on utilise chez l'homme que l'on a pu induire chez la souris et la rate des malformations foetales; ainsi la rifampicine est elle déconseillée au cours des trois premiers mois de la grossesse.

- Posologie

Une dose de 10 mg par Kg de rifampicine fournit en moyenne des concentrations sériques satisfaisantes mais l'existence d'importantes variations individuelles nécessite une mesure de la concentration sérique en rifampicine devant l'apparition de troubles d'intolérance digestive ou allergiques.

1.6.3.2 Isoniazide (INH, Rimifon*)

La synthèse de l'isoniazide (hydrazide de l'acide isonicotinique) remonte à 1912, mais ses propriétés antituberculeuses ne furent mises en évidence qu'en 1952 à la fois par les laboratoires SQUIBB et ROCHE. En effet, c'est en 1952 que Fox et Bernstein démontrent les propriétés tuberculostatiques de l'isoniazide à la fois chez l'animal et chez l'homme.

L'isoniazide par les qualités qu'il présente, est assurément le meilleur antituberculeux que l'on possède (grande efficacité, toxicité relativement modérée, prix de revient particulièrement bas). Par ailleurs, des résistances secondaires peuvent apparaître très rapidement au cours de traitement à l'isoniazide. En effet, en l'absence d'association avec d'autres antituberculeux, des mutants résistants surviennent dès la deuxième semaine. Les chiffres suivants fournis par l'expérimentation clinique en 1952 sont particulièrement significatifs:

- 11% de résistance à 1 mois
- 52% de résistance à 2 mois
- 71% de résistance à 3 mois

Cette résistance n'est pas croisée avec d'autres antituberculeux et son incidence peut être considérablement diminuée voire annulée si on a la précaution d'associer l'isoniazide à un ou deux antituberculeux. Elle peut être mesurée par le pourcentage de *Mycobacterium tuberculosis* survivants dans un milieu de culture contenant 0,2 µg/ml d'isoniazide.

La souche est alors dite résistante si le pourcentage de survie est supérieur à 1%, c'est la méthode des proportions de Canetti et Rist (20)

- Mécanisme d'action, modalités d'action

Le mécanisme d'action de l'isoniazide est encore mal connu. La seule chose bien établie est qu'au contact de l'INH, les BK perdent leur caractère alcoolo-acido-résistant de sorte qu'à la coloration de Ziehl-Nielsen, ils apparaissent colorés en bleu et non en rouge.

Plus récemment on a pu montrer que l'INH inhibait la synthèse d'acides mycoliques dans le *Mycobacterium tuberculosis* par inhibition de la mycolase synthétase qui est l'enzyme spécifique de ce bacille et ce qui est intéressant ici de noter, c'est que la concentration en INH nécessaire à l'inhibition de cette enzyme correspond au CMI de cet antibiotique pour *Mycobacterium tuberculosis*. On ne peut cependant pas encore affirmer qu'il s'agit là du seul mécanisme d'action.

L'INH est bactéricide, aussi bien sur les BK contenus dans les cavités ou les liquides de l'organisme (BK extracellulaires) que sur les BK phagocytés par les macrophages (BK intracellulaires). Mais l'INH n'agit que sur les BK en pleine activité métabolique et notamment en voie de division.

- Pharmacologie (133)

L'INH possède des propriétés pharmacologiques très particulières. Chez l'homme l'INH subit des transformations métaboliques multiples dont la principale est une acétylation. Cette acétylation est réalisée au niveau de la paroi de l'intestin grêle, du foie et des masses musculaires. Or, la puissance de l'acétylation, donc la vitesse de transformation de l'INH ingéré, est généralement déterminée et donc stable chez une personne donnée, mais de valeur très diverse selon les individus et les races.

Cela permet une répartition des populations en "acétyleurs"(ou inactivateurs rapides et en acétyleurs lents) avec des conséquences dans la posologie de l'INH.

- Interactions médicamenteuses

Tableau II- Interactions médicamenteuses de l'Isoniazide (27)

Médicaments	Effets indésirables	Conduite pratique
<ul style="list-style-type: none"> • Anti-acides gastriques à base d'aluminium • Disulfirame • Phénytoïne • Dérivés salicylés 	↘ Effet de l'isoniazide → Psychose, ataxie ↗ Taux phénytoïne ↗ Toxicité de l'isoniazide	Ne pas associer ; utiliser la «dose ajustée »d'isoniazide Ne jamais associer Ne pas associer, ou réajuster Eviter ; prévenir le malade
<ul style="list-style-type: none"> • Probenécide 	↗ Toxicité de l'isoniazide	Ne jamais associer
<ul style="list-style-type: none"> • Ambilhar • Perhélixiline • Anesthésie 	→ Psychose ↗ Risques toxiques → Risques d'ictère	Ne jamais associer Ne pas associer Arrêter 15 jours l'isoniazide

(D'après Chretien, J. Abrégé de Pneumologie)

TABLEAU III : Interactions de l'Isoniazide (62)

Produits associés	Conséquences sur le médicament associé à l'Isoniazide et sur l'état clinique
Rifampicine	Absence d'effet significatif sur le métabolisme
Diphénylhydantoïne (Dihydan), Carmabazépine (Tégréto), Ethosuximide (Zarontin), Primidone (Mysoline), Acide valproïque (Dépakine) Diazépam (Valium) Triazolam (Halcion)	Inhibition du catabolisme et élévation des concentrations plasmatiques à l'origine d'accidents de surdosage qui peuvent être sévères avec la DPH
Antivitamines K	Diminution du catabolisme, élévation des concentrations plasmiques, risque d'accidents hémorragiques par surdosage
Théophylline	Conséquences pharmacocinétiques variables
Enflurane	Défluoration accélérée
Halothane	Possibilité d'hépatotoxicité accrue
Vitamines B6 et PP	Antagonisme compétitif (polynévrite, pellagre)

(D'après Hugues, F.C., les interactions observées avec les médicaments antituberculeux).

- Effets secondaires

La molécule d'INH est à la fois très diffusible, étant donné sa petite taille, et biochimiquement très active, non seulement en elle-même, mais plus encore par certains de ses dérivés métaboliques hautement toxiques.

-Troubles neuro-toxiques:

Ils vont de simples névralgies à d'authentiques crises de bouffées délirantes.

-Toxicité hépatique:

L'hépatite à tous ses degrés, spécialement à craindre lors de l'utilisation simultanée d'INH et de rifampicine.

-Troubles de la série endocrinienne:

Depuis de simples poussées d'acné jusqu'à des hypercorticismes surrénaliens.

En fait, ces troubles sont très rares avec une posologie convenable de l'INH, et n'apparaissent le plus souvent qu'à la faveur de doses trop fortes.

- Posologie

Il est établi que la dose correcte d'INH est celle qui assure à l'utilisateur une concentration sérique comprise entre 1 et 2 mcg/ml, mesurée trois heures après l'ingestion. Or, une même dose d'INH fournit à des personnes différentes, des concentrations sériques de valeurs très diverses. De là une opinion de plus en plus répandue parmi les médecins et les services hospitaliers : la seule façon de déterminer la dose correcte d'INH est de faire une mesure systématique de la concentration sérique d'INH, au début du traitement, pour tous les malades : on y gagne la disparition presque totale des troubles ou des incidents toxiques, au prix d'un examen facile et peu onéreux. Le caractère systématique de cette mesure n'est pas accepté par d'autres qui réservent le dosage de l'INH actif aux groupes à risques, par exemple les insuffisants rénaux ou hépatiques, les personnes âgées, etc. Pour les autres, une posologie moyenne de 5 mg/kg est adoptée par principe, mais ajustée après dosage que lorsque des troubles apparaissent.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'un ajustement de la dose d'INH est souhaité, il existe un graphique simple qui permet de le réaliser (**figure 5**)

Ce graphique résulte de l'équation régissant (dans la race blanche) les rapports dose/concentration sérique d'INH:

$$\frac{C_3 + 0,6}{D} = I_3$$

dans laquelle:

C3 = Concentration sérique en INH actif à la 3^e heure, exprimée en mcg/ml;

D = dose d'INH ingéré, exprimée en mg/kg de poids corporel;

I₃ = une constante propre à chaque individu, et généralement appelée "indice d'inactivation de l'INH ". Sa valeur est inférieure à 0,5 pour les inactivations rapides, et supérieure à 0,6 pour les inactivations lentes (133).

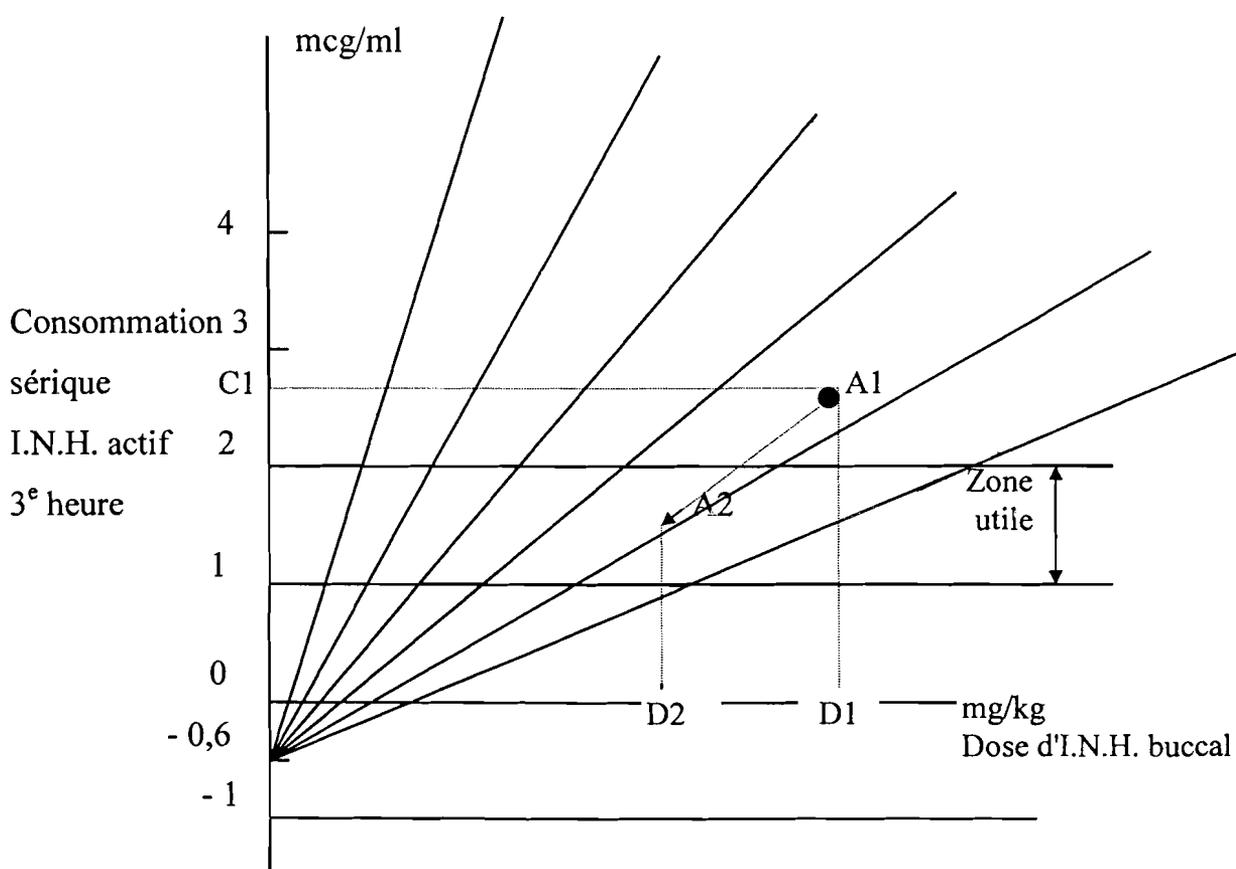


Figure 5 : Schéma d'ajustement de la dose d'INH (133)
(D'après Vivien, J. Pharmacologie clinique des principaux médicaments antituberculeux)

(Si une dose D1 fournit une concentration sérique C1 située en dehors de la zone utile, il suffit de faire glisser le point A1 jusqu'à la position A2 située sur le même rayon et à l'intérieur de la zone utile pour connaître la dose D2 utile, dite "dose ajustée").

1.6.3.3 Pyrazinamide (Z-pirilène) (57, 89, 132)

Le pyrazinamide découvert en 1952 par Kushner, puis rapidement abandonné en raison de sa toxicité hépatique, retrouve aujourd'hui un regain d'intérêt dans le traitement de la tuberculose, dans la mesure où il agit sur les mycobactéries qui se multiplient lentement à l'intérieur des macrophages et dont la persistance chez l'homme semble être une des causes de rechute. De plus il pénètre à la fois dans le liquide céphalo-rachidien où il atteint des concentrations voisines de celles du sang.

L'association H-R-Z a augmenté l'efficacité de la chimiothérapie qui a pu ainsi être réduite de 9 à 6 mois, sans diminution de l'efficacité. Le Z a donc permis l'institution des "régimes courts" dont la durée n'excède pas 6 mois.

La voie orale est la voie classique d'administration.

● Interactions médicamenteuses

Le pyrazinamide accroît l'hépatotoxicité de l'INH par l'intermédiaire de son métabolisme hépatique, d'où la nécessité d'un respect strict des posologies. En effet, les risques de cytolyse hépatique sont importants et sont fonction à la fois de la dose, de la durée d'utilisation et de l'association pratiquée (en association avec l'INH la fréquence des accidents est de 2 à 3% à 3 mois et de 6% à 6 mois et même d'avantage pour certains auteurs).

● Effets secondaires

- *Arthralgies*

- *Eruptions cutanées.*

1.6.3.4 Ethambutol (dexambutol. Myambutol.)

L'éthambutol fut découvert aux Etats Unis en 1961 par les chercheurs des laboratoires LEDERLE qui montrèrent, dans un premier temps, l'action de la disopropyl-éthylènediamine sur la tuberculose expérimentale de la souris avant de synthétiser l'éthambutol, dérivé le plus actif de cette famille. Il s'agit de la N, N'-dihydroxybutyléthylènediamine commercialisée sous forme de chlorhydrate.

- Spectre

L'éthambutol n'est actif que sur les mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, ainsi que sur certaines mycobactéries atypiques).

Il est plus souvent actif sur les bacilles résistants aux autres antituberculeux.

Des résistances secondaires peuvent se développer en cas de thérapeutique mal adaptée; elles sont toute fois très rares.

A l'inverse, les phénomènes de résistance primaire sont plus fréquents qu'avec l'INH (4%).

Associé à l'INH seul, il négative 92% des tuberculoses récentes.

- Mécanisme d'action, modalités d'action

Son mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu. On peut penser qu'il agit à la manière d'un anti-métabolite inhibant la synthèse d'ARN des mycobactéries. Il a par ailleurs, la propriété de chélater les métaux et notamment le cuivre, le zinc, ce qui n'explique pas nécessairement son action puisque les autres chélateurs ne sont pas pour autant des antituberculeux.

L'action inhibitrice maximale est obtenue pour des Ph voisins de la neutralité. L'éthambutol agit sur les mycobactéries en phase de croissance.

- Absorption

Après administration orale, qui est la voie classique d'utilisation, l'éthambutol est absorbé à raison de 80%. Le pic sérique est alors obtenu au bout de 3 à 4 heures. La présence d'aliments ne modifie pas l'absorption.

- Interactions médicamenteuses

L'éthambutol semble interférer avec le métabolisme du Zinc. Lorsque l'éthambutol est associé à l'INH, il est important d'adapter les doses des deux médicaments en fonction du risque de sommation.

- Effets secondaires

Le risque majeur de l'éthambutol est un risque oculaire: l'éthambutol peut en effet être responsable d'une névrite optique rétrobulbaire, caractérisée par une dyschromatopsie, une baisse de l'acuité visuelle, un scotome central avec papille normale. Les risques de

névrite optique sont dose-dépendants: ils semblent à peu près nuls à 20 mg/kg d'EMB chaque jour et pour les doses inférieures. Les risques sont nets à partir de 25 mg/kg et augmentent avec la durée du traitement.

L'arrêt de l'EMB dès l'apparition des premiers signes est impératif.

Les autres risques toxiques sont exceptionnels et bénins (risques digestifs, rashes cutanés, leuconeutropenies), sans être certains que l'EMB soit seul en cause. L'action toxique de l'EMB peut se coupler avec d'autres effets toxiques, tels que ceux du tabac ou de l'alcool par exemple.

- Posologie

Elle doit être strictement déterminée, car la marge entre la dose efficace et la dose toxique est très étroite. L'utilisation buccale de 20 mg/kg ne doit être dépassée que très exceptionnellement pour de courtes durées et sous surveillance oculaire étroite car une augmentation de la dose buccale ne fournit pas une augmentation de concentration sérique proportionnelle.

1.6.3.5 Streptomycine

La streptomycine et ses dérivés, dans lesquels les sucres constitutifs sont liés à un noyau streptidine, sont des aminosides naturels. Les autres aminosides naturels font partie du groupe des desoxystreptamines (134).

- Mode d'action

La streptomycine a une action bactéricide, elle n'est active que vis - à - vis des germes extracellulaires. Son Ph optimum d'activité est de 8. Le sérum, le pus ne l'inactivent pas. Elle se fixe au niveau du ribosome 30 S et perturbe la synthèse des protéines, conduisant à la formation de protéines non-fonctionnelles.

Elle exerce de plus des effets sur la perméabilité membranaire, la respiration bactérienne et au niveau de l'ADN.

- Résistance

La résistance microbienne à la streptomycine est fréquente.

La résistance chromosomique est due à une modification des sous-unités 3 à 5 des ribosomes. Le taux de mutation est très élevé surtout pour les entérobactéries.

La résistance extra-chromosomique correspond à une inactivation de l'antibiotique par des enzymes: (une adényl-synthétase et une phospho-transférase).

L'apparition de résistance peut être retardée ou empêchée par l'association avec d'autres antibiotiques surtout lors du traitement de la tuberculose et des infections à entérocoques.

La résistance croisée unilatérale avec les autres antibiotiques oligosaccharidiques est en faveur de la streptomycine.

- Absorption

Après administration orale, la streptomycine n'est pas absorbée dans le tube digestif. En conséquence, des concentrations élevées in situ sont atteintes. L'élimination intacte par les selles atteint 98%.

Après administration par voie intramusculaire, l'absorption est rapide.

- Interactions médicamenteuses

Quelques rapports confirment la potentialisation réciproque des toxicités cochléo-vestibulaires et rénales lors de l'association malencontreuse et contre - indiquée de la streptomycine à la capréomycine, à la kanamycine ou à la viomycine.

L'association de la streptomycine à des antibiotiques du groupe des lincosamides ou des polymyxines majore le risque de blocs neuro-musculaires.

1.6.3.6 Thiacétazone

Cette thiosemicarbazone a été promue malgré sa toxicité au rang d'antituberculeux majeur dans les pays sous-développés du fait de son très bas prix de revient. On l'utilise alors à la dose de 150 mg par jour en association avec l' INH (300 mg/jour) et la streptomycine (1g/jour).

Cette molécule est hépatotoxique et, en ce sens, renforce la toxicité de l'INH à laquelle on l'associe constamment (risque d'hépatite médicamenteuse mortelle).

A cela il faut ajouter qu'elle potentialise l'ototoxicité de la streptomycine et des autres antituberculeux ototoxiques et qu'elle peut être responsable à la fois d'aplasie ou d'hypoplasie médullaire et de syndrome de LYELL mortel.

Il a été abandonné du fait de ses effets secondaires gravissimes, parfois mortels en particulier chez les malades VIH positifs (79)

1.6.4 Nouvelles perspectives thérapeutiques

Malgré l'arsenal thérapeutique important, le besoin se fait sentir de disposer de nouveaux antibiotiques actifs contre *Mycobacterium tuberculosis* pour traiter les malades porteurs de bacilles résistants aux antituberculeux les plus efficaces actuellement et aussi pour raccourcir encore la durée du traitement des malades porteurs de bacilles sensibles.

De plus, la fréquence de l'infection disséminée due à *Mycobacterium avium* chez les malades atteints du SIDA exige un traitement efficace, pour lequel il nous faut posséder de nouveaux antibiotiques dont l'efficacité contre *M. avium* soit démontrée.

Parmi tous les antibiotiques ou classes d'antibiotiques actifs contre les mycobactéries, seuls ceux qui font partie des fluoroquinolones et les macrolides ont une nette activité contre les mycobactéries résistantes à l'isoniazide et à la rifampicine. D'autres antibiotiques dont ceux dérivés de la rifampicine et des phénazines ont un intérêt potentiel.

1.6.4.1 Fluoroquinolones

Ce sont des dérivés fluorés de l'acide nalidixique. La majorité des fluoroquinolones sont actives in vitro sur *M. tuberculosis* et quelques mycobactéries atypiques, à l'exception de *M. avium* (56).

Dans le traitement de la tuberculose chez l'homme, l'ofloxacine a une activité indiscutable mais limitée (128, 129) . Des résultats beaucoup plus prometteurs ont été rapportés concernant le Sparfloxacin avec une posologie capable de prévenir complètement le développement des lésions chez la souris six fois plus faible que celle requise pour l'ofloxacine (64) . Des études complémentaires chez l'homme doivent permettre de préciser la place de la Sparfloxacin dans le traitement de la tuberculose.

1.6.4.2 Clarithromycine

Il s'agit d'un dérivé 6-O-méthyl de l'erythromycine qui a in vitro une activité médiocre contre *M. tuberculosis* mais une bien meilleure activité contre *M. avium* (56). In vivo, elle a une efficacité indiscutable contre les infections à *M. avium* chez les patients atteints de SIDA (35), mais son rôle exact dans le traitement des infections à *M. avium* chez les sujets VIH-séropositifs reste encore à préciser.

1.6.4.3 Phénazines

La Clofazimine (B663 ou Lamprène) est un colorant phénazine qui a une activité principalement bactériostatique contre *M. tuberculosis* et *M. leprae*. En raison de sa faible concentration minimale inhibitrice sur *M. avium*, on a recommandé la Clofazimine pour le traitement des infections disséminées à *M. avium* chez les malades atteints de SIDA.

1.6.4.4 Dérivés de la rifampicine

La rifapentine et la rifabutine ont un avantage potentiel sur la rifampicine contre *M. avium* et pourraient être très utiles dans le traitement de l'infection à *M. avium* chez l'homme (36).

1.6.4.5 Association Amoxicilline-acide clavulanique

Dans la recherche de nouveaux produits antituberculeux efficaces pour traiter la tuberculose résistante, l'association amoxicilline - acide clavulanique s'est révélée efficace pour le traitement des infections à *M. tuberculosis*.

En effet, *M. tuberculosis* possède une bêta-lactamase responsable probablement de sa résistance aux bêta-lactamines(66).

La combinaison de l'acide clavulanique, inhibiteur de bêta-lactamase, avec l'amoxicilline est bactéricide pour *M. tuberculosis* in vitro (34).

Ainsi des tuberculeux porteurs de germes multirésistants ont été traités avec succès après adjonction de l'association amoxicilline - acide clavulanique au traitement antituberculeux de deuxième ligne (63).

D'autres études sont encore nécessaires pour affirmer l'efficacité de l'association amoxicilline- acide clavulanique sur M. tuberculosis.

1.6.4.6 Stratégie TDS (DOTS)

On sait désormais que la tuberculose multirésistante trouve son origine dans les traitements médicamenteux administrés de manière partielle ou incohérente.

L'Organisation Mondiale de la Santé a donc fait sienne la stratégie connue sous le nom de "traitement de brève durée sous surveillance directe", ou TDS, appelée aussi «DOTS» (acronyme anglo-saxon de traitement de brève durée sous surveillance directe) qui s'est révélée la plus fructueuse pour combattre la tuberculose.

Le secret du succès de cette stratégie tient au fait qu'elle confie la responsabilité du traitement des malades au personnel de santé plutôt qu'aux malades eux-mêmes. Les pays qui ont adopté cette stratégie recommandée par l'OMS, ont constaté qu'elle permettait de doubler le nombre de guérisons.

Dans la stratégie TDS, l'agent de santé s'assure que le malade prend bien son traitement. Il suit chaque malade et veille à ce que les sujets contagieux soient traités.

1.6.5 Règles du traitement antituberculeux (29, 57, 133)

Toute tuberculose dont la preuve est faite doit être traitée.

- Le traitement antituberculeux obéit à des règles précises:

- *Un bilan préthérapeutique bioclinique est nécessaire pour détecter une défaillance organique pouvant contre-indiquer ou modifier le traitement*

- *Le traitement doit associer plusieurs drogues pour éviter la sélection de bacilles mutants résistants pouvant compromettre l'efficacité du traitement*

- *La posologie doit être adaptée au poids du patient pour éviter les effets adverses en cas de surdosage ou l'émergence de résistance en cas de posologie insuffisante.*

- *La durée du traitement doit être suffisante de manière à garantir une guérison certaine*

Le protocole thérapeutique actuellement en vigueur en Côte d'Ivoire autorise un traitement "court" de 6 mois.

- *Le traitement doit être régulier car les interruptions sont dangereuses et risquent d'induire l'apparition de bacilles résistants.*

- *Une prise unique quotidienne et matinale à jeun est suffisante en tenant compte du temps de division des bacilles, de l'absorption digestive et de la biodisponibilité des antituberculeux.*

- *La surveillance du traitement antituberculeux doit être clinique et biologique afin de rechercher les effets secondaires qui risquent de compromettre sa bonne observance.*

La non observance d'une des règles entraînera la résistance des BK aux médicaments utilisés. Ce qui est catastrophique car une personne contaminée par un malade résistant est d'emblée résistante.

1.6.6 Conduite du traitement

Tout malade dépisté doit bénéficier d'au moins deux consultations de contrôle (pour le traitement standard), toutes accompagnées d'entretien de sensibilisation du malade. Lorsque l'évolution clinique est bonne et la bacilloscopie négative, le malade est mis en guérison après 6 mois.

Lorsque le résultat de la sérologie VIH est connue, les patients séronégatifs et les séropositifs sont mis en guérison après les 6 mois mais les tuberculeux séropositifs sont l'objet d'une surveillance particulière en raison de la fréquence des rechutes et des infections opportunistes survenant sur de ce terrain.

Lorsqu'une rechute survient, le même traitement standard est repris car il reste toujours efficace.

En cas d'abandon du traitement :

- lorsque l'abandon survient au cours des deux premiers mois, le traitement doit être repris depuis le début.

- si l'abandon survient après les deux premiers mois, le malade doit être surveillé jusqu'à la réapparition des BK dans les crachats qui imposera la reprise du traitement depuis le début.

Le traitement de réserve est strictement appliqué chez les malades chez qui, la preuve a été faite que le traitement standard a échoué.

C'est à ce moment que le laboratoire de culture et d'antibiosensibilité trouve son importance.

Lorsque le traitement de réserve est décidé, il doit s'étendre sur 9 mois et devra associer rifampicine, isoniazide, pyrazinamide, ethambutol tous les jours avec l'adjonction de streptomycine 6 jours sur 7 pendant 2 mois.

Pendant les 2 mois suivants, on arrête le pyrazinamide et on continue avec la rifampicine, l'isoniazide, l'ethambutol administrés quotidiennement tandis que la streptomycine est réduite à 3 flacons de 1 g par semaine (1 flacon IM tous les 2 jours).

Pendant les 5 derniers mois, on administre quotidiennement la rifampicine, l'isoniazide et l'ethambutol.

1.6.7 Prévention de la tuberculose

La prévention de la tuberculose est réalisée en Côte d'Ivoire par:

1.6.7.1 Bacille de Calmette et Guérin (BCG)

Le BCG fait partie du programme élargi de vaccination (PEV). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué qui provoque l'allergie mais sans risque de tuberculose.

Le BCG est pratiqué en intradermique à la dose de 0,05 ml chez le jeune enfant et 0,1 ml chez le grand enfant, à la partie supérieure du bras gauche; à la pointe du deltoïde. Il n'est efficace que chez l'enfant qu'il protège des formes graves de tuberculose (méningite, miliaire).

Le BCG peut provoquer des complications désagréables mais bénignes (bécégites). Il s'agit de l'augmentation anormale de volume de un ou plusieurs ganglions axillaires qui peuvent tendre vers la fluctuation et la fistulisation.

Ces complications sont dues le plus souvent à une mauvaise technique vaccinale qu'au vaccin lui-même. La vaccination du BCG doit être confiée à des techniciens compétents et bien formés afin de ne pas décourager les parents vis-à-vis des campagnes de vaccination.

Le BCG est inutile après 15 ans dans le contexte d'endémie tuberculeuse des pays en développement. En effet, à cet âge la plupart des sujets ont déjà rencontré le BK dans la nature et ont développé une immunité.

1.6.7.2 Chimio prophylaxie

Elle s'adresse aux personnes vivant en contact d'un malade tuberculeux bacillifère et qui sont soumises à une contamination massive et répétée.

C'est pourquoi, ces personnes doivent faire l'objet d'une visite d'entourage. Dans ce cadre, les jeunes enfants de 0 à 5 ans en contact intime avec le parent malade, bénéficient d'une protection par administration de médicament (Chimio prophylaxie).

- Première situation:

l'IDR est négative: que l'enfant soit vacciné ou non, on lui donnera de l'INH à la dose de 5 à 10 mg/kg/jour pendant deux mois (période de contagiosité du malade).

- Deuxième situation

* l'IDR est positive: si l'enfant est vacciné, il reçoit de l'INH à la dose de 5 à 10 mg/kg/jour pendant deux mois.

* l'IDR est positive: si l'enfant n'est pas vacciné, il est considéré comme étant atteint d'une primo-infection simple et recevra de l'INH à la dose de 5 à 10 mg/kg/jour pendant une période de 6 mois. On peut également proposer l'association INH-R pendant la même durée.

1.6.7-3 Education pour la santé

Elle se fait par l'information et par la sensibilisation de la population aux problèmes sanitaires à travers les différents médias: presse écrite, radio et télévision. C'est dans ce cadre que rentre la campagne nationale du timbre antituberculeux menée depuis près de trente ans par le comité national antituberculeux de Côte d'Ivoire.

1.6.7.4 Dépistage de la tuberculose.

La lutte contre la tuberculose est menée en Côte d'Ivoire depuis les années 1960 avec les professeurs Delormas et Coulibaly.

Cette lutte reposait sur un dépistage actif. En effet, des camions de radiographie parcouraient les villages à la recherche des malades suspects qui étaient amenés à Abidjan pour la confirmation du diagnostic.

Les malades ainsi dépistés, repartaient dans leur village avec leur dotation en médicaments. Ce dépistage actif a été abandonné en raison des ressources importantes qu'il exigeait et de la faiblesse des résultats obtenus. Aujourd'hui en Côte d'Ivoire, le dépistage de la tuberculose se fait de façon passive. Le dépistage est réalisé chez les personnes symptomatiques surtout chez les malades présentant un syndrome respiratoire durable. Le diagnostic de la tuberculose est basé sur la découverte bactériologique du bacille tuberculeux dans les crachats du malade sur plusieurs prélèvements successifs.

La couverture sanitaire du pays est assez bonne bien qu'insuffisante avec dans le milieu rural:

- 551 dispensaires ruraux
- 251 maternités rurales
- 26 bases de santé rurale

Les infrastructures routières existent et sont praticables. Depuis la mise en fonction du Centre de Diagnostic et de Recherche sur le SIDA et les maladies opportunistes (C.E.D.R.E.S) au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Treichville en 1993, le problème de laboratoire national de référence pour le contrôle de qualité et la pratique de la culture et de l'antibiogramme a été en partie résolu. Le laboratoire de microbiologie de la faculté de médecine d'Abidjan a été choisi comme laboratoire de référence par le Comité National Antituberculeux. Pour améliorer le rendement du dépistage, le ministère de la santé et de la protection sociale a décidé de décentraliser la lutte antituberculeuse avec le concours de la Coopération Française par le Projet Santé Abidjan (PSA). Ce projet qui est effectif depuis le 5 Avril 1993 comporte la formation de:

- 50 médecins
- 350 personnels paramédicaux
- 10 techniciens de laboratoire.

Dans le même souci de décentralisation, une expérience menée par le Comité National Antituberculeux est en cours dans la base de santé rurale d'Adzopé afin de rendre tous les infirmiers de la base capables de reconnaître cliniquement un malade suspect de tuberculose, de préparer une bonne lame avec les crachats d'un malade suspect de tuberculose pulmonaire et d'être capables d'assurer la prise en charge correcte d'un malade

atteint de tuberculose. Si cette expérience s'avère probante, elle sera progressivement étendue à l'ensemble du pays.

I-2 TUBERCULOSE ET INFECTION PAR LE VIH

I.2.1 Données concernant le VIH (5, 58, 77, 96)

2.1.1 Morphologie du VIH

En microscopie électronique, la particule virale a une forme sphérique avec un diamètre de 110 à 120 nanomètres. Trois sous-structures sont visibles. Ce sont:

- une enveloppe hérissée de spicules externes formées d'une double couche glycoprotéique qu'enserme une couche lipidique. La double couche glycoprotéique est différentiable en glycoprotéine 120 (GP120) et en glycoprotéine 41 (GP41), définies ainsi par leur poids moléculaire;
- une membrane interne ou matrice protéique constituée par des protéines internes, les unes ayant un poids moléculaire égale à 24000 dites P24, les autres ayant un poids moléculaire de 18000 (P18). La matrice protéique limite l'enveloppe en dedans;
- une partie centrale sphérique et dense, le core, recouvert d'une couche protéique et comprenant deux chaînes d'ARN virale avec chacune une transcriptase inverse.

2.1.2 Organisation génétique

La molécule d'ARN du VIH a une longueur de 9200 nucléotides environ. Le VIH possède trois gènes principaux à l'origine de trois groupes de protéines virales et des gènes supplémentaires

2.1.2.1 Gènes principaux

Ils sont représentés par:

- le gène GAG, gène de l'antigène de groupe (groupe antigen) qui code pour les protéines de structure interne au nombre de trois:
 - . P17 / P18 nucléoprotéine N-terminale
 - . P24 / P25 protéine majeure
 - . P13 / P14 nucléoprotéine C-terminale, elle-même composée de deux protéines, P6 et P9.

-le gène *POL* (polymérase) qui code pour les protéines de réplication représentées par:

- . la transcriptase inverse sous deux formes: P64 / P67; P51 / P53
- . la protéase nécessaire à la maturation des protéines du GAG.
- . l'endonucléase intégrase P34

- le gène *ENV* (enveloppe) qui code pour les glycoprotéines d'enveloppe

- .GP 110 / GP 120
- .et GP 41

2.1.2.2 Gènes supplémentaires

Ils font actuellement l'objet de recherche. Ils sont représentés par:

- le gène *TAT* (transactivateur) qui augmente le niveau de production des protéines virales en augmentant la transcription .

- le gène *REV* (régulateur de l'expression des virus) qui intervient en augmentant le niveau des ARN messagers.

- le gène *VIF* (virion infectivity factor) qui code pour la protéine conférant au virus son caractère cytotoxique. Les virus sans le gène *VIF* sont perturbés dans les ultimes étapes de l'infection et infectent par conséquent moins de cellules.

- le gène *NEF* (négative factor), impliqué dans le maintien du virus en phase de latence.

- les gènes *VPR* (viral protéin R) et *VPX* (Viral Protéin X) dont les fonctions ne sont pas encore élucidées, le gène *VPX* n'étant présent que dans le VIH2.

I-2-2 Modes de transmission du VIH

Il est établi que le VIH est retrouvé dans le sang, le sperme, les sécrétions vaginales, la salive, les larmes, le lait maternel, les urines, le liquide synovial et le liquide cérébro-spinal. Cependant seuls le sang et ses dérivés, le sperme, les sécrétions cervico-vaginales et le lait maternel sont impliqués dans la transmission du VIH. Ainsi trois principaux modes de transmission ont été identifiés.

2-2-1 Transmission sexuelle

Elle demeure la voie de contamination la plus importante chez les adultes. Elle peut se faire soit à l'occasion de rapports homosexuels (d'un homme infecté à un autre homme par le biais du sperme), soit au cours de rapports hétérosexuels ayant lieu entre un homme infecté et une femme saine (par le biais du sperme) ou d'une femme infectée à un homme sain (par l'intermédiaire des sécrétions vaginales et du sang des menstruations) .Le risque de transmission du VIH augmente avec le nombre de partenaires sexuels et la fréquence des rapports sexuels.

Alors qu'en Afrique environ 80% des personnes infectées ont acquis le VIH par contact hétérosexuel (40, 65, 96, 131), dans les pays développés, la modalité homosexuelle masculine est la plus fréquente (40, 68, 84).

2-2-2 Transmission par voie sanguine

Elle a lieu à l'occasion de la transfusion sanguine et de l'injection de produits dérivés du sang contaminé ou lors de l'utilisation d'aiguilles, de seringues ou d'instruments perforants contaminés, ces dernières éventualités pouvant s'observer dans plusieurs circonstances:

- au cours des soins infirmiers
- au cours de certaines pratiques rituelles (circoncision, excision, tatouages, scarifications, percées d'oreilles)
- chez les toxicomanes utilisant des drogues injectables.

2-2-3 Transmission de la mère à l'enfant

Elle peut s'effectuer au cours de la grossesse par voie transplacentaire, pendant l'accouchement lors du passage dans la filière génitale, ou pendant l'allaitement maternel. Le taux de transmission périnatale du VIH a été évalué par plusieurs études. Dans une étude collaborative réalisée en Europe, il était de 14,4% (7). En Côte d'Ivoire, un travail récent fait à Abidjan (3) a relevé que la transmission périnatale du VIH₁ était de 24,7%, soit environ 20 fois plus élevée que celle du VIH₂ qui était de 1,2%. La transmission périnatale du VIH₁ varie dans les autres pays d'Afrique entre 24 et 52% (60, 72, 74, 115). Cette transmission est également influencée par l'âge et l'état clinique de la mère.

I.2.3 Diagnostic biologique de l'infection à VIH

Il repose d'une part, sur la mise en évidence des anticorps spécifiques du VIH (diagnostic sérologique ou indirect) et d'autre part, sur la détection du virus lui-même ou de certains de ses composants (diagnostic direct).

2.3.1 Diagnostic indirect

2.3.1.1 Technique ELISA

(Enzyme Linked Immuno-sorbent Assay).

Cette technique immuno-enzymatique est utilisée de façon élective pour le diagnostic sérologique de l'infection à VIH. Il existe deux variantes:

- la technique en deux temps "sandwich" qui nécessite deux incubations successives, l'une entre le sérum et les anticorps viraux et l'autre avec un deuxième anticorps (anti-immunoglobuline humaine) marqué par une enzyme;
- la technique de compétition où le sérum à tester et l'anticorps anti-VIH marqué par une enzyme sont simultanément mis en contact avec le support solide sur lequel est fixé l'antigène. Ainsi l'anticorps du sérum et l'anti-VIH marqué entrent en compétition pour se fixer sur l'antigène immobilisé.

La technique ELISA de réalisation rapide est dotée d'une bonne sensibilité. Elle comporte cependant la présence de faux positifs qui impose la pratique d'un test de confirmation.

2.3.1.2 Test aux peptides synthétiques

C'est une technique immuno-enzymatique sur bandelettes utilisant des peptides synthétisés chimiquement. Elle permet de résoudre le problème des faux positifs et représente une méthode de choix pour la discrimination entre le VIH₁ et le VIH₂.

2.3.1.3 Technique d'immunofluorescence

Cette technique de détection cellulaire *in vitro* consiste à révéler la réaction antigène-anticorps à l'aide d'un composé fluorescent (fluorescéine). Difficile à standardiser, sa lecture est subjective, ce qui explique les interprétations erronées.

2.3.1.4 Technique d'agglutination

Elle utilise des supports sensibilisés aux protéines virales qui, une fois mis en présence d'anticorps spécifiques occasionnent une agglutination passive visible à l'œil nu, témoin d'une réaction positive.

Les techniques d'agglutination sont d'application et d'interprétation aisées mais leur fidélité n'est pas confirmée.

2.3.1.5 Western Blot

Il est actuellement considéré comme la technique de référence pour la confirmation de la séropositivité VIH.

2.3.1.6 Test de radio-immuno-précipitation (RIPA)

Il consiste à séparer par électrophorèse sur gel d'acrylamide, les protéines virales marquées métaboliquement par un acide aminé radioactif (35-S-cystéine) incorporé dans le milieu de culture des cellules infectées après leur précipitation par les anticorps du sérum testé. Cette technique est d'une grande sensibilité, mais elle est longue et très coûteuse.

L'utilisation de radio-isotopes dans la réalisation de ce test explique son emploi dans les laboratoires spécialisés de recherche.

2.3.2 Diagnostic direct

De réalisation plus complexe, il affirme l'infection à VIH par la détection du virus lui-même ou de certains de ses constituants.

2.3.2.1 Isolement viral

Il est effectué selon une technique de recherche en laboratoire qui est lourde et coûteuse. La valeur diagnostique de cette technique n'est pas totale car si la positivité de la culture affirme de façon formelle l'infection par le VIH, la négativité n'est nullement synonyme d'absence d'infection.

2.3.2.2 Détection des antigènes viraux

Cette détection est possible par une méthode ELISA utilisant des anticorps spécifiques sur une phase solide ou couplée à une réaction colorimétrique.

Elle est de réalisation aisée mais elle est peu sensible.

La détection des antigènes VIH permet le diagnostic précoce de l'infection VIH à la période précédant la séroconversion. L'antigénémie est un élément de pronostic; la réapparition de l'antigène précède l'apparition des symptômes du SIDA et la corrélation entre l'efficacité du traitement antiviral et la baisse de l'antigénémie est démontrée.

2.3.2.3 Détection des acides nucléiques viraux

La détection des acides nucléiques viraux (ADN proviral, ARN viral) fait intervenir des techniques de réalisation délicate.

Les techniques de détection des acides nucléiques viraux ont été améliorées dans leur réalisation avec l'introduction de techniques d'amplification enzymatique telles que la Polymerase Chain Réaction ou PCR. La PCR permet d'augmenter le taux de cellules infectées et les particules virales libres in vivo. Les techniques de détection des acides nucléiques gagnent en intérêt lorsqu'elles sont utilisées pour la recherche (étude des variations génétiques du VIH).

I.2.4 Influence du VIH dans l'éclosion de la tuberculose

2.4.1 Aspects fondamentaux

Le VIH est un rétrovirus, c'est-à-dire un virus à ARN qui, grâce à une enzyme qui lui est bien particulière (la transcriptase inverse ou transcriptase reverse), a la capacité de se transcrire en ADN après sa pénétration dans la cellule hôte. Les cellules cibles du VIH sont caractérisées par la présence à leur surface du récepteur CD4, sur lequel viendra se fixer le virus. Quatre types de cellules sont ainsi répertoriées comme cibles du VIH:

- les lymphocytes CD4 ou helper
- les monocytes - macrophages
- les cellules folliculaires dendritiques présentes dans les ganglions.
- les cellules microgliales du cerveau.

Après pénétration dans ces cellules, le virus s'intègre à leur matériel génétique. Après répllication dans les cellules, les virus - fils s'en échappent en détruisant les cellules hôtes, puis disséminent dans l'organisme vers d'autres cellules - cibles. L'atteinte de ces cellules - cibles permet de comprendre:

- la baisse élective de l'immunité liée à la disparition des lymphocytes CD4 et des macrophages,

- le tropisme particulier du VIH pour les ganglions et le système nerveux central.

L'immunodéficit induit par le VIH permet le développement d'infections qui chez les personnes immunocompétentes sont habituellement contrôlées par l'immunité cellulaire. Le VIH a un tropisme pour les lymphocytes CD4, responsables de l'induction et de l'amplification de la réponse immunitaire. Ceux-ci représentent en effet, les chefs d'orchestre des mécanismes de défense de l'organisme, sur lesquels il exerce un effet cytotoxique direct. La destruction progressive des lymphocytes - helper entraîne une paralysie du système immunitaire. Sur ce terrain non défendu, prolifèrent les germes normalement anodins qui profitent de l'opportunité offerte par la baisse de la résistance de l'organisme pour devenir virulents et provoquer des infections dite "opportunistes". On assiste également au réveil de certains micro-organismes dormants dans des lésions anciennes.

Le VIH intervient dans l'éclosion de la tuberculose par deux mécanismes importants représentés d'une part, par la réactivation d'infections quiescentes par les bacilles tuberculeux endogènes et d'autre part, par la baisse de la résistance à la contamination par des bacilles exogènes (97, 114, 118). Après une primo-infection, le risque de développer une tuberculose-maladie est de 30% chez les personnes infectées par le VIH alors qu'il n'est que de 10% dans la population générale (15).

Dès lors, l'infection par le VIH constitue de loin, le plus grand risque de développer une tuberculose active, bien avant les autres facteurs habituels que sont la malnutrition protéino-calorique, le diabète, la gastrectomie et les traitements immunosuppresseurs.

En Afrique, la tuberculose est l'affection opportuniste la plus fréquente au cours du SIDA, alors qu'en Europe et en Amérique la pneumonie à *Pneumocystis carini* vient en tête (1, 18, 25, 39, 41, 50, 52, 73, 75, 80, 81, 82, 85, 87, 90, 91, 101, 121,126).

Cette flambée de tuberculose en Afrique entraîne nécessairement une augmentation de la fréquence des échecs du traitement antituberculeux dont notre étude se veut un apport contributif à l'analyse (37, 105).

2.4.2 Aspects épidémiologiques

La tuberculose a été pour la première fois clairement associée à l'infection par le VIH en 1884, chez des haïtiens vivant en Floride (89) et dans la même année dans le New-Jersey, chez les utilisateurs de drogue par voie intraveineuse (103, 104). L'année suivante, la tuberculose a été identifiée comme une complication fréquente de l'infection à VIH dans la ville de New York (110). Mais ce n'est qu'en 1988, lorsque le CDC d'Atlanta a publié les données finales de la surveillance de la tuberculose au cours de l'année 1986, que le plein impact de l'infection à VIH sur l'incidence de la tuberculose aux Etats-Unis est devenu clair (123). En 1986 en effet, pour la première fois en 33 ans, il y a eu une augmentation par rapport à l'année précédente du nombre de cas de tuberculose déclarés. Si l'émergence inattendue du VIH a freiné le recul de la tuberculose dans les pays développés (10, 24, 50, 51, 69, 112) l'infection rétrovirale a contribué de façon notable à l'augmentation de l'incidence de la tuberculose en Afrique (26, 38, 48, 50, 54, 61, 79, 87, 98, 101, 102, 111).

L'impact négatif de l'infection à VIH sur la situation épidémiologique de la tuberculose est parfaitement établi dans les pays où ces deux infections sont à grande prévalence, la tuberculose pouvant survenir à toutes les étapes évolutives de l'infection à VIH (38, 98, 130). Précocement, avec une immunodépression modérée de l'ordre de 400 CD4/mm³, la tuberculose se manifeste essentiellement par ses formes pulmonaires. A un stade plus avancé, lorsque l'immunodépression se situe au-dessous de 200 CD4/mm³, les formes méningées sont les plus fréquentes. Au stade ultime de l'infection à VIH, quand la dépression immunitaire est très avancée, la tuberculose est en règle disséminée, touchant plusieurs organes à la fois.

L'extension rapide de l'épidémie à VIH dans les pays d'Afrique sub-saharienne d'abord, puis récemment dans certains pays d'Asie du sud-est et d'Amérique latine contribue à aggraver davantage la situation endémique déjà préoccupante de la tuberculose dans les pays en retard de développement (49, 116, 122).

En 1991, l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires prévoyait que dans de nombreux pays d'Afrique sub-saharienne, il y aurait dans les dix années à venir, un accroissement de l'incidence de la tuberculose dans la tranche d'âge de 15 à 49 ans, en rapport avec l'infection à VIH (117). En privant la communauté de certains de ces membres dans la tranche d'âge la plus productive, le VIH fait peser une grave menace sur le développement économique et social de ces pays. Selon des estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé (108, 122), il y avait dans le monde au début de l'année 1992, environ 9 à 12 millions d'adultes infectés par le VIH et plus de 4 millions de personnes co-infectées, la plupart habitant les pays en développement.

Ainsi la pandémie du VIH aura également deux conséquences négatives sur la tuberculose des enfants dans les pays du tiers-monde:

- un risque accru de tuberculose chez certains enfants contaminés par le VIH, parce qu'ils seront nés de mères séropositives (26, 76, 116).

- et un risque accru de contamination par les bacilles tuberculeux en raison de l'augmentation prévisible du nombre de sources de contamination (101, 122, 123).

L'épidémie de tuberculose constatée au sein de la pandémie du SIDA constitue une préoccupation constante des services de santé qui a justifié la création dans presque tous les pays du globe, de comités ou d'organismes chargés de la prévention et de la prise en charge des personnes infectées par le VIH. En apportant son lot supplémentaire de tuberculeux, le VIH constitue de toute évidence un déficit complémentaire aux programmes nationaux de lutte contre la tuberculose.

L'augmentation du nombre de cas de tuberculose dépistés aura pour corollaire la mise au traitement d'un plus grand nombre de malades avec pour conséquence, l'accroissement probable de la fréquence des échecs du traitement antituberculeux chez les personnes infectées à la fois par le BK et le VIH.

2.4.3 Morbidité et mortalité de l'association tuberculose-VIH

En entraînant une augmentation du nombre de tuberculeux, l'infection par le VIH provoque par la même occasion un accroissement de la morbidité et de la mortalité de la tuberculose dans le monde et plus précisément dans les pays en développement où la prévalence de la tuberculose est déjà élevée (43,78).

Dans un travail clinique récent effectué dans le service de pneumo-phtisiologie du CHU de Treichville d'Abidjan (71), l'association tuberculose-VIH était la principale cause de mortalité. Dans une étude autopsique réalisée sur 70 sujets du même service infectés par le VIH, la tuberculose était la première cause de décès dans 44,2% des cas (93).

Dans un article intitulé: "Estimations futures de la morbidité et de la mortalité liées à la tuberculose dans le monde", Dolin (44) souligne qu'en 1990, les cas de tuberculose survenus dans le monde étaient estimés à 7,5 millions et qu'en l'an 2005, l'incidence de la tuberculose pourrait augmenter de 11,9 millions de cas par an, soit une hausse de 58% par rapport à 1990.

Les facteurs démographiques (croissance de la population et changement de la pyramide des âges) compteront pour 77% dans l'augmentation prévue de cette incidence et, les facteurs épidémiologiques (modifications des taux d'incidence associées à l'épidémie à VIH), 23%. Par exemple, les taux d'incidence de la tuberculose pour l'Afrique pourraient augmenter de 10% supplémentaires pour 100.000 personnes par an, de 1990 à 2005, essentiellement du fait de l'épidémie à VIH. En 1990, des estimations attribuaient à l'infection à VIH, 4,2% de l'ensemble de tous les cas de tuberculose (105).

Cette proportion pourrait atteindre 8,4% en 1995 et 13,8% en l'an 2000 où plus de 1,4 million de cas seront attribuables à l'infection à VIH.(109).

En 1990, 2,5 millions de morts pour cause de tuberculose ont été dénombrés parmi lesquels 116.000 cas étaient associés à l'infection par le VIH (119) . En l'an 2000, il est prévu 3,5 millions de morts par tuberculose(39% de plus qu'en 1990) et environ 500.000 seront des cas de tuberculose associée à l'infection à VIH. Presque la moitié de ces morts de l'association tuberculose-VIH surviendra en Afrique sub-saharienne.

De 1990 à 1999, il est attendu 30 millions de morts par tuberculose dont 3 millions seront associés à l'infection à VIH. Près de 6 millions de ces cas de décès par tuberculose sont prévus pour l'Afrique au sud du Sahara où 1,5 million seront associés au VIH.

Ces estimations de l'impact du VIH sur la mortalité et la morbidité de la tuberculose sont alarmantes.

Le combat contre la tuberculose et le SIDA doit donc être un combat singulier et l'affaire de tous.

CHAPITRE II : NOTRE ETUDE

II-1 MATERIEL ET METHODES

II. 1.1 Lieu de l'étude

Notre étude a été conduite au Centre Antituberculeux (C.A.T) de Treichville d'Abidjan, une des formations sanitaires spécialisées dans le dépistage et le traitement de la tuberculose.

Le C.A.T de Treichville étant situé au sud de la ville d'Abidjan, il reçoit principalement les malades domiciliés dans la zone Abidjan – Sud ainsi que ceux de Grand Bassam et de Bonoua.

II. 1.2 Populations d'étude.

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative portant sur des patients des deux sexes âgés d'au moins 15 ans (VIH-séropositifs et VIH-séronégatifs), chez lesquels le diagnostic de tuberculose pulmonaire de première atteinte a été porté sur la présence de BAAR à la coloration de Ziehl-Nielsen au 4^e mois du traitement antituberculeux correct, régulièrement suivi et donc un échec.

II. 1.3 Taille de l'échantillon

Le dépistage des anticorps anti-VIH ayant débuté au C.A.T de Treichville le 28 Mars 1989, nous avons considéré dans notre étude tous les échecs au traitement antituberculeux allant du 28 Juillet 1989 au 27 Juillet 1993.

Nous avons pu ainsi recenser 80 cas. Les dossiers médicaux des patients provenait des archives du C.A.T de Treichville et les données recueillies lors de l'analyse de ces dossiers ont été consignées sur des fiches standardisées, à partir d'un questionnaire comportant plusieurs modules dont :

- un sur les caractéristiques socio-démographiques,
- un sur les principaux signes cliniques repris dans la définition de Bangui du SIDA,
- un sur les anomalies radiologiques,
- un sur les données bacilloscopiques,
- un sur la sérologie VIH,
- un sur les aspects thérapeutiques.

Les fiches correctement remplies ont été ensuite saisies à l'ordinateur.

La sérologie VIH a été réalisée après obtention du consentement éclairé des patients selon la technique décrite et évaluée par l'antenne du Center for Disease Control (CDC) d'Atlanta du projet RETRO-CI du Centre Hospitalier Universitaire de Treichville (11). Les résultats de la sérologie transmis sous pli fermé aux médecins du C.A.T. ont été communiqués de façon confidentielle à chaque patient.

Pour étudier l'influence des différents paramètres dans l'analyse des données, nous avons utilisé la méthode de CHI-deux (X^2) selon la loi de Pearson.

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel EPI-INFO version 5.1.

Interprétation :

- Si $P > 0,05$ (5%), il n'y a pas de liaison significative.
- Si $P < 0,05$, la liaison est significative et P mesure son degré de signification.

Cette méthode n'est valable que si tous les effectifs égalent ou dépassent 5.

II .2. RESULTATS

II.2.1. Aspects épidémiologiques

2.1.1. Fréquence des échecs

Au cours de la période d'étude, le C.A.T de Treichville avait mis en traitement 4750 patients tuberculeux bacillifères; parmi eux, 106 avaient présenté un échec, soit en moyenne, 26 échecs par an et donc un taux d'échec annuel de 2,3%.

TABLEAU IV: Bilan global chiffre de 4 années d'activité du CAT de Treichville

Période	Tuberculeux mis en traitement	Echecs	Taux d'échec (%)
28 Juillet 89	970	24	2,5
27 Juillet 90			
28 Juillet 90	1034	27	2,6
27 Juillet 91			
28 Juillet 91	1124	28	2,5
27 Juillet 92			
28 Juillet 92	1622	27	1,7
27 Juillet 93			
TOTAL	4750	106	9,3
Moyenne	1187,5	26,5	2,3

Par ailleurs, parmi les 106 tuberculeux qui avaient présenté une bacilloscopie positive après 4 mois de traitement, 26 ont été exclus de notre étude, du fait de la méconnaissance de leur statut sérologique VIH. Ainsi, seuls 80 patients ont été retenus pour cette étude.

2.1.2 Statut sérologique VIH des patients

Sur un effectif global de 80 tuberculeux, 35 avaient une sérologie VIH positive et 45 étaient VIH - négatifs, soit une séoprévalence VIH de 43,7% dans cette population

TABLEAU V : Répartition des patients selon le statut sérologique VIH

SEROLOGIE VIH	EFFECTIF	%
Positive	35	44
Négative	45	56
TOTAL	80	100

L'infection du VIH₁ était prédominante avec 65,7% des cas.

L'infection du VIH₂ représentait 11,4% de l'effectif et le double profil sérologique

VIH₁ - VIH₂ 22,9%

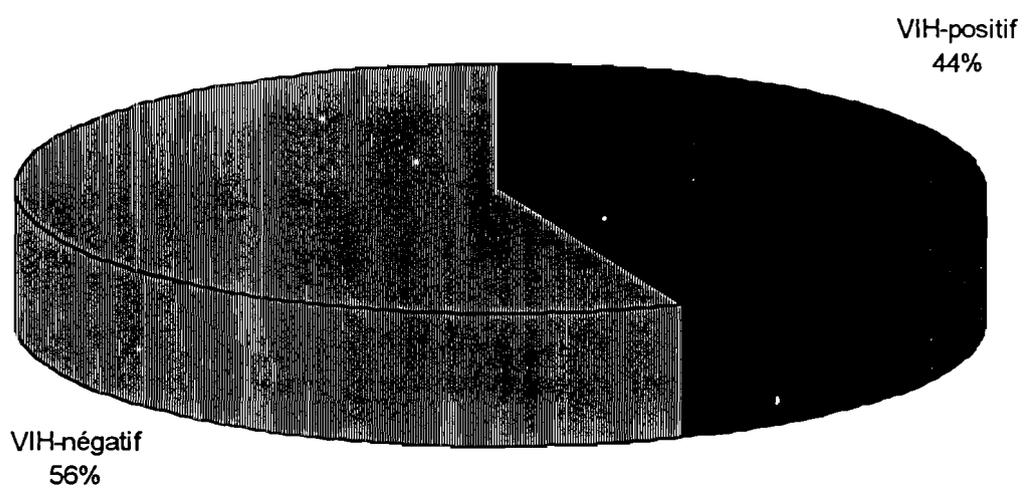


Figure 6 : Répartition des patients selon le statut sérologique VIH

2.1.3 Age des patients

L'âge moyen des tuberculeux VIH positifs était de 35 ans avec des extrêmes de 17 ans à 66 ans et celui des tuberculeux VIH négatifs, de 40 ans (extrêmes: 21 et 66 ans)

Les 20 patients VIH positifs (57,2%) âgés de 20 à 30 ans étaient les plus atteints contre 24 patients (53,3%) pour les VIH négatifs

$$X^2 = 0,07$$

$$d. d. l. = 1$$

$$P = 0,79$$

La différence observée n'est pas statistiquement significative

TABLEAU VI : Répartition des patients selon l'âge

Sérologie VIH Age (ans)	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
10 - 19	1	2,8	0	0
20 - 29	8	22,9	9	20
30 - 39	12	34,3	15	33,3
40 - 49	8	22,9	12	26,7
≥ 50	6	17,1	9	20
TOTAL	35	100	45	100

2.1.4 Sexe des patients

L'échec du traitement était survenu plus fréquemment chez les tuberculeux de sexe masculin que chez les sujets de sexe féminin soit 77,1% pour les tuberculeux infectés par le VIH et 77,8% pour les tuberculeux VIH- négatifs

$$X^2 = 0,04$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,83$$

La différence observée n'est pas significative.

TABLEAU VII : Répartition des patients selon le sexe

Sérologie VIH	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
MASCULIN	27	77,1	35	77,8
FEMININ	8	22,9	10	22,2
TOTAL	35	100	45	100

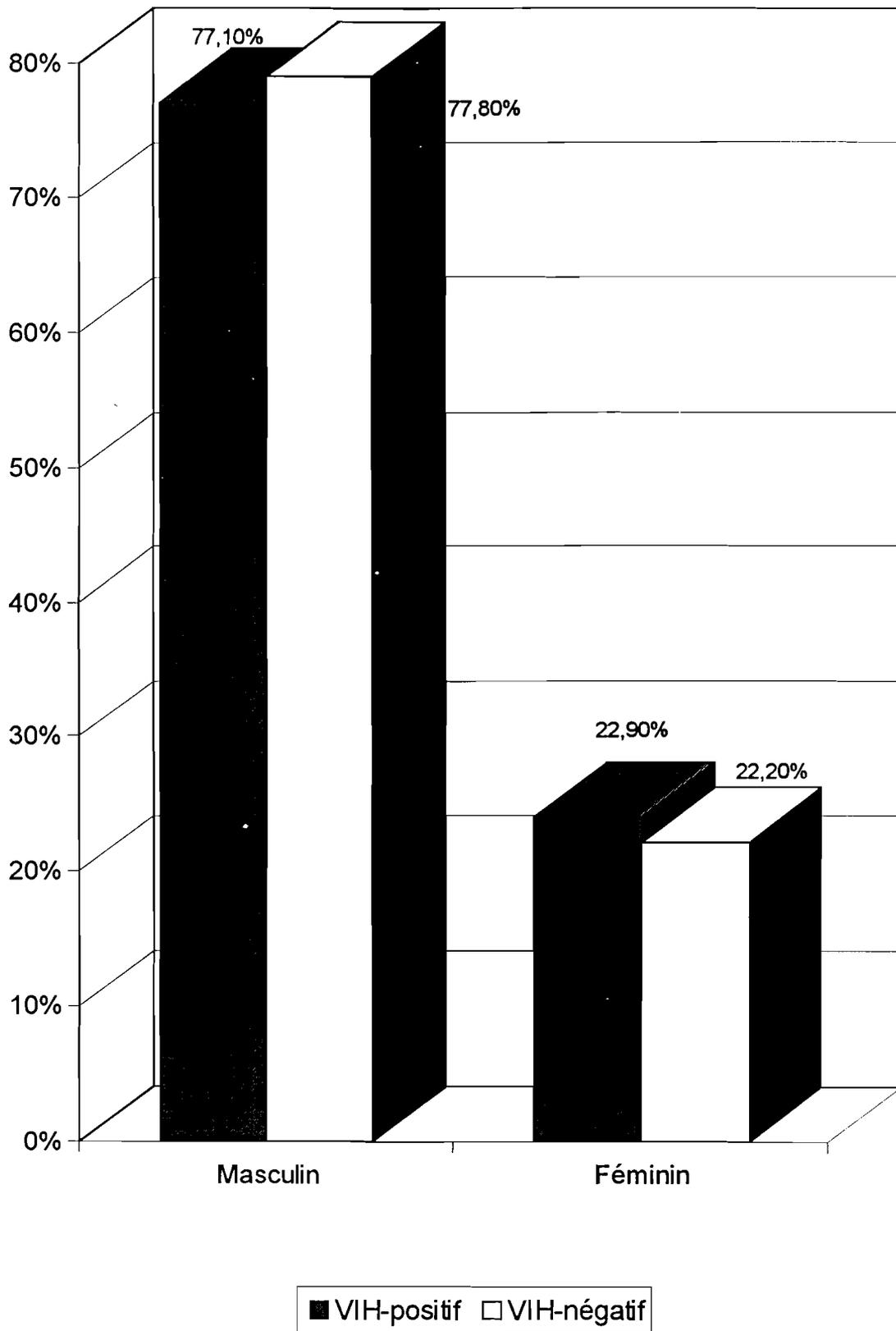


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe

2.1.5 Situation matrimoniale des patients

L'échec au traitement était plus fréquent chez les tuberculeux VIH- positifs que chez les tuberculeux VIH - négatifs célibataires, les taux respectifs étant de :

54,3 % et 42,2%

$$X^2 = 0,72$$

$$d.d.l.= 1$$

$$p = 0,36$$

La différence observée n'est pas statistiquement significative.

TABLEAU VIII : Répartition des patients selon la situation matrimoniale

Sérologie VIH Situation Matrimoniale	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
MARIE	16	45,7	26	57,8
CELIBATAIRE	19	54,3	19	42,2
TOTAL	35	100	45	100

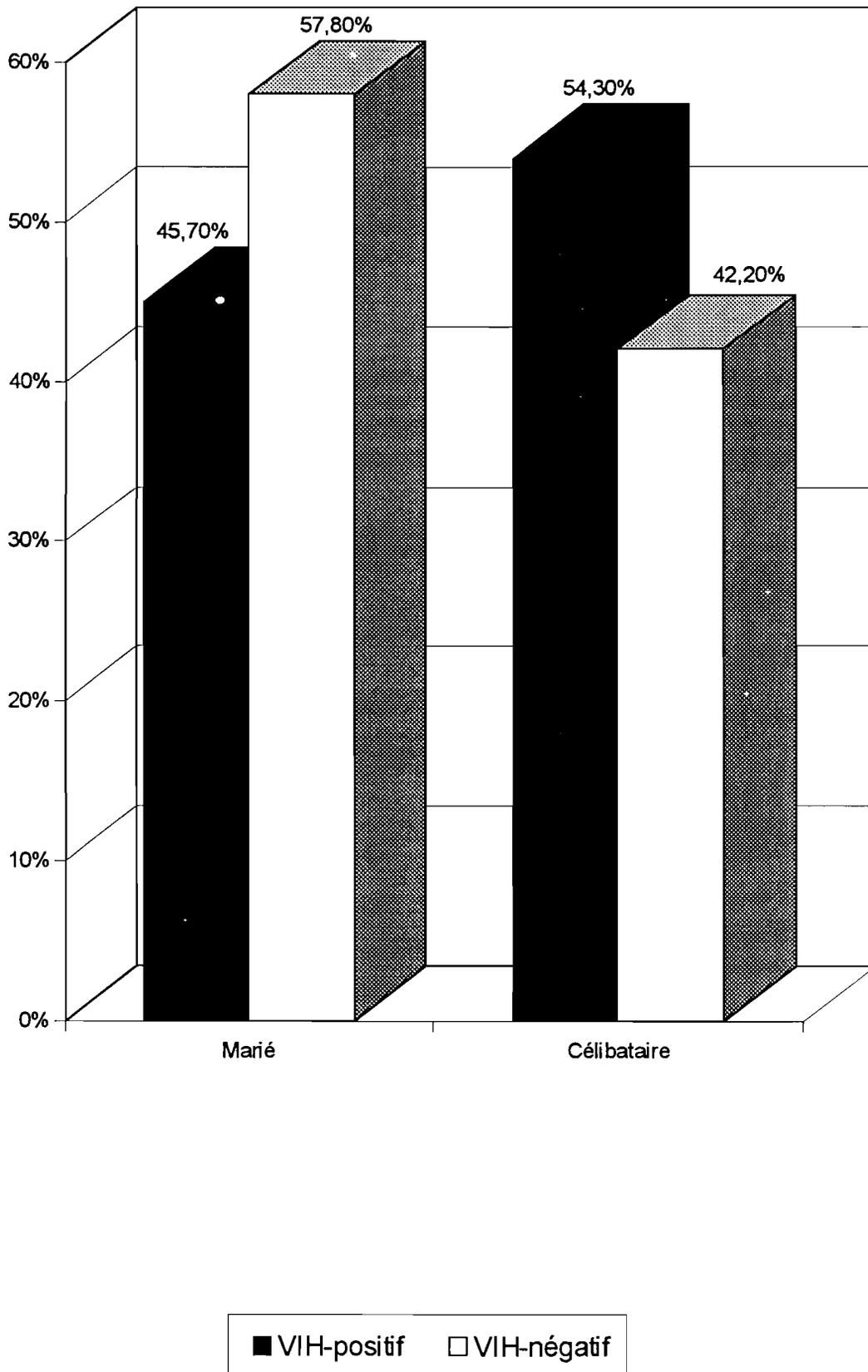


Figure 8 : Répartition des patients selon la situation matrimoniale

2.1.6 Pays d'origine des patients

L'échec était noté chez 51,4% des tuberculeux ivoiriens infectés par le VIH contre 42,2% chez les ivoiriens VIH-négatifs

$$X^2 = 0,35$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,55$$

La différence observée n'est pas significative statistiquement.

TABLEAU IX : Répartition des patients selon la nationalité

Sérologie VIH Nationalité	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
IVOIRIENNE	18	51,4	19	42,2
NON-IVOIRIENNE	17	48,6	26	57,8
TOTAL	35	100	45	100

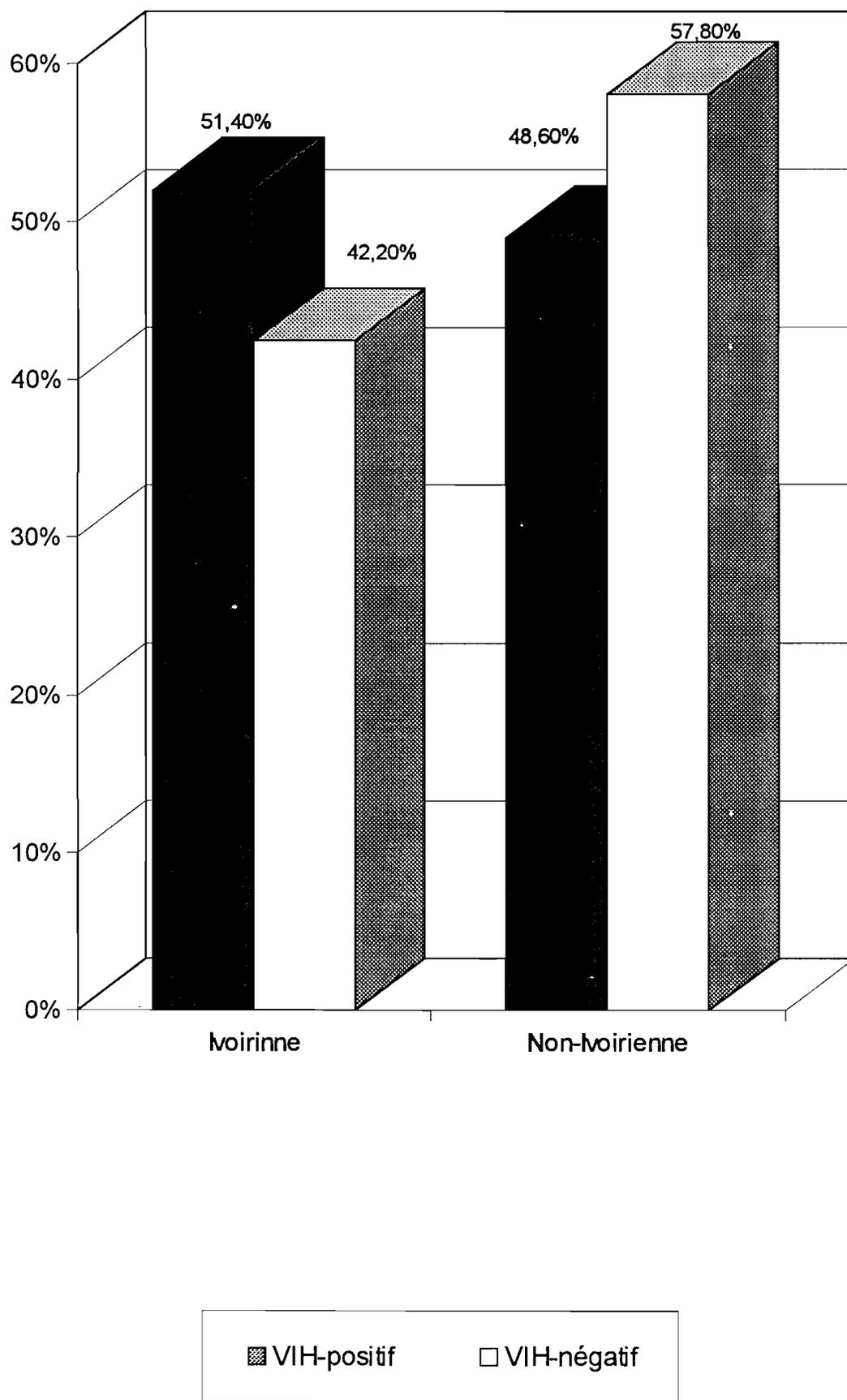


Figure 9 : Répartition des patients selon la nationalité

2.1.7. Lieu de résidence des patients

82,5% soit (66) patients des deux populations résidaient à Abidjan-Sud avec des proportions presque identiques de 82,9% pour les tuberculeux VIH-positifs et 82,2% pour les tuberculeux VIH-négatifs.

TABLEAU X : Répartition des patients selon le lieu de résidence

Sérologie VIH Lieu de Résidence	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
ABIDJAN-SUD	29	82,9	37	82,2
HORS ABIDJAN-SUD	6	17,1	8	17,8
TOTAL	35	100	45	100

II .2.2 ASPECTS CLINIQUES

Les symptômes cliniques comme la diarrhée chronique, la dermatose prurigineuse et la lymphadénopathie généralisée étaient plus fréquente chez les tuberculeux co-infectés que chez les tuberculeux VIH - négatifs.

TABLEAU XI : Répartition des patients selon les signes cliniques de la définition du SIDA de Bangui (1985)

Sérologie VIH Signes Cliniques	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
Amaigrissement > 10%	35	100	45	100
Toux chronique	35	100	44	97,7
Fièvre prolongée	32	91,4	40	88,8
Lymphadénopathie généralisée	13	37,1	9	20
Diarrhée chronique	8	22,8	5	11,1
Dermatose prurigineuse	7	20	6	13,3
Candidose oro-pharyngée	5	14,2	5	11,1
Herpès disséminé	1	2,8	0	0
Zona récidivant	1	2,8	0	0
Sida clinique (définition OMS)	12	34,2	12	26,6
Sida clinique (toux exclue)	7	20	8	17,7

II.2.3 ASPECTS PARACLINIQUES

2.3.1 ASPECTS RADIOLOGIQUES

2.3.1.1 Localisation des lésions parenchymateuses.

Les lésions pulmonaires étaient bilatérales dans 74,3% des cas pour les tuberculeux VIH - positifs et 71,1% pour les tuberculeux non infectés par le VIH.

$$X^2 = 0,35$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,55$$

La différence observée n'est pas significative.

TABLEAU XII : Répartition des patients selon la localisation des lésions

Localisation des lésions Sérologie VIH	UNILATERALE		BILATERALE	TOTAL
	Poumon droit	Poumon gauche		
POSITIVE	7 (20,0%)	2 (5,7%)	26 (74,3%)	35 (43,7%)
NEGATIVE	6 (13,3%)	7 (15,6%)	32 (71,1%)	45 (56,3%)
TOTAL	13 (16,2%)	9 (11,3%)	58 (72,5%)	80 (100%)

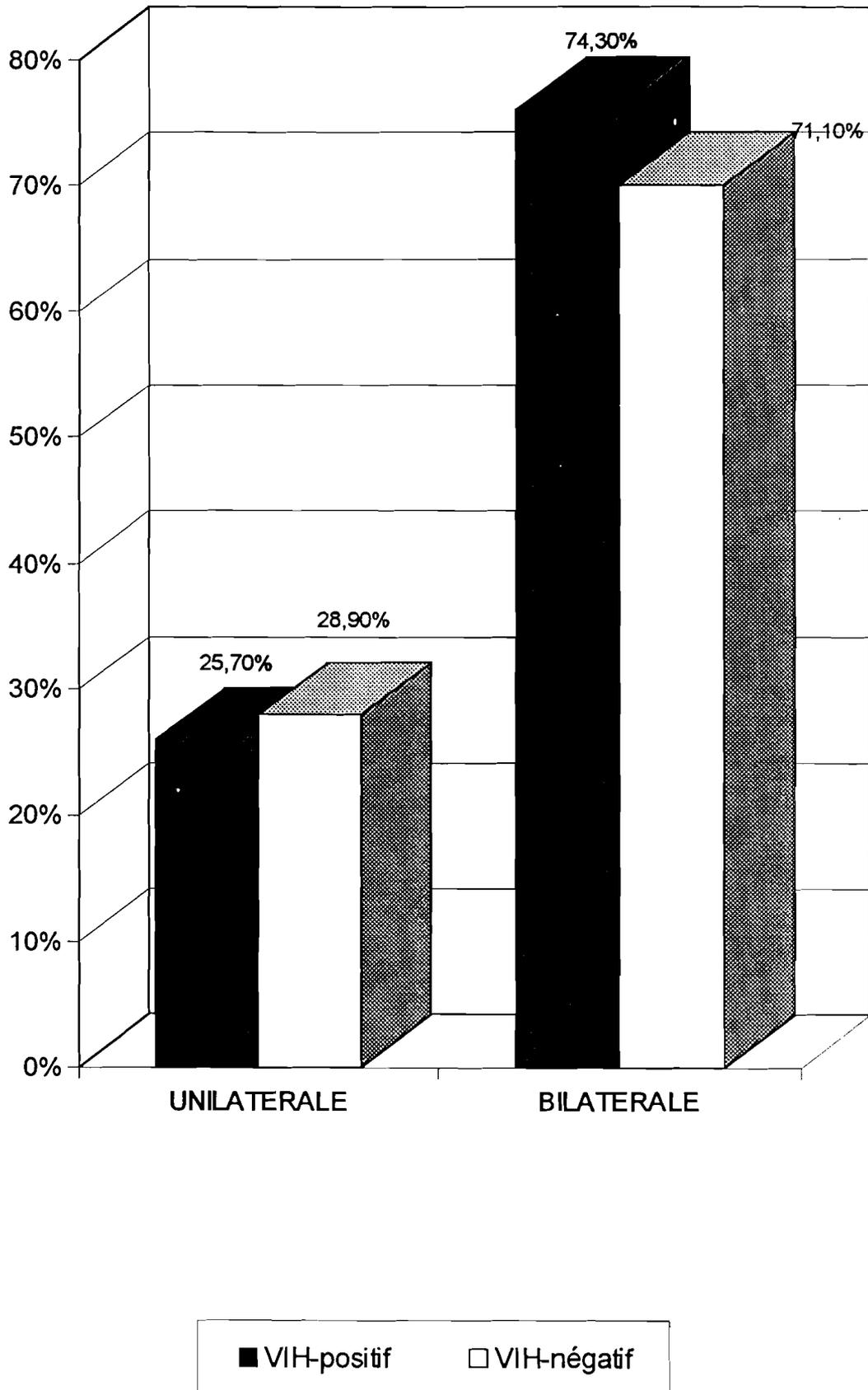


Figure 10 : Répartition des patients selon la localisation des lésions

2.3.1.2 Type de lésions parenchymateuses observées

Dans les deux groupes de tuberculeux, les cavernes étaient observées chez 37,1% chez les VIH-positifs et 35,6% chez les VIH-négatifs.

$$X^2 = 0,01$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,92$$

La différence observée est non significative statistiquement.

TABLEAU XIII : Répartition des patients selon le type de lésions observées.

SEROLOGIE VIH	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
INFILTRAT EXCAVE	13	37,1	16	35,6
INFILTRAT NON EXCAVE	22	62,9	29	64,4
TOTAL	35	100	45	100

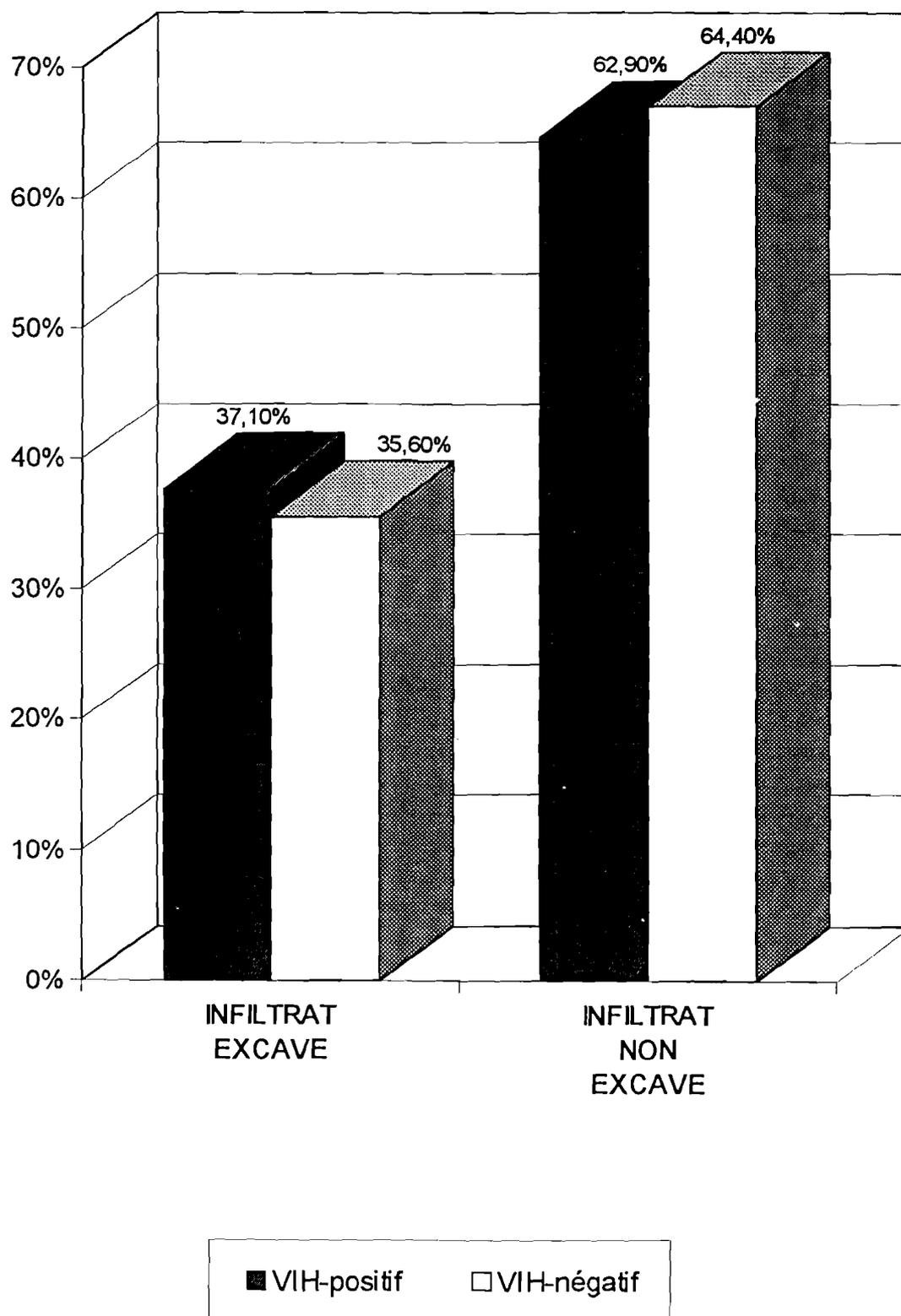


Figure 11 : Répartition des patients selon le type de lésions observées

2.3.1.3 Etendue des lésions pulmonaires.

Les lésions pulmonaires analysées étaient en règles diffuses chez 80% des VIH-positifs et 88,9% des VIH-négatifs

$$X^2 = 0,62$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,43$$

La différence observée n'est pas statistiquement significative.

TABLEAU XIV : Répartition des patients selon l'étendue des lésions pulmonaires

Sérologie VIH	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
LOCALISEE	7	20,0	5	11,1
DIFFUSE	28	80,0	40	88,9
TOTAL	35	100	45	100

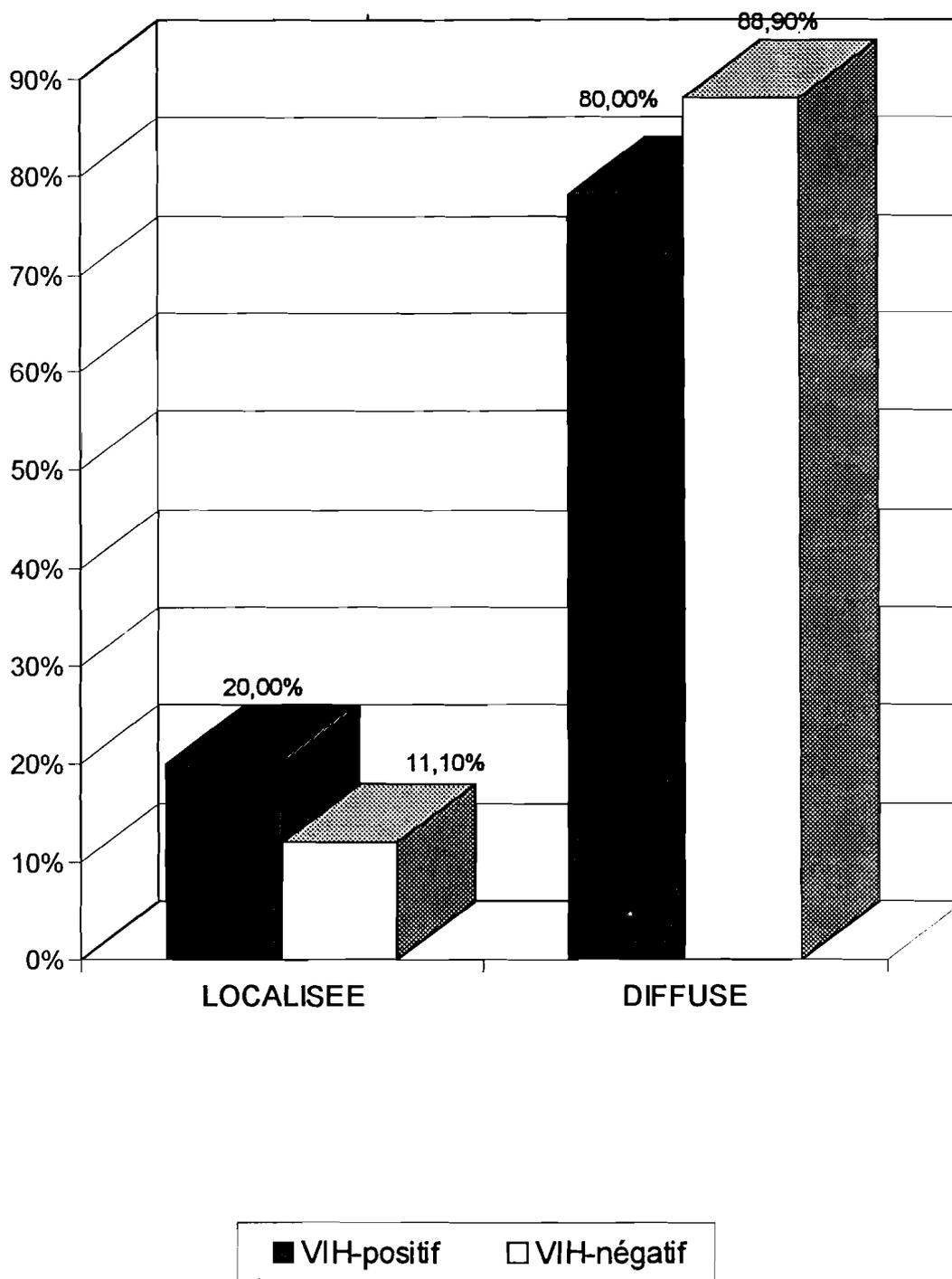


Figure 12 : Répartition des patients selon l'étendue des lésions pulmonaires

2.3.1.4 Images associées à l'atteinte pulmonaire

22,9% des patients VIH-positifs présentaient des anomalies radiologiques associées à l'atteinte parenchymateuse, contre 17,7% pour les VIH – négatifs.

$$X^2 = 0,08$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,77$$

La différence observée n'est pas statistiquement significative.

TABLEAU XV : Répartition des patients selon les images associées

Sérologie VIH Images associées	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
OUI	8	22,9	8	17,7
NON	27	77,1	37	82,3
TOTAL	35	100	45	100

Les anomalies radiologiques associées à l'atteinte parenchymateuse étaient dominées par les adénopathies médiastinales avec 75% et les pleurésies 18,8%.

Les ganglions médiastinaux étaient présents chez 17,1% des tuberculeux séropositifs contre 13,3% parmi les tuberculeux VIH - négatifs.

La pleurésie était associée à l'atteinte parenchymateuse chez 5,7% des sujets co-infectés par le BK et le VIH contre 2,2% chez les tuberculeux non infectés par le VIH.

Le pneumothorax compliquait la tuberculose pulmonaire dans 6,2% des cas.

Mais aucun cas n'était retrouvé parmi les tuberculeux infectés par le VIH contre 2,2% chez les patients indemnes de l'infection VIH.

II.2.4 ASPECTS BACTERIOLOGIQUES

2.4.1 DENSITE BACILLAIRE LORS DU DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

Lors du diagnostic de la tuberculose, 45,7% des patients VIH - positifs avaient une forte densité bacillaire contre 51,1% pour les VIH – négatifs.

$$X^2 = 0,06$$

$$d.d.l.=1$$

$$p = 0,79$$

La différence observée n'est pas statistiquement significative.

TABLEAU XVI : Répartition des patients selon la densité bacillaire

Sérologie VIH Densité bacillaire	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
FAIBLE	19	54,3	22	48,9
FORTE	16	45,7	23	51,1
TOTAL	35	100	45	100

Densité bacillaire faible = $\left\{ \begin{array}{l} - 1 \text{ croix ou } 1 \text{ à } 20 \text{ BAAR}/300 \text{ champs} \\ - 2 \text{ croix ou } 40 \text{ à } 100 \text{ BAAR}/100 \text{ champs} \end{array} \right.$

Densité bacillaire forte = $\left\{ \begin{array}{l} - 3 \text{ croix ou } 100 \text{ à } 180 \text{ BAAR}/100 \text{ champs} \\ - 4 \text{ croix ou amas de BAAR} \end{array} \right.$

2.4.2 Résultats de la bacilloscopie à deux mois du traitement antituberculeux

Au deuxième mois du traitement antituberculeux, 48,6% des patients VIH - positifs avaient des bacilloscopies positives contre 44,4% pour les VIH - négatifs.

$$X^2 = 1,80$$

$$d. d. l. = 1$$

$$p = 0,17$$

La différence observée n'est pas significative.

TABLEAU XVII : Répartition des patients selon les résultats de la bacilloscopie à 2 mois

Sérologie VIH Bacilloscopie à 2 mois	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
POSITIVE	17	48,6	20	44,4
NEGATIVE	10	28,5	23	51,2
NON FAITE	8	22,9	2	4,4
TOTAL	35	100	45	100

II 2 5 ASPECTS EVOLUTIFS

2.5.1 Evolution des lésions radiologiques au moment de l'échec

12 (34,3%) des tuberculeux infectés par le VIH avaient des lésions radiologiques aggravées contre 8 (17,8%) pour les tuberculeux VIH-négatifs .

$$X^2 = 2,05$$

$$d.d.l = 1$$

$$P = 0,15$$

La différence observée est statistiquement significative.

TABLEAU XVIII : Répartition des patients selon l'aspect des lésions radiologiques notées au moment du constat de l'échec .

Evolution radiologique	sérologie VIH		NEGATIVE	
	POSITIVE			
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
STABLE	23	65,7	37	82,2
AGGRAVEE	12	34,3	8	17,8
TOTAL	35	100	45	100

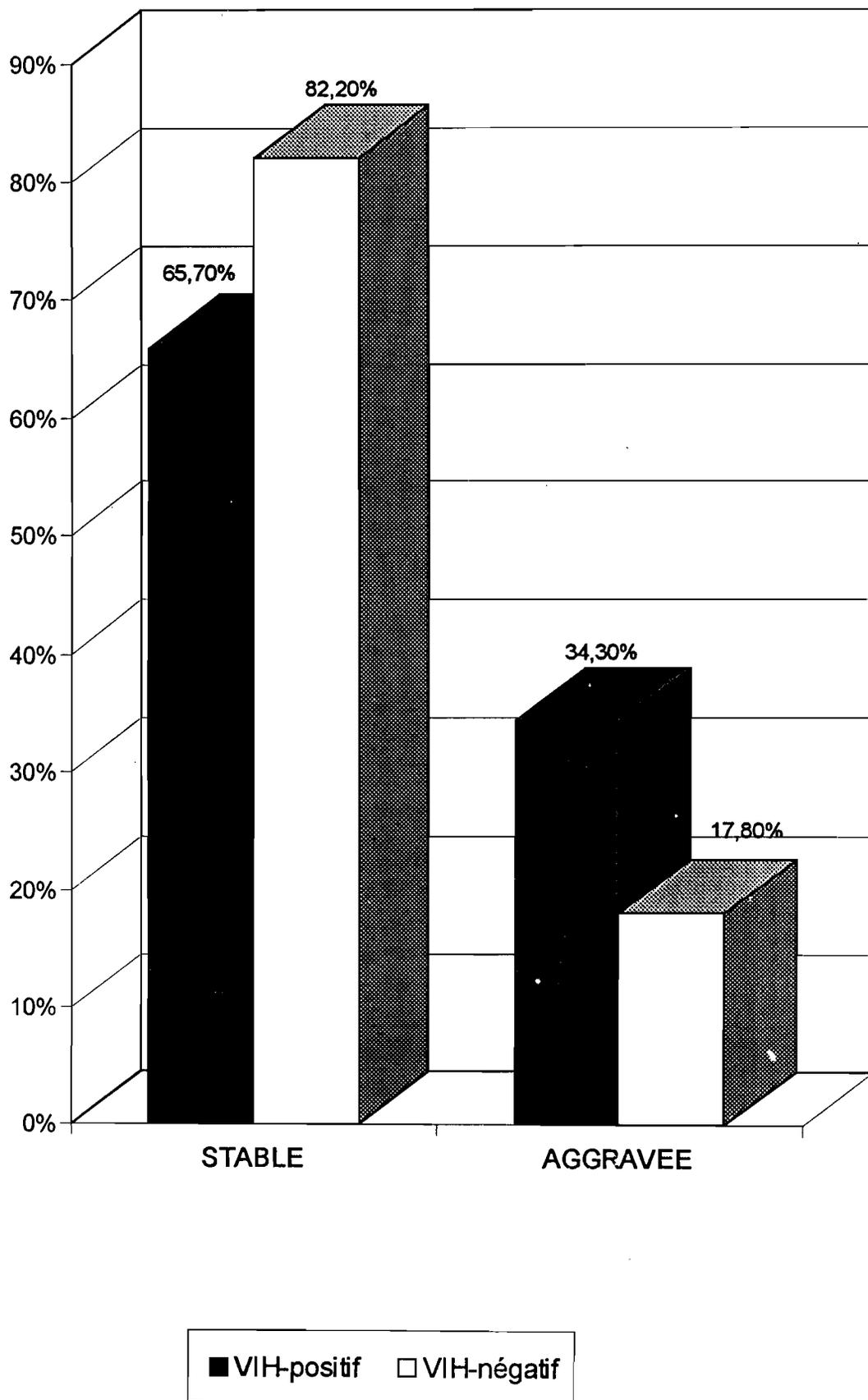


Figure 13 : Répartition des patients selon l'évolution des lésions radiographiques

2.5.2 Attitude thérapeutique au moment de l'échec

La poursuite du traitement antituberculeux de première ligne était l'attitude thérapeutique la plus fréquemment adoptée dans les deux populations de tuberculeux, avec 54,3% pour les VIH-positifs et 42,2% pour les VIH-négatifs .

Le passage au traitement de deuxième ligne ,puis la reprise et le renforcement du traitement étaient observés dans les proportions respectives de 31,4%, 11,4% et 2,9% pour les tuberculeux séropositifs au VIH et de 40%, 13,4% et 4,4% pour les VIH-négatifs

TABLEAU XIX : répartition des patients selon le régime thérapeutique proposé lors du constat de l'échec

Sérologie VIH Régime thérapeutique	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
	POURSUITE	19	54,3	19
2 ^e LIGNE	11	31,4	18	40
REPRISE	4	11,4	6	13,4
RENFORCEMENT	1	2,9	2	4,4
TOTAL	35	100	45	100

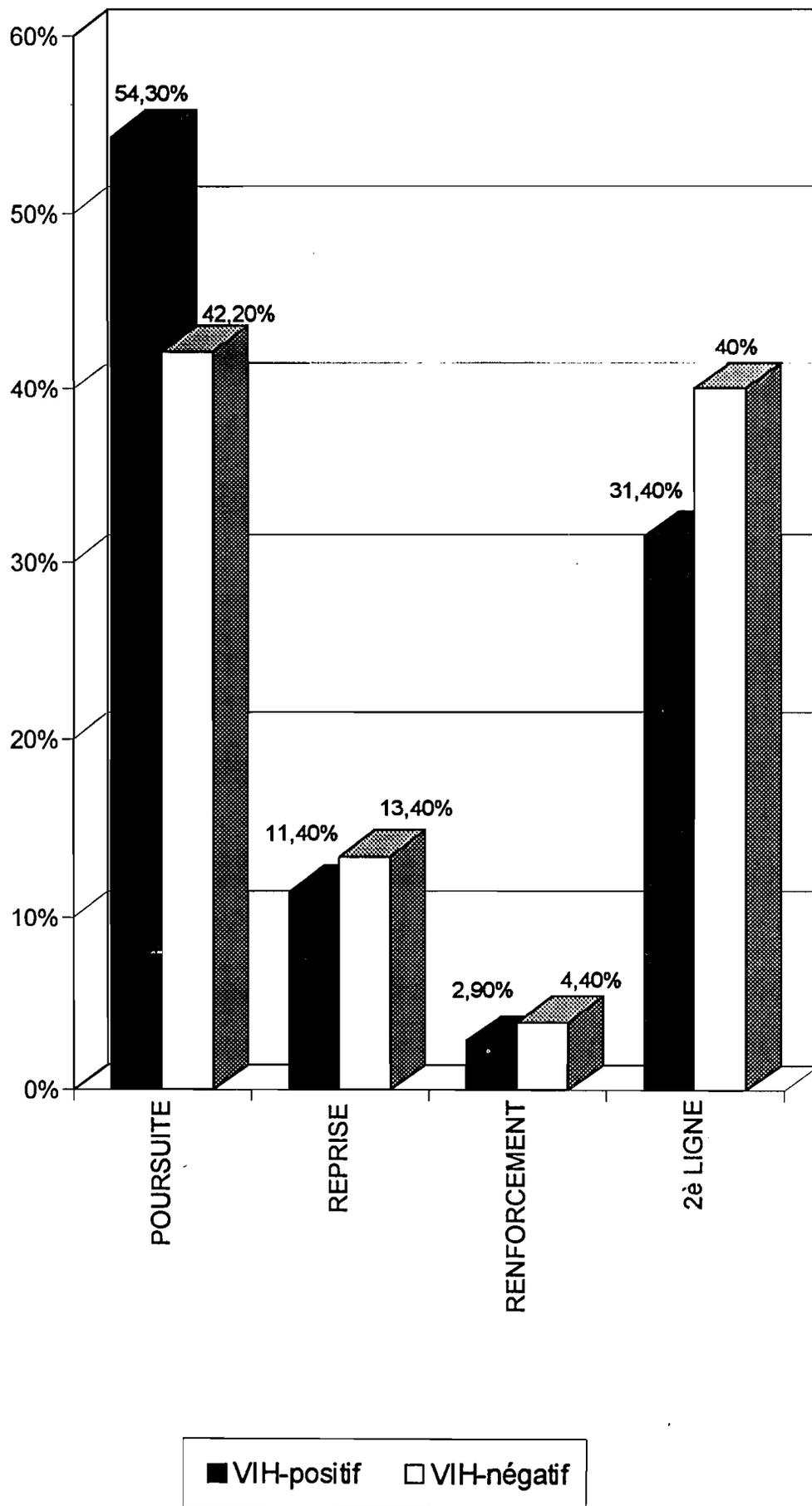


Figure 14 : Répartition des patients selon le régime thérapeutique proposé lors du constat de l'échec

2.5.3 Devenir des patients après changement du traitement

- les taux de guérison obtenus étaient de 62,9% chez les séropositifs et 62,2% chez les séronégatifs;

- les taux d'échec et d'abandon étaient respectivement de 8,5% et 28,6% pour les tuberculeux infectés par le VIH et de 2,2% et 31,2% pour les tuberculeux VIH - négatifs.

Le statut sérologique VIH n'influence pas l'efficacité du traitement antituberculeux.

TABLEAU XX : Répartition des patients selon le devenir après révision du traitement .

Sérologie VIH Devenir	POSITIVE		NEGATIVE	
	EFFECTIF	%	EFFECTIF	%
Guérison	22	62,9	28	62,2
Abandon	10	28,6	14	31,2
Echec	3	8,5	1	2,2
Décès	0	0	2	4,4
TOTAL	35	100	45	100

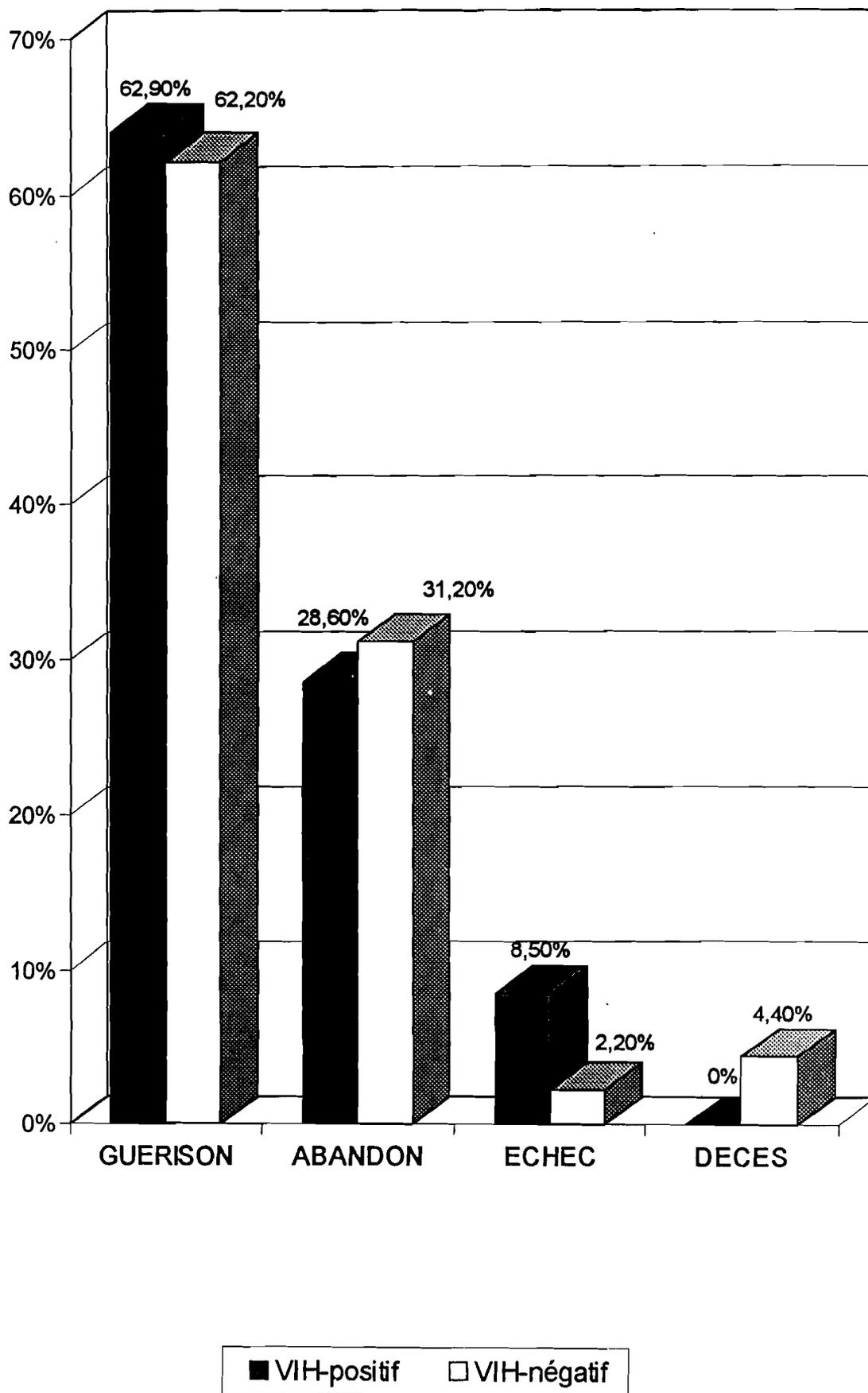


Figure 15 : Répartition des patients selon le devenir après révision du traitement

II. 3. COMMENTAIRES

II.3.1 ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

II.3.1.1 Fréquence des échecs chez les tuberculeux infectés par le VIH

Dans notre étude sur les 80 patients qui ont présenté un échec du traitement antituberculeux, 43,7% étaient infectés par le VIH.

Lobognon (77) a trouvé un taux de portage d'anticorps VIH de 40,5% parmi les tuberculeux de son étude.

D'autres auteurs ivoiriens (9, 99) ont fait état de taux beaucoup plus faibles, de l'ordre de 25%.

Ce fort taux d'infection à VIH parmi les patients tuberculeux de notre étude ayant présenté un échec au traitement antituberculeux, traduit bien la forte prévalence de l'infection à VIH dans la population des tuberculeux à Abidjan.

La séroprévalence VIH chez les tuberculeux adultes à Abidjan est élevée et en progression constante depuis 1988. En effet, de 26% en 1988, elle est passée à 33% en 1989 puis à 40% en 1992 pour atteindre 47% en 1993 et 45% en 1994.

Tous les travaux soulignent également la plus forte prévalence de l'infection par le VIH1 par rapport à la double infection VIH1-VIH2 et surtout, la rareté de l'infection par le VIH2 isolé.

La présence des deux types de VIH en Côte d'Ivoire n'est donc plus discutée, comme l'attestent de nombreux travaux effectués depuis l'avènement du SIDA (58, 96, 99, 111, 116).

Par ailleurs, les taux d'échec au traitement antituberculeux chez les patients tuberculeux infectés par le VIH en Afrique varient avec le protocole thérapeutique utilisé et selon les pays (tableau XXI).

En Côte d'Ivoire, des études antérieures ont mentionné des cas d'échec du traitement antituberculeux dans des proportions de l'ordre de 2% à 6% chez les tuberculeux co-infectés, contre 1 à 4,2% pour les VIH-négatifs (67, 77, 92).

Il n'existe par conséquent pas de différence statistiquement significative entre les taux d'échec constatés au sein de ces deux populations de tuberculeux.

Des constatations similaires ont été rapportées par d'autres africains (67, 77, 92).

Ainsi dans les séries de Perriens (100, 102), les taux d'échec étaient de 3,8% et 15,9% pour les tuberculeux VIH – positifs. Chez les tuberculeux VIH – négatifs, ces taux étaient de 7,2% et 13,2%.

Il convient cependant de signaler que dans notre étude, aucune culture des expectorations n'a été réalisée et que l'échec a été affirmé uniquement sur la positivité de l'examen bactériologique des crachats après 4 mois de traitement.

Par contre, dans l'étude de Perriens (100) conduite au Zaïre où sur 53 échecs constatés, 43 soit (81,1%) ont été identifiés par la culture des expectorations sur le milieu de Loewenstein - Jensen; soit (15%) à la fois par les bacilloscopies et la culture et 2 soit (3,7%) uniquement par les bacilloscopies.

Il se pose par conséquent le problème de la culture systématique des expectorations lors du constat de l'échec comme le recommande le guide de la prise en charge de la tuberculose en Côte d'Ivoire élaboré en 1994 par le Programme National de Lutte Contre le Tuberculose.

Cette culture permet de confirmer une tuberculose ou d'identifier une mycobactériose et de réaliser un antibiogramme afin d'adapter le traitement antituberculeux à la sensibilité de la mycobactérie en cause.

TABLEAU XXI : Echec du traitement antituberculeux en Afrique.

AUTEURS	PROTOCOLE UTILISE	VIH (+)	VIH (-)
Lobognon (77)	2 RHZ / 4RH	8 / 354 : 2,3 %	9 / 639 : 1,4 %
N'cho A (92)	2 RHZ / 4RH	21 / 339 : 6,1 %	25 / 590 : 4,2 %
Kassim (67)	2 RHZ / 4RH	2 / 122 : 2 %	2 / 224 : 1 %
Perriens (102)	2 SHTH / 10 HTH	13 / 82 : 15,9 %	40 / 303 : 13,2 %
Perriens (100)	2 RHZE / 4 R ₂ H ₂	10 / 260 : 3,8 %	5 / 186 : 2,7 %

II.3.1.2 Concernant le sexe et l'âge des patients.

Dans notre étude, l'échec au traitement antituberculeux concerne le plus souvent les patients de sexe masculin, soit environ 3 hommes pour 1 femme.

Cette prédominance masculine est conforme aux données de la littérature (54, 55).

Un autre constat est représenté par la prépondérance des échecs dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans, où le maximum de cas a été recensé dans les populations de tuberculeux constituées de notre étude.

Ainsi les adultes jeunes qui constituent l'essentiel de la population Ivoirienne et qui représentent la tranche de cette population la plus active, tant du point de vue économique que du point de vue sexuel, sont les plus menacés par les échecs au traitement antituberculeux. En privant la communauté de certains de ses membres dans la tranche de la population la plus productive, les échecs au traitement antituberculeux font peser une grave menace sur le développement économique et social.

II.3.1.3 Concernant la situation matrimoniale des patients

Les échecs sont survenus plus fréquemment chez les tuberculeux VIH-positifs célibataires que chez les tuberculeux VIH-positifs mariés.

On sait également que les patients célibataires s'exposent plus à l'infection à VIH du fait de leurs partenaires sexuels multiples et occasionnels (71, 90, 96, 126).

L'infection à VIH étant elle-même un facteur favorisant l'éclosion de la tuberculose, il n'est donc pas surprenant de voir parmi les patients tuberculeux infectés par le VIH qui ont présenté un échec au traitement, une forte proportion de célibataires.

La fréquence élevée des échecs du traitement antituberculeux chez les célibataires co-infectés pourrait également s'expliquer par une attention relâchée vis à vis du traitement spécifique du fait même de leur célibat.

II.3.2. ASPECTS CLINIQUES.

II.3.2.1 Concernant la définition clinique du SIDA

Dans notre étude, 34,2% VIH-positifs répondaient à la définition clinique du SIDA de Bangui.

Ce taux chute à 20% lorsque la toux est exclue comme critère mineur.

Il convient cependant d'insister sur l'absence de spécificité de cette définition ,étant donné que les critères qui la déterminent se retrouvent dans les proportions élevées ,aussi bien chez les tuberculeux co-infectés que chez les tuberculeux VIH-négatifs .

Pour améliorer la spécificité et la valeur prédictive positive de la définition clinique du SIDA, Colebunders (30) et Widy-Wirski (135) proposent en présence de tuberculose prouvée, de supprimer les critères mineurs que sont la toux chronique et la lymphadénopathie généralisée.

Des travaux ont montré que la tuberculose pouvait se manifester à toutes les étapes évolutives de l'infection à VIH (38).

Au stade précoce de l'infection à VIH, l'immunodépression est modérée, de l'ordre de 400 lymphocytes CD4 / mm³ et la tuberculose se manifeste essentiellement par ses formes pulmonaires.

A une étape plus avancée, lorsque la dépression immunitaire se situe au dessous de 200 CD4 / mm³, les formes méningées sont les plus fréquentes.

Au stade ultime de l'évolution de l'infection à VIH, la tuberculose est en règle disséminée, touchant alors plusieurs organes à la fois.

Malgré l'absence de comptage des lymphocytes CD4 dans notre étude, nous pensons que la majorité des patients VIH-positifs se situait au moment de l'écllosion de la tuberculose, à un stade précoce de la dépression immunitaire.

II.3.2.2 Concernant les manifestations cliniques

Une étude antérieure réalisée à Abidjan avait déjà indiqué que les symptômes comme l'amaigrissement sévère, la diarrhée chronique, la candidose orale et la lymphadénopathie généralisée étaient plus fréquents chez les tuberculeux infectés par le VIH que les tuberculeux VIH - négatifs (54).

C'est ici le lieu de souligner que la tuberculose est pour la première fois apparue parmi les affections définissant le SIDA chez les personnes infectées par le VIH ,à travers ses formes-extra pulmonaires, dans le sous groupe IVC1 de la définition révisée du SIDA de 1987 (23).

En 1993, la nouvelle définition du SIDA a rajouté à la liste des maladies indicatrices de SIDA, la tuberculose pulmonaire (8), forme la plus fréquente de tuberculose chez les personnes infectées par le VIH (108).

II.3.3 ASPECTS RADIOGRAPHIQUES

Il a été noté dans notre étude que les lésions pulmonaires sont bilatérales et extensives aussi bien chez les tuberculeux co-infectés que chez les tuberculeux VIH-négatifs.

Elles s'individualisent par la faible fréquence des cavernes (37,1% pour les tuberculeux VIH-positifs, contre 35% pour les VIH-négatifs).

Ainsi dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de différence statistiquement significative dans la présentation radiologique des patients qui ont présenté l'échec au traitement antituberculeux, entre les VIH-positifs et les VIH-négatifs.

Ces résultats sont superposables à ceux trouvés par N'dathz (94) dans une étude réalisée en 1994 sur les aspects de la radiographie thoracique, confirmait ce qui est observé ailleurs.

L'aggravation des lésions parenchymateuses chez les tuberculeux co-infectés au moment du constat de l'échec pourrait s'expliquer par une virulence accrue des bacilles tuberculeux sur ce terrain particulier.

La corrélation entre les anomalies radiographiques et le comptage des lymphocytes CD4 a permis de montrer dans une autre étude (2), que plus le stade d'immunodépression était avancé et plus les cavernes étaient rares.

Ces deux études ivoiriennes suggèrent comme l'ont fait remarquer des auteurs européens (21, 97), que l'aspect des lésions pulmonaires dépend du degré de dépression immunitaire des patients au moment de l'éclosion de la tuberculose:

- aux stades précoces de l'infection à VIH les aspects radiographiques sont typiques, d'allure post-primaire, avec des infiltrats excavés des lobes supérieurs, sans adénopathies médiastinales, ni épanchement pleural;

- aux stades tardifs de l'infection à VIH par contre, les aspects sont atypiques, d'allure quasi primaire, marqués par la rareté des cavernes, la fréquence des adénopathies médiastinales et des épanchements pleuraux associés.

II.3.4. ASPECTS THERAPEUTIQUES

II.3.4.1. Problèmes posés par les échecs du traitement antituberculeux

L'échec du traitement antituberculeux est habituellement dû au fait que les patients ont développé une résistance à une ou plusieurs drogues antituberculeuses. Cette résistance aux antituberculeux classiques est essentiellement liée à une mauvaise observance du traitement. Ces échecs du traitement font courir à l'entourage des patients et au personnel soignant, le risque de contamination par les bacilles tuberculeux résistants.

De plus, les patients excréant des bacilles résistants risquent d'infecter beaucoup plus facilement les patients VIH positifs, plus sensibles à la tuberculose que les patients VIH négatifs (31).

On imagine dès lors, le rôle de catalyseur que pourrait jouer la pandémie du SIDA dans l'éclosion de la tuberculose résistante.

Dans notre étude, plus du tiers des patients qui ont présenté un échec du traitement antituberculeux de première ligne dans les deux populations de tuberculeux, n'ont pas pu être négativés par le traitement révisé qui a été institué après le constat de l'échec.

Ainsi, comme nous pouvons le constater, la prise en charge de la tuberculose résistante est extrêmement difficile.

Ainsi dans les pays développés, les résultats restent médiocres après en moyenne deux ans de traitement (106).

II.3.4.2 Principales causes d'échec du traitement antituberculeux

Le problème essentiel aujourd'hui est la non observance du traitement : arrêts répétés, erreurs dans les prises...

Cette non observance a deux conséquences importantes :

- la première est de retarder l'élimination de la tuberculose malgré l'existence de médicaments efficaces;
- la deuxième est d'augmenter le nombre de BK résistants à ces médicaments.

La tuberculose est, en zone tropicale, l'affection tropicale la plus fréquente au cours de l'infection à VIH (39, 75, 82, 126).

Dans les séries européennes et américaines les affections opportunistes que sont la pneumocytose, les mycobactérioses, la cytomégalovirose et le sarcome de Kaposi occupent les premières places (18, 39, 41, 50, 52, 73, 80, 81, 90, 91, 121).

L'évolution de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH procède le plus souvent du réveil de bacilles de Koch restés quiescents au sein d'anciens foyers tuberculeux.

La virulence de ces bacilles est exaltée par l'altération de l'immunité cellulaire (1, 33, 41, 50).

Si l'émergence inattendue du VIH a freiné le recul de la tuberculose dans les pays industrialisés (10, 28, 42, 50, 51, 107, 112), l'infection rétrovirale a entraîné, par contre, une augmentation de l'incidence de la tuberculose des pays d'Afrique (11, 19, 22, 76, 95, 99).

Ainsi, en apportant son lot supplémentaire de tuberculeux avec le risque probable d'échec du traitement, le VIH risque de réduire à néant les efforts des programmes nationaux de lutte contre la tuberculose par l'intermédiaire de bacilles résistants.

Au cours de ces dernières années, la presse spécialisée comme la presse en général, a fait état de l'apparition aux Etats - Unis de plusieurs mini - épidémies dues à des bacilles tuberculeux multirésistants (49, 106). Dans la plupart des cas, il s'agissait de résistances acquises à la suite de traitements appliqués de manière anarchique chez des patients souvent peu compliants appartenant à des groupes à risque (alcooliques, drogués, prisonniers, sans abris). Une thérapie inadéquate est en effet le moyen le plus fréquent par lequel la résistance est acquise par des germes. La tuberculose multirésistante a pour conséquences :

- le recours de plus en plus fréquent aux protocoles thérapeutiques de réserve;
- l'accroissement des difficultés d'accès aux soins pour les tuberculeux;
- la nécessité de disposer de nouvelles molécules antituberculeuses.

A partir d'une étude récente de Schulzer et collaborateurs (117) qui tentaient d'estimer la future dimension du problème de la tuberculose en Afrique sub-saharienne en fonction de l'infection VIH, le professeur Portaels (105) a chiffré l'importance du développement de la multirésistance dans cette partie du monde à 1,3% des nouveaux et à 6,9% des anciens cas de tuberculose. Ainsi pour une population sub-saharienne estimée à 684 millions, on peut s'attendre à un nombre de cas de multirésistance variant entre 14.631 et 210.301;

l'écart entre ces chiffres résultant directement de la diversité des scénarios proposés par Schulzer .

Loin d'être dramatique, ces extrapolations basées sur les résultats du Programme National Intégré Lèpre - Tuberculose du Rwanda, ne peuvent cependant pas être généralisés à tout le continent africain, car la situation de la multirésistance y est diverse.

Dans les pays en voie de développement, les travaux sur les niveaux de résistance portent sur des échantillons restreints dont la représentativité est discutable .(13, 127)

En 1989, une étude réalisée à Abidjan par Braun (16) sur 60 crachats de nouveaux cas de tuberculose pulmonaire à frottis positifs recrutés dans les deux CAT d'Abidjan, a isolé 49 souches de *Mycobacterium tuberculosis* .Parmi ces 49 souches, 20% étaient résistantes à un ou plusieurs antituberculeux .Cette étude ne retrouvait pas de différences de résistance aux antibiotiques entre les patients infectés par le VIH et les patients VIH-négatifs. Dans l'étude de Coulibaly (32) ,le taux de multirésistance à au moins deux antituberculeux était plus faible .Il atteignait 13% parmi les 59 souches de *Mycobacterium tuberculosis* isolés.

Bien que la multirésistance ne semble pas encore représenter un problème mondial majeur, la surveillance internationale de la résistance médicamenteuse doit être une priorité, surtout dans les pays en développement.

CONCLUSION

Les objectifs de notre étude étaient :

- de décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des malades tuberculeux infectés par le VIH ayant présenté un échec du traitement antituberculeux de première ligne
- et de suivre l'évolution des patients après révision du traitement institué après le constat de l'échec.

Pour atteindre ces objectifs, nous avons effectué une analyse rétrospective des dossiers médicaux de patients tuberculeux pour lesquels l'échec du traitement antituberculeux avait été établi au CAT de Treichville d'Abidjan, au cours de la période allant du 28 Juillet 1989 au 27 Juillet 1993.

Au terme de cette analyse, il ressort que:

- la séroprévalence VIH chez les tuberculeux ayant présenté un échec au traitement antituberculeux était élevée, égale à 43,7% ;
- le maximum d'échec était noté dans la tranche d'âge de 20 à 39 ans avec respectivement, 57,2% pour les tuberculeux VIH - positifs et 53,3 % pour les tuberculeux VIH – négatifs;
- les patients de sexe masculin étaient les plus nombreux, représentant 77,1% des tuberculeux VIH - positifs et 77,8% des tuberculeux VIH–négatifs;
- l'échec du traitement antituberculeux survenait plus fréquemment chez les tuberculeux infectés par le VIH célibataires que chez les tuberculeux célibataires VIH-négatifs, les taux respectifs étaient de 54,3% et 42,2%;
- les symptômes cliniques comme la diarrhée chronique, la dermatose prurigineuse et la lymphadénopathie généralisée étaient plus fréquents chez les tuberculeux co-infectés que chez les tuberculeux non infectés par le VIH;
- la positivité des bacilloscopies à 2 mois était observée chez 48,6% des tuberculeux VIH-positifs et chez 28,5 % des tuberculeux VIH-négatifs;
- les lésions radiographiques au moment du constat de l'échec étaient aggravées chez 34,3% des tuberculeux VIH-positifs, et 17,8% chez les tuberculeux VIH-négatifs;
- les taux de guérison obtenus après la révision du traitement étaient de 62,9% chez les séropositifs et 62,2% chez les séronégatifs;

- les taux d'échec et d'abandon étaient respectivement de 8,5% et 28,6% chez les séropositifs et de 2,2% et 31,2% chez les séronégatifs.

En l'absence de véritable traitement curatif de l'infection à VIH et de vaccins et vu l'efficacité reconnue des protocoles thérapeutiques courts actuellement en vigueur pour le traitement de la tuberculose, un renforcement du contrôle de la prise effective des médicaments antituberculeux constitue à l'heure actuelle, le moyen le plus sûr pour lutter contre les échecs du traitement antituberculeux.

Ce travail nous permet:

- de mettre un accent sur la nécessité de surveiller la tuberculose parmi le flot des émigrants dans la sous-région, car trop souvent certains patients commencent le traitement antituberculeux dans leur pays d'origine et l'abandonnent une fois qu'ils arrivent dans le pays d'accueil et vis – versa;

- d'insister sur l'impérieuse nécessité d'établir un système de surveillance des bacilles résistants sur l'ensemble du territoire national, en équipant les laboratoires impliqués dans la lutte antituberculeuse pour la culture des BK et en formant le personnel de laboratoire aux techniques de culture les plus utilisées et les plus fiables;

- de souligner l'importance de la culture systématique des expectorations dès que l'échec est établi en vue de la réalisation d'un antibiogramme pour l'étude de la sensibilité des bacilles tuberculeux, avant l'instauration du traitement de deuxième ligne;

- de soulever enfin, l'épineux problème de la stratégie "DOTS", c'est à dire, le traitement de courte durée sous surveillance directe, qui permet de garantir le respect scrupuleux du traitement antituberculeux, car il est clairement établi depuis longtemps que seul un traitement antituberculeux correct demeure le moyen le plus sûr et le plus efficace pour éviter l'émergence de bacilles tuberculeux résistants.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABOUYA, Y. L; BEAUMEL, A; LUCAS, S; et al.
Pneumocystis Carinii pneumonia : an uncommon cause of death in African patients with AIDS. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; N°145: P: 617-620.
- 2 - ABOUYA, Y. L; COULIBALY, D; KASSIM, S; et al.
Radiographic manifestations of pulmonary tuberculosis in HIV1 and HIV2 infected patients in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tuberc. Lung. Dis.* 1995, N°76 P: 436-440.
- 3 - ADJORLOLO - JOHNSON, G; DE COCK ,K.M; EKPINI, E; et al.
Prospective comparison of mother to child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory coast. *JAMA*, 1994; N°272 P: 1250-446.
- 4 - ALGERIAN WORKING GROUP / BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL COOPERATIVE STUDY.
Control Clinical trial comparing a 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian south area. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; N°129 P: 921-928.
- 5 - ALIZON, M.
Les VIH: de leur découverte à leur analyse moléculaire.
In Luc MONTAGNIER; W. ROZENBAUM; J. C. GLUCKMAN
SIDA, infection par le VIH. *Paris : Flammarion, 1990, P:81-89.*
- 6 - Méthodologie globale et synthèse des résultats. Essai 6 . 9 . 12 Rapport général.
Rev. Fra. Mal. Respir. 1977, N°5 suppl 5 P: 3-63.
- 7 - EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Risk factors for mother to child transmission of HIV-1 *Lancet.* 1992, N°339, P:1007-1012.
- 8 - 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *JAMA*, 1993, N°269, P: 729-730.
- 9 - ASSOA, A; N'GOM, A; OUATTARA, A. S; et al.
HIV et pathologie pulmonaire en Côte d'Ivoire. *La revue du SIDA*, 1990, P: 1-3.
- 10- BARNES, P.F; BLOCK, A.B; DAVIDSON, P.T; and al.
Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl.J. Med.* 1991, N°324 P: 1644-1650.
- 11- BATUNGWANAYO, J; TACLMAN, H; BAGOERTS, J; et al.
Pneumopathies et infection à VIH à Kigali, Rwanda: intérêt du lavage broncho alvéolaire et de la biopsie-transbronchique pour le diagnostic étiologique. In: V Conférence Internationale sur le SIDA en Afrique, Kinshasa Zaïre, 1990 (résumé Fod3).

- 12- BEGUE, P; CARBONNELLE, B; CARTIER, F; et al.
La tuberculose en France : Comment arrêter l'épidémie actuelle. *Med. Mal. Infect.* 1995, N°25, P: 454-478.
- 13- BERCION, R; KUABAN, C.
Initial resistance to anti-tuberculosis drugs in Yaounde, Cameroon in 1995. *Intern. J. Tuberc. Lung. Disease* 1997, N°1, P: 110-114.
- 14- BONNAUD, F.
Révision accélérée de Pneumologie. *Paris : Maloine S. A.* 1986.
- 15- BOUCHAUD, O.
Tuberculose et infection par le VIH. *Sidinfor*, 1992, N°12, P: 1-2.
- 16 - BRAUN, M. M; KILBURN, J. O; SMITHWICK, R. W; et al.
HIV infection and primary resistance to anti-tuberculosis drug in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS*, 1992, N°6, P: 1327-1330.
- 17 - BRITISH THORACIC AND TUBERCULOSIS ASSOCIATION.
Short course chemotherapy in pulmonary tuberculosis : a controlled trial. *Lancet*, 1976, N°2, P: 1102-1104.
- 18 - BROADDUS, C; DAKE, M. D; STULBARG, M. S; et al.
Broncho-alveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985, N°102, P: 747-752.
- 19 - BRUCKER-DAVIS, F; LE GUENO, B; BAH, A; et al.
Tuberculose pulmonaire et séropositivité à HIV à l'hôpital principal de DAKAR (SENEGAL) *Rev. Med. Intern.* 1993, N°14, P: 14-20.
- 20 - CANETTI, G; FROMAN, S; GROSSET, J; et al.
Mycobacteria : laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bull. World. Heath. Organ.* 1963, N°29, P: 586-578.
- 21 - CARETTE, M. F; MAYAUD, C; BIGOT, J. M.
Imagerie thoracique du SIDA. *Rev. Prat. Paris*, 1994, N°44, P: 1056-1067.
- 22 - CARME, B; M'BOUSSA, J; ANDZIN, M; et al.
Pneumocystis Carinii is rare in AIDS in Central Africa. *Trans. R. Soc Trop. Med. Hyg.* 1991, N°85, P: 80.
- 23 - CENTER FOR DISEASE CONTROL
Revision of the CDC surveillance case definition for acquired Immunodeficiency syndrome. *MMWR*, 1987, N°36, P: 1-15.

- 24 - CHAILLEUX, E.
Tuberculose pulmonaire et primo-infection tuberculeuse. Epidémiologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement, prévention. *Rev. Prat.* 1991, N°41, P: 89-94.
- 25 - CHAISSON, R. E; SULTKIN, G.
Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis* 1989, N°159, P: 96-99.
- 26 - CHINTU, C; BHRAT, G; LUO, C; et al.
Seroprevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection in Zambian children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1993, N°12, P: 499-504.
- 27 - CHRETIEN, J.
Abrégé de pneumologie. Paris : Masson éd. 1983, P: 420-455.
- 28 - CHRETIEN, J.
Tuberculose et VIH: Un couple maudit. *Bull. Union. Int. Cont. Tuberc. Malad. Respir.* 1990, N°65, P: 27-30.
- 29 - CISSE, M.
Etude comparative des effets secondaires des antituberculeux chez les sujets adultes présentant une tuberculose pulmonaire, infectés ou non par le VIH à Abidjan. *Th. pharma. Abidjan.* 1994, N° 144.
- 30.- COLEBUNDERS, R; MANN, J. M; FRANCIS, H; et al.
Evaluation of a clinical case- definition of acquired immuno-deficiency syndrome in Africa. *Lancet*, 1987, N°1, P: 492-494.
- 31.- CORONADO, V; BECK-SAGUE, C; HUTTON, M; et al.
Transmission nosocomiale de la tuberculose multirésistante chez les personnes VIH séropositives à New-York. *Sidalerte.* 1993, N°27, P: 21.
- 32.- COULIBALY, I. M.; DOSSO, M; PORTAELS, F.
Détection de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux utilisés en Côte d'Ivoire. Premier congrès de la Société Ivoirienne de Pathologie Infectieuse et Tropicale, Abidjan, 17-19 Mars 1993.
- 33.- COULOMB, M; FERRETTI, G; LE CLERC, G. P; et al.
L'imagerie des principales manifestations respiratoires du sujet infecté par le VIH. *Feuillets de Radiologie.* 1992, N°32, P: 463-484.

- 34.-CYANON, M. N; PALMER, G. S.
In vitro activity of amoxicillin in combinaison with clavulanicacid against Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob. Agents chemother.* 1983, N°24, P:429-31.
- 35.-DAUTZENBERG, B; LEGRIS, S; TRUFFOT, C; and al.
For the clarithromycin trial group. Double blind study of efficacy of clarithromycin versus placebo in mycobacterium avium-intracellulare infection in AIDS patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, N°141, P: 615.
- 36.-DAUTZENBERG, B; PAPILLON, F; TRUFFOT, C; and al.
Treatment of mycobacterium avium infection by a combination of rifabutin. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, N°41, P: A615.
- 37.-DE COCK, K. M.
Tuberculose et VIH: histoire naturelle de la Tuberculose et son contrôle. Intervention à la conférence de Berlin, 1993. *sidalerte*, 1994, N°30, P: 9-12.
- 38.-DE COCK, K. M; SORO, B; COULIBALY, I. M; et al.
Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA.* 1992, N°268, P: 1581-1587.
- 39.-DE TRUCHIS, P; CADRANEL, J; TOUBOUL, J. L; et al.
Fréquence respective et aspects radio-cliniques de 150 pneumopathies observées chez 125 malades infectés par le VIH. *Press. Méd.* 1988, N°17, P: 781-785.
- 40.-DE VINCENZI, I; ANGELLEPAK, R; BRUNETTI; J-B.
Risk Factors for male to female transmission of HIV. *B.M.J.* 1989, N°298, P: 311-315.
- 41.-DE WITS, S; VAN LEATHEM, Y; CLUMECK, N.
Les manifestations pulmonaires du syndrome d'immunodeficiency aigüe. *Rev. Mal. Respir.* 1988, N°5, P: 551-564.
- 42.-DJOMAND, G; TOUSSOU, O; DIALLO, M; et al.
Divergent trends in HIV-1 and HIV-2 seroprevalence in selected populations in Abidjan, Côte d'Ivoire, 1987-1992. Eighth International conference on AIDS in Africa and Eighth African conference on sexually Transmitted Diseases. Marrakech, 12-16 December 1993. (Abstract MOP 56).

- 43.-DOLIN, P. J.
Estimations futures de la morbidité et de la mortalité liées à la tuberculose dans le monde. *SIDALERTE* 1994, N°30, P: 23-24.
- 44.-DOLIN, P. J; RAVIGLIONE, M. C; KOCHI, A.
Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull. World Health Organ.* 1994, N°72, P: 213-220.
- 45.-DOSSO, M; COULIBALY, M; PORTAELS, f. et al.
Résistance des mycobactéries aux antituberculeux, nouveau problème de santé publique lié au VIH : la situation de la Côte d'Ivoire. *Sidalerte.* 1993, N°23, P: 16.
- 46.-EAST AFRICAN / BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL.
Controlled clinical trial of four short - course (6 months) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis *Lancet.* 1978, N°2, P: 334.
- 47.-EISENSTIEN, B. I.
The polymerase chain reaction: a new diagnostic method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N. Engl. J. Med.* 1990, N°32, P: 178-183.
- 48.-ELLIOT, A. M; HALWIINDI, B; HAYES, R. J; and al.
The impact of human immunodeficiency virus on presentation and diagnosis of tuberculosis in a cohort study in Zambia. *Trop. Med. Hyg.* 1993, N°9, P: 1-11.
- 49.-ELLNER, J. J; HINMAN, A. R; DOOLEY, S. W; and al.
Tuberculosis symposium: Emerging problems and promise. *J. Infect. Dis.* 1993, N°168, P: 537-51.
- 50.-FENOYL, DE O; CAZENAVE-ROBLOT, F; ROBLOT, P; et al.
Tuberculose et infection par le virus HIV : Epidémiologie et particularité. *Sem. Hôp. Paris;* 1988, N°64, P: 3143-3148.
- 51.-FITZGERALD, J. M; GRZYBOWSKI, S; ALLEN, E. A.
The impact of human immunodeficiency virus on tuberculosis and its control. *Chest* 1991, N°100, P:191-200.
- 52.-GERAL, N; AND SUZANNE, F.
Pathologic features of the lung in the acquired immunodeficiency syndrome: an autopsy of seventeen homosexual males. *Am. J. Clin. Pathol.* 1984, N°81, P: 6-12.

- 53.-GIRLING, D. J.
Adverse reactions of Rifamycin in tuberculosis regimens. *Antimicrob chemother* 1977, N°3, P: 115.
- 54.-GNAORE, E; SASSAN-MOROKRO, M; KASSIM, S; et al.
A Comparison of clinical features in tuberculosis associated with infection with human immuno deficiency virus 1 and 2. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993, N°87, P: 57-59.
- 55.-Goble, M; ISEMAN M. D; MADSEN, L. A; and al.
Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to Isoniasid and Rifampin. *N. Engl. J. Med.* 1993, N°328, P: 527-32.
- 56.-GROSSET, J.
Associations antibiotiques classiques et nouveaux antibiotiques pour la chimiothérapie et la chimioprophylaxie de la tuberculose. *Bull. Union. Int. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1990, N° 65, P: 95-100.
- 57.-GROSSET, J; TRUFFOH, CH; BUVAL, C; ET AL.
Efficacité stérilisante de l'isoniazide et du pyrazinamide en association avec la rifamycine. *Rev. Fr. Mal. Respir.* 1980, N°8, P: 31.
- 58.-GUY, L.
Les virus du SIDA HIV1 et HIV2. Résultats épidémiologiques en Côte d'Ivoire. Etude de leurs relations antigéniques. *Th. Med. Limoges*; 1987, N°56-1987.
- 59.-HARRIES, A. D.
Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection in developing countries. *Lancet.* 1990, N°335, P: 387-90.
- 60.-HIRA, S. K; KAMANGA, J; BHAT, G. J; et al.
Perinatal transmission of HIV-1 in Zambia *Br. Med. J.* 1989, N°299, P: 1250-1252.
- 61.-HOUSTON, S; RAY, S; MAHARI, P; et al.
The association of tuberculosis and HIV infection in Harare, Zimbabwe. *Tuberc. Lung. Dis.* 1994, N°75, P: 220-226.
- 62.-HUGUES, F.C; MOORE, N; ET JULIEN, D.
Les interactions observées avec les médicaments antituberculeux. *Rev. Pneumol. Clin.* 1988, N°44, P: 278-285.

- 63.-JEFFREY, P. NADLER; JUDITH, B; ,JILL, A; et al.
Amoxicillin-Clavulanic acid for treating drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *Chest*. 1991, N°99, P:1025-26.
- 64.-JI, B; TRUFFOT-PERNOT, C; ET GROSSET, J.
In vitro and in vivo activities of sparfloxacin (AT 4140) against M. Tuberculosis. *Tuberc. Lung. Dis*. 1991, N°72, P: 181-186. .
- 65.-JOHNSON, A. M.
Heterosexual transmission of Human Immunodeficiency virus *Br. Med. J*. 1988, N°296, P: 1017-1020.
- 66.-KASIL, J. E.
The nature of mycobacterial penicillinase *Am. Rev. Respir. Dis*. 1965, N°91, P:117-119.
- 67.-KASSIM, S; SASSAN-MOROKRO, M; ACKAH, A; and al.
Two-year follow-up of persons with HIV1 And HIV2 associated pulmonary tuberculosis treated with short course chemotherapy in west Africa. *AIDS*, 1995, N°9, P: 1185-1191.
- 68.-KINGSLEY, R. A; DETELS, R; et al.
Risk factors for seroconversion to HIV among homosexuals. *Lancet*. 1987, P: 357-358.
- 69.-KOCHI, A.
The global tuberculosis situation and the new control strategy of World Health Organisation. *Tuberc. Lung. Dis*, 1991, N°72, P: 1-6.
- 70.-KONE, K.
Résultats du traitement court antituberculeux appliqué pour la première fois dans les conditions opérationnelles normales en Côte d'Ivoire. *Th. med. Abidjan*. 1986, N°746.
- 71.-KOUASSI, B. Y.C.
Mortalité et infection à VIH dans le service de pneumo -phtisiologie (P.P.H) du C.H.U. de Treicville. *Th. Med. Abidjan* 1993, N°1495.
- 72.-LALLEMANT, M; LALLEMANT-LE COEUR, S; and al.
Mother -to- child transmission of HIV-1 and infant survival in Brazzaville, Congo. *AIDS*. 1989; N°3, P: 643-646.

- 73.-LAMOUREUX, E; URMACHER, C.
L'atteinte pulmonaire dans le SIDA: étude post-mortem de cinquante cas. *Sem. Hôp. Paris* 1986, N°62, P: 3301 - 3305.
- 74.-LE PAGE, P; VAN DE PERRE, P; MSCLLATI, P; and al.
Mother -to- child transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV1) and its determinants: a cohort study in Kigali, Rwanda. *Am. J. Epidemiol.* 1993, N°137, P: 589-599.
- 75.-LEOWSKI, J.
Lutte contre la tuberculose, le passé, le présent et l'avenir. *Bull. Union. Int. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1988, N°63, P: 48-50.
- 76.-LES BORDES, J. L; BAQUILLON, G; GEORGES, M.S; et al.
La tuberculose au cours de l'infection par le VIH à Bangui (R.C.A). *Méd. Afr. Noire.* 1988, N°48, P: 21-24.
- 77.-LOBOGNON, L. R.
Evolution de la tuberculose sous traitement dans le contexte de la pandémie rétrovirale à VIH. *Th. Med. Abidjan*, 1992, n° 1250
- 78.-LUCAS, S. B; HOUNNOU, A; PEACOCK, C; and al.
The mortality and pathology of HIV infection in a West African city. *AIDS.* 1993, N°7, P: 1569-79.
- 79.-LUO, C; CHINTU, C; BHAT, G; and al.
Human immunodeficiency virus type 1 infection in Zambian children with tuberculosis. Changing seroprevalence and evolution of a thioacetazone free regimen. *Tuberc. Lung Dis.* 1994, N°75, P:110-115.
- 80.-MAYAUD, C; HOUACINE, S; PARROT, A; et al.
Atteintes respiratoires au cours du SIDA. *Rev. Pneumol. Clin.* 1991, N°47, P: 157-1175.
- 81.-MAYAUD, C; TOUBOUL, J. L; MONTAGNE, V; et al.
Les infections respiratoires au cours du SIDA. *Rev. Prat.* 1986, N°36, P:1169-1175.
- 82.-MC LEOD, D. T; LATIF, A; NEILL, P; and al.
Pulmonary disease in AIDS patients in Central Africa. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988, N°137, part 2 of 2 parts, P: 119.

- 83.-MEDICAL RESEARCH COUNCIL - TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY TRIAL COMMITTEE.
Long term chemotherapy in the treatment of chronic pulmonary tuberculosis with cavitation. *Tuberc. lung. Dis.* 1962, N°43, P: 201-267.
- 84.-MELBYE, M; BAYLEY, A; MANUWELE, J.K; and al.
Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of Hiv infection and related conditions in Lusaka ZAMBIA. *Lancet.* 1986, P: 1113-1115.
- 85.-MOREAU, A.
Affections pulmonaires au cours du SIDA: le VIH infecte les macrophages alvéolaires et les lymphocytes pulmonaires. *Rev. Prat.* 1988, N°3, P: 42-46.
- 86.-MORENO, V; ORTEGA, A; VALENCIA, E; et al.
Première irruption de la tuberculose multirésistante nosocomiale chez les patients au stade du SIDA en Europe. *Sidalerte* 1994, N°34-35, P:21-22.
- 87.-MUKADI, Y; PERRIËNS, J. H; ST LOUIS, M. E; and al.
Spectrum of immunodeficiency in hiv1 infected patients with pulmonary tuberculosis in Zaïre. *Lancet.* 1993, N°342, P:143-146.
- 88.-MURRAY, C. J; STYBLO, K; ROUILLON, A..
Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and coast. *Bull. Inter. Union. Tuberc. Lung. Dis.* 1990, N°65, P: 6-24.
- 89.-MURRAY, J.
Tuberculosis and human immunodéficience virus infection during the 1990's. *Bull. Inter. Union. Tuberc. Lung. Dis.* 1991, N°66, P: 21 – 25.
- 90.-MURRAY, J. F; FELTON, C. P; GARAY, S. M; and al.
Pulmonary complications of the acquired Immunodeficiency Syndrome Report of a national heart, lung and blood. Institute Workshop. *N. Engl. J. Med.* 1984, N°310, P:1682-1688.
- 91.-MURRAY, J. F; AND JOHN, M.
Pulmonary infections; Complications of human Immunodeficiency virus infection (Part I) *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, N°141, P: 1356-1372.
- 92.-N'CHO, A; KOFFI, N; N'GOM, A; et al.
Efficacité et tolérance du traitement antituberculeux de 6 mois chez les sujets séropositifs. Opportunité d'une cure prolongée. In :Xe Conférence de la région Afrique de l'UICMTR, Maputo, Mozambique, Séance du 09/12/1993.

- 93.-N'DHATZ, M; DOMOUA, K; COULIBALY, G; et al.
Pathologie pulmonaire et infection rétrovirale. Etude nécroscopique de 70 cas. *Rev. Pneumol. Clin.* 1993, N°49, P: 211-215.
- 94.-N'DHATZ, M; DOMOUA, K; COULIBALY, G; et al.
Les aspects de la radiographie pulmonaire chez les tuberculeux infectés par le VIH en Côte d'Ivoire. *Rev. Pneumol. clin.* 1994, N°50, P: 317-322.
- 95.-NELSON, A. M; LONGWENO, C; TUNR, S; and al.
Pulmonary pathology of HIV in Zaïre. In: V International Conference of AIDS in Africa, Kinshasa, 1990 (Abstract FB P 29).
- 96.-N'GBICHI J-M .
Etude de la transmission hétérosexuelle de l'infection à VIH1 et VIH2 à Abidjan *Th. Med.* 1991, N°1240.
- 97.-NICOLD, L.
Immunologie de la tuberculose et virus de l'immuno-déficience humaine. *Rev. Mal. Respir.* 1991, N°8, P: 277-281.
- 98.-NUNN, P; BRINDLE, R; CARPENTIER, L; and al.
Cohort study of human immunodeficiency virus infection in patients with tuberculosis in Nairobi, Kenya. (Analysis for early Month) mortality *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, N°144, P: 849-854.
- 99.-OUATTARA, S. A; DIALLO, D; MEITE, M; et al.
Epidémiologie des infections par le virus de l'immunodéficience humaine VIH1 et VIH2 en Côte d'Ivoire. *Med. Trop.* 1988, N°48, P:376-378.
- 100.- PERRIENS, J. H; COLEBUNDERS, R; KARAHUNGA, C; and al.
Increased mortality and tuberculosis treatment failure rate among human immunodeficiency virus-seropositive patients compared to human immunodeficiency virus sero-negative patients with pulmonary tuberculosis treated with standard chemotherapy in Kinshasa, Zaïre. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, N°144, P: 750-755.
- 101.- PERRIENS, J. H; MUKADI, Y; NUNN, P.
Tuberculosis and HIV infection: implications for Africa. *AIDS.* 1991, N°5 suppl 1, P: 127-133.
- 102.- PERRIENS, J. H; ST LOUIS, M; MUKADI, Y; and al.
Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaïre. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. *N. Engl. J. Med.* 1995, N°332. P: 779-784.

- 103.- PITCHNIK, A. E.
Tuberculosis control and the AIDS epidemic in developing countries (Editorial)
Ann. Intern. Med. 1990, N°113, P: 89-91.
- 104.- PITCHNIK, A. E; COLLE, C; RUSSEL, B. W; and al.
Tuberculosis, atypical mycobateriosis, and the acquired immunodeficiency syndrome among Haïtian and non Haïtian patients in South Florida. *Ann. Intern. Med.* 1984,N°101, P: 641- 45.
- 105.- PORTAELS, F; FISSETTE, K; LIMBANA, V;et al.
Faut-il craindre le développement de la tuberculose multirésistante dans les pays en développement, *Sidalerte* 1994, N°30, P: 6 - 8.
- 106.- PRIGNOT, J.
Multidrug resistance of tubercle bacilli. Facts and implications for National Programmes. *Inter. Union. Tuberc. Lung. Dis. Newsleter.* 1993; June: 2 - 6.
- 107.- RAGNAUD, J. M; DUPONT, M.
Mycobactéries et VIH. *Infect. Prat.* 1990, N°12, P: 98-102.
- 108.- RAVIGLIONE, M; NARRAIN, J; KOCHI, A.
HIV associated tuberculosis in developping countries: clinical features, diagnosis and treatment. *Bull. World. Heath. Organ.* 1992,N°70, P: 512-526.
- 109.- RAVIGLIONE, M. C; SNIDER, D. E; KOCHI, A.
Global epidemic of tuberculosis. Mobility and mortality of a world wide epidemic. *JAM.* 1995, N°273, P: 220-226.
- 110.- REICHMAN, L.
Infection par le vih: un nouveau visage de la tuberculose. *Bull. Union. Int. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1988, N°63, P: 20-28.
- 111.- RICHARDS, S. B; ST LOUIS, M. E; NIEBTURG, P;and al.
Impact of HIV epidemic on trends in tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tuberc. Lung. Dis.* 1995, N°76, P: 11-16.
- 112.- RIEDER, H. L.
Tuberculosis in the United-States. *JAMA*, 1989, N°262, P:385-389.
- 113.- RIEDER, H. L; SNIDER, D. E.
Tuberculosis and the acquired immunodeficiency syndrome. *Chest*, 1986, N°90, P: 469 - 70.

- 114.- ROSE, R.
 Immunologie du poumon dans l'infection par le VIH: bases physiopathologiques du développement de la tuberculose dans le cadre du SIDA. *Bull. Union. Inter. Contr. Tuberc. Malad Respir.* 1991, N°66, P: 21-25.
- 115.- RYDER, R. W; N'SA, W; HASSIG, S. E; and al.
 Perinatal transmission of the human immunodeficiency Virus type 1 to infants of seropositive women in Zaïre. *N. Engl. J Med.* 1989, N°320, P: 1637-1642.
- 116.- SASSAN-MOROKRO, M; DE COCK, K. M; ACKAH, A; and al.
 Tuberculosis and HIV infection in children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994, N°88, P:178-181.
- 117.- SCHULZER, M; FITZGERALD, J. M; ENARSON, D. A; and al.
 An estimate of future size of the tuberculosis problem in sub-saharan Africa resulting from HIV infection. *Tuberc. Lung Dis.* 1992, N°73, P:52-58.
- 118.- SELWYN, P. A; HARTEL, D; LEWIS, V. A; and al.
 A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1989, N°320, P: 545-550.
- 119.- SLUTKIN, G; LEOWSKI, J; MANN, J.
 Tuberculose et sida : Les effets de l'épidémie du SIDA sur la situation de la tuberculose, et sur les programmes de lutte antituberculeuse. *Bull. Union. Inter. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1988, N°63, P: 22 – 25.
- 120.- SORS, C.
 La tuberculose pulmonaire commune. *Rev. Pat.* 1989, N°39, P: 244-248.
- 121.- STOVER, D. E; WHITE, D. A; ROMANO, P. A; and al
 Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired Immunodeficiency Syndrome. *Am. J. Med.* 1985, N°78, P:429-437.
- 122.- STYBLO, K.
 L'impact potentiel du SIDA sur la situation de la tuberculose dans les pays développés et dans les pays en développement. *Bull. Union. Inter. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1988, N°63, P:26-29.
- 123.- SUDRE, P; TEN-DAM, G; KOCHI, A; and al
 Tuberculosis : a global overview of the situation today. *Bull. World. Health. Organ.* 1992, N°70, P:149-159.

- 124.- TERTSTRA, W. J.
Méthodes basées sur l'acide nucléique pour la détection des mycobactéries. *Bull. Union. Inter. Contr. Tuberc. Malad. Respir.* 1990, N°65, P: 70-73.
- 125.- TOMAN, K.
Dépistage et chimiothérapie de la tuberculose. Questions et réponses. *Paris. Masson éd, 1980.*
- 126.- TOURE, M.
SIDA et tuberculose dans les centres antituberculeux d'Abidjan. *Th. Med. Abidjan, 1989, N° 102.*
- 127.- TOURE, I. M; KEITA, B; et SANGARE, S.
Evolution des résistances primaires des bacilles de la tuberculose au Mali entre 1980 et 1990. *Bull. Soc. Pathol. Exot. et Filiales.* 1994, N°87, P: 152-156.
- 128.- TRUFFOT-PERNOT, C; GROSSET, J; PRENET, S; and al.
In vitro and in vivo activity of ofloxacin against M.Tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990, N°141, P: 437.
- 129.- TSUKAMURA, M; NAKAMURA, E; YOSHI, S; and al
Therapeutic effect of a new antibacterial substance ofloxacin (DL - 8280) on pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, N°131, P: 352 - 356.
- 130.- TUBERCULOSIS AND AIDS STATEMENT FROM JOINT WHO/IUATLD WORKING GROUP
on HIV infection and tuberculosis *Bull. Inter. Union. Tuberc. Lung. Dis.* 1989, N°64, P: 8-11.
- 131.- VAN GRIENSWEN, G. J. P; CONSTINOH, R. A.,
In : Luc Montagnier; W, Rozenbaum; J. C, Gluckmann.
Mode de transmission du VIH SIDA, infection par le VIH *Paris Flammarion . 1990, P: 37-46.*
- 132.- VAYRE, P; CHAMBRAUD, E; FRED, J. G; THUILLIER, A.
Etude pharmacocinétique du pyrazinamide et de l'acide pyrazinoïque chez le sujet à fonction rénale normale et insuffisant renal. *Thérapie.* 1989, N°44, P: 1-4.
- 133.- VIVIEN, J.
Pharmacologie clinique des principaux médicaments antituberculeux. *Vie Medicale.* 1980, N°25, P: 1981-1992.

- 134.- WAKSMAN, S. A; BUGIE, E; ET SCHATZ, A.
Isolement de substances antibiotiques des micro-organismes du sol, avec référence particulière relative à la streptothricine et la streptomycine. *Proc. Mayo. Clin.* 1994, N°19, P: 537-548.
- 135.- WIDY-WIRSKI, R; BERKLEY, S; DOWNING, R; and al.
Evaluation of the who clinical case definition for AIDS in Uganda. *JAMA*, 1988, N°260, P: 3286-3289.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Lu et approuvé

Le Président du Jury

Prof. **BEDA Yao Bernard**

Vu,

le Doyen de l'U. F. R.

de sciences médicales

Prof: **N'DRI-YOMAN Aya Thérèse**

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université d'Abidjan Cocody

Monsieur HAUHOUOT ASSEYPO

Par délibération, l'U. F. R. des sciences médicales d'ABIDJAN a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

NOM: DAIX AHOU

PRENOMS: Thomas Joseph

TITRE DE LA THESE: ECHEC DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX

DANS LE CADRE DE LA DOUBLE INFECTION TUBERCULOSE – VIH A ABIDJAN CHEZ LES MAL
PRESENTANT UNE TUBERCULOSE PULMONAIRE BACILLIFERE

ANNEE: 1997 - 1998

NUMERO:

TOME:

PAGINATION

VILLE DE SOUTENANCE : ABIDJAN

TYPE DE PUBLICATION : THESE

PAYS D'ORIGINE : COTE D'IVOIRE

LIEU DE DEPOT : BIBLIOTHEQUE – l'U. F. R. des sciences médicales d'ABIDJAN

SECTEUR D'INTERET : SANTE PUBLIQUE -PNEUMOPHTISIOLOGIE- INFECTIOLOGIE

RESUME : A partir d'une étude rétrospective portant sur les dossiers médicaux des tuberculeux bacillifères suivis au CAT de Treichville entre le 28 juillet 1989 et le 27 juillet 1993, nous notons que :

- l'infection à VIH constitue un problème majeur de santé publique : les tuberculeux VIH-positifs ayant présenté un échec du traitement antituberculeux représentent 43,7% de l'ensemble des patients qui ont présenté un échec du traitement spécifique de première ligne au cours de notre période d'étude;
- les sujets jeunes (20- 39 ans) séropositifs au VIH, célibataires et de sexe masculin sont les plus touchés par l'échec du traitement antituberculeux;
- l'échec thérapeutique chez les tuberculeux bacillifères VIH-positifs est survenu dans un tableau clinique marqué par l'amaigrissement, la fièvre prolongée et la toux chronique associés à des lésions radiologiques bilatérales extensives et non excavées;
- les taux de guérison obtenus après la révision du traitement étaient de 62,9% chez les séropositifs et 62,2% chez les séronégatifs;
- les taux d'échec et d'abandon étaient respectivement de 8,5% et 28,6% chez les séropositifs et de 2,2% et 31,2% chez les séronégatifs.

Au terme de cette étude, nous proposons :

- de réaliser au moment du constat de l'échec thérapeutique une culture des expectorations des patients ainsi qu'un antibiogramme aux fins d'identifier le type de mycobactérie en cause et de tester sa sensibilité aux différentes drogues antituberculeuses;
- de renforcer la surveillance directe de la prise effective du traitement de courte durée (stratégie DOTS)

Mots clés : ECHEC DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX – INFECTION A VIH – TUBERCULOSE.

RESUME

A partir d'une étude rétrospective portant sur les dossiers médicaux des tuberculeux bacillifères suivis au CAT de Treichville entre le 27 juillet 1989 et le 28 juillet 1993, nous notons que :

- l'infection à VIH constitue un problème majeur de santé publique : les tuberculeux VIH-positifs ayant présenté un échec du traitement antituberculeux représentent 43,7 % de l'ensemble des patients qui ont présenté un échec du traitement spécifique de première ligne au cours de cette période d'étude :

- les sujets jeunes (20-39 ans) séropositifs au VIH, célibataires et de sexe masculin sont les plus touchés par l'échec du traitement antituberculeux :

- l'échec thérapeutique chez les tuberculeux bacillifères VIH-positifs est survenu dans un tableau clinique marqué par l'amaigrissement, la fièvre prolongée et la toux chronique associés à des lésions radiologiques bilatérales extensives et non encavées ;

- les taux de guérison obtenus après la révision du traitement étaient de 62,9 % chez les séropositifs et 62,2 % chez les séronégatifs ;

- les taux d'échec et d'abandon étaient respectivement de 8,5 % et 28,6 % chez les séropositifs et de 2,2 % et 31,2 chez les séronégatifs.

Au terme de cette étude, nous proposons :

- de réaliser, au moment du constat de l'échec thérapeutique, une culture des expectorations des patients ainsi qu'un antibiogramme aux fins d'identifier le type de mycobactérie en cause et de tester sa sensibilité aux différentes drogues antituberculeuses ;

- de renforcer la surveillance directe de la prise effective du traitement de courte durée (stratégie DOTS).

Mots clés : - Echec du traitement antituberculeux.

- Infection à VIH.

- Tuberculose.