

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان  
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس  
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Année 2025

Thèse N°064/25

## LA COINFECTION TUBERCULOSE-VIH DANS LA PROVINCE DE MEKNÈS

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24/02/2025

PAR

Mme BOKJJI HOUDA

Née le 15 Janvier 1999 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Coinfection – Epidémiologie – Diagnostic biologique – Mycobacterium tuberculosis  
Immunodépression – Virus d'immunodéficience humaine

JURY

M. OUARSSANI AZIZ ..... PRÉSIDENT

Professeur de Pneumologie

M. SBITI MOHAMMED.....RAPPORTEUR

Professeur de Microbiologie

M. ER-RAMI MOHAMMED .....

Professeur de Parasitologie

M. LAHMADI KHALID .....

Professeur d'Immunologie

M. EL BENAYE JALAL .....

Professeur de Dermatologie

JUGES



# Remerciements

## À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

**M. Aziz OUARSSANI,**

**Professeur et chef de service de Pneumologie à l'hôpital militaire Moulay  
Ismail de Meknès,**

Nous sommes profondément honorés que vous ayez accepté la présidence de notre jury de thèse. Homme de grandes valeurs, vous nous avez constamment impressionnés par vos qualités professionnelles et humaines, ainsi que par votre bienveillance et votre sobriété exceptionnelles. Veuillez accepter, cher Maître, le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.

## À NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

**M. Mohamed SBITI,**

**Professeur et chef de service de Bactériologie-Virologie à l'hôpital  
militaire Moulay Ismail de Meknès,**

C'est avec une profonde reconnaissance que je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de superviser ce travail. Votre sérieux, votre bienveillance, votre modestie, votre intégrité et toutes vos qualités humaines m'ont fortement impressionnée, et serviront toujours de source d'inspiration dans ma future pratique professionnelle. Je vous suis sincèrement reconnaissante pour le temps consacré, les sacrifices effectués en dépit de vos engagements professionnels, ainsi que pour les efforts assidus et la patience déployée pour mener à bien ce travail. Veuillez agréer, cher Maître, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

## À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

**M. Mohammed ER-RAMI,**

**Professeur et chef de service de Parasitologie à l'hôpital militaire Moulay  
Ismail de Meknès,**

Nous tenons à vous exprimer notre sincère gratitude pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury. Nous sommes profondément reconnaissants de votre promptitude à évaluer notre travail. Veuillez croire, cher Maître, en l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

**M. Khalid LABHMADI,**

**Professeur et chef de service d'Hématologie et Immuno- Hématologie  
à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès,**

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de faire partie de ce prestigieux jury. Votre présence est une source profonde d'honneur pour nous. Veuillez accepter notre profonde gratitude et notre respect le plus sincère.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

**M. Jalal ELBENAYE,**

**Professeur et chef de service de Dermatologie à l'hôpital militaire Moulay  
Ismail de Meknès,**

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Permettez-nous de vous remercier sincèrement pour votre présence. Votre droiture, bienveillance et générosité sont une intarissable source de motivation pour le dépassement de soi. Veuillez accepter l'expression de notre respect le plus profond.

Sincères remerciements à l'équipe du CDTMR de la ville de Meknès et l'équipe du centre référent régional à l'hôpital provincial Mohammed V qui ont mis à notre disposition les données nécessaires à la réalisation de ce travail.

Nos remerciements vont aussi à la direction régionale de santé de la région Fès-Meknès ainsi la délégation du ministère de santé de la préfecture de Meknès qui nous ont accordé l'autorisation pour la collecte de données.

# SOMMAIRE

## TABLE DE MATIERES

Liste des abréviations .....	10
Liste des figures .....	12
Listes des tableaux.....	16
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>23</b>
1– Matériels d'étude :.....	24
2– Méthodes d'étude :.....	27
<b>RESULTATS.....</b>	<b>32</b>
1– Données épidémiologiques :.....	33
1.1– Evolution de nombre des cas entre 2019 et 2023 :.....	33
1.2– Répartition des cas selon l'âge :.....	35
1.3– Répartition des cas selon le sexe :.....	36
1.4– Répartition des cas selon la situation familiale :.....	37
1.5–Répartition des cas selon le niveau d'études :.....	37
1.6– Répartition selon le niveau socio-économique :.....	38
1.7– Répartition des cas selon leur lieu de résidence :.....	39
2. Données cliniques :.....	41
2.1– Données anamnestiques :.....	41
2.2– Manifestations cliniques :.....	45

---

2.3- Localisation de la tuberculose : .....	49
3. Infections opportunistes : .....	50
4. Examens complémentaires : .....	51
4.1 – Examens biologiques : .....	51
4.2– Examen bactériologique : .....	52
4.3– Examens radiologiques : .....	54
4.4– Etude cyto bactériologique du liquide de ponction : .....	57
4.5– Ponction lombaire : .....	57
4.6– Etude histologique : .....	57
5. Bilan immuno– virologique .....	57
5.1 – Taux de lymphocytes TCD4 : .....	57
5.2– Charge virale : .....	58
6. Sérologies : .....	59
7. Bilan pré–thérapeutique : .....	59
8. Traitement : .....	60
8.1 – Anti–bacillaires : .....	60
8.2– Antirétroviraux : .....	61
8.3– Effets secondaires : .....	62
9. Evolution : .....	64
10. Corrélation entre le taux de CD4 et les atteintes opportunistes : .....	65
11. Corrélation entre le taux de CD4 et la localisation de la TB : .....	65

12. Corrélation entre le taux de CD4 et les anomalies de l'hémogramme : .....	66
13. Corrélation entre le taux de CD4 et anomalies du bilan biologique :.....	67
14. Corrélation entre les anomalies du bilan bactériologique et le taux de CD4 :	68
15. Corrélation entre les aspects radiologiques et le taux de CD4 : .....	70
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>71</b>
I– Rappel théorique .....	72
1. Historique : .....	72
2. Epidémiologie : .....	74
3. Physiopathogénie : .....	81
II. Discussion des résultats : .....	93
1. Données épidémiologiques : .....	93
2. Facteurs de risque : .....	98
3. Notion de contagement tuberculeux et antécédent de tuberculose :.....	103
4. Chronologie de la survenue de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH : .....	105
5. Diagnostic clinique : .....	107
6. Diagnostic paraclinique : .....	116
7. Bilan immuno–virologique : .....	142
8. Modalités thérapeutiques : .....	147
9. Evolution : .....	162
10. Prévention : .....	164

11. Limites de l'étude :.....	166
12. Suggestions : .....	166
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>168</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>171</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>179</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>183</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ABC</b>	: Abacavir
<b>ADF</b>	: Antibacillaires à dose fixe
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>ALAT</b>	: Alanine–amino–transférase
<b>ARV</b>	: Antirétroviraux
<b>ASAT</b>	: Aspartate–amino–transférase
<b>ATCD</b>	: Antécédent
<b>AZT</b>	: Zidovudine
<b>BAAR</b>	: Bacille acido–alcoolo résistant
<b>BK</b>	: Bacille de Koch
<b>CHU</b>	: Centre hospitalier universitaire
<b>DTG</b>	: Dolutegravir
<b>EFV</b>	: Efavirenz
<b>ELISA</b>	: Dosage d'immunoabsorption enzymatique
<b>FTC</b>	: Emtricitabine
<b>IDR</b>	: Intradermoréaction
<b>IGRA</b>	: Test de libération de l'interféron gamma
<b>INH</b>	: Isoniazide
<b>IRIS</b>	: Syndrome inflammatoire de reconstitution immune
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>ITL</b>	: Infection tuberculeuse latente

- MT** : *Mycobacterium tuberculosis*
- NVP** : Névirapine
- OMS** : Organisation mondiale de santé
- PCR** : Réaction de polymérisation en chaine
- PVVIH** : Personnes vivant avec le VIH
- PZA** : Pyrazinamide
- SIDA** : Syndrome d'immunodéficience acquise
- TARV** : Traitement antirétroviral
- TB** : Tuberculose
- TDM** : Tomodensitométrie
- TDF** : Ténofovir disoproxyl fumarate
- TEP** : Tuberculose extrapulmonaire
- TP** : Taux de prothrombine
- TP** : Tuberculose pulmonaire
- TPM** : Tuberculose à microscopie positive
- TTF** : Tuberculose toutes formes
- VIH** : Virus d'immunodéficience humaine
- 3TC** : Lamivudine

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : CDTMR de la ville de Meknès .....	25
Figure 2 : Salle de radiologie et salle de contrôle au CDTMR de Meknès .....	25
Figure 3 : Microscope pour examen direct au laboratoire du CDTMR de Meknès.....	25
Figure 4 : Salle du GeneXpert au laboratoire du CDTMR de Meknès .....	26
Figure 5 : Carte de découpage du Maroc et de la préfecture de Meknès.....	27
Figure 6: Etapes de coloration de Ziehl–Neelsen au laboratoire du CDTMR de Meknès .....	30
Figure 7 : Culture positive en milieu de Lownstein–Jensen au laboratoire du CDTMR de Meknès .....	30
Figure 8 : Dispositif du GeneXpert au CDTMR de Meknès .....	31
Figure 9 : Evolution de nombre de cas de coinfection entre 2019 et 2023 .....	35
Figure 10 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.....	36
Figure 11: Répartition des cas selon le sexe .....	36
Figure 12 : Répartition des cas selon la situation familiale .....	37
Figure 13 : Répartition des cas selon le niveau d'étude .....	38
Figure 14 : Répartition des cas selon l'activité professionnelle .....	38
Figure 15: Répartition des cas selon le lieu de résidence.....	39
Figure 16: Répartition des cas selon les communes de la province de Meknès .....	39
Figure 17: Répartition des cas selon les conduites à risque .....	41
Figure 18: Répartition des cas selon l'épisode antérieur de tuberculose .....	42
Figure 19: Répartition des cas selon la notion de contagé tuberculeux.....	43
Figure 20 : Répartition des cas selon comorbidités .....	43

Figure 21: Répartition des cas selon le mode de révélation de l'infection à VIH .....	44
Figure 22: Répartition des signes généraux chez les cas coinfectés.....	45
Figure 23: Répartition des cas selon la fréquence de signes respiratoires .....	46
Figure 24: Répartition des cas selon la fréquence de signes neurologiques .....	46
Figure 25: Répartition des cas selon la fréquence de signes digestives .....	47
Figure 26: Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose .....	49
Figure 27: Répartition des cas de tuberculose extrapulmonaire.....	50
Figure 28 : Répartition des cas selon l'hémogramme .....	51
Figure 29 : Répartition des cas selon l'examen direct.....	52
Figure 30: Répartition des cas selon le résultat du GeneXpert .....	53
Figure 31: Répartition des cas selon l'IDR à la tuberculine.....	54
Figure 32: Répartition des cas selon l'examen scanographique réalisé .....	55
Figure 33: Répartition des cas selon le taux de CD4 .....	58
Figure 34: Répartition des cas selon le schéma antibacillaire.....	61
Figure 35 : Répartition des cas selon la trithérapie antirétrovirale .....	62
Figure 36: Effets secondaires du traitement antibacillaire.....	63
Figure 37 : Evolution des malades coinfectés .....	64
Figure 38: Camille Guérin, Albert Calmette et Robert Koch .....	72
Figure 39: Le VIH en microscopie électronique à transmission, 1985 .....	73
Figure 40: Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc	76
Figure 41 : Répartition des cas incidents de TB chez les PVVIH en 2023 .....	79
Figure 42 : Répartition des décès relatifs à la TB chez les PVVIH en 2023 .....	79
Figure 44 : Distribution géographique du VIH/SIDA au Maroc (2019) .....	80

Figure 45: Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl–Neelsen .....	81
Figure 46: Franchissement du MT de la paroi alvéolaire .....	83
Figure 47: Progression naturelle après exposition aux gouttelettes du MT .....	84
Figure 48: Structure du VIH .....	85
Figure 49: Cycle de réplication du VIH .....	87
Figure 51: Evolution de l'infection par le VIH .....	88
Figure 50: Stades cliniques de l'infection par le VIH selon OMS .....	89
Figure 52: Progression de l'infection par le VIH et la tuberculose active .....	90
Figure 53: Interaction entre VIH–1 et le <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> .....	92
Figure 54: Relation entre le taux de CD4 et la localisation de la TB.....	115
Figure 55: MT au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges .....	123
Figure 56: Coloration à l'auramine .....	124
Figure 57: Culture positive du MT en milieu de Lownstein–Jensen.....	127
Figure 58: Techniques immunologiques de diagnostic de tuberculose .....	129
Figure 59 : Dispositif du GeneXpert.....	132
Figure 60 : Miliare tuberculeuse chez un patient VIH+ avec ADP hilaires .....	137
Figure 61 : Image de caverne et infiltrats chez un patient VIH+ (CD4 à 363 c/mm <sup>3</sup> ) .....	137
Figure 62: TDM thoracique chez un homme de 35 ans coinfecté (CD4< 40c/mm <sup>3</sup> ) .....	138
Figure 63 : TDM thoracique en coupe axiale, fenêtre parenchymateuse chez un homme de 42 ans coinfecté (CD4<64 c/mm <sup>3</sup> ).....	138
Figure 64: TDM thoracique fenêtre médiastinale chez le même malade .....	139

---

Figure 65: TDM thoracique fenêtre parenchymateuse chez un patient de 51 ans atteint de VIH (CD4 à 4 c/mm <sup>3</sup> ) et de TP .....	139
Figure 66 : TDM thoracique, coupes axiales, fenêtre parenchymateuse, chez une patiente coinfectée, montrant un foyer alvéolaire du lobe moyen systématisé (flèche) avec multiples lésions nodulaires diffuses .....	140
Figure 67: Cinétique d'apparition des marqueurs biologiques du VIH .....	142
Figure 68 : Technique du Western Blot .....	144
Figure 69 : Risques et bénéfices de l'introduction précoce du traitement antirétroviral lors d'une coinfection tuberculeuse .....	154

## Listes des tableaux

Tableau 1: Evolution des cas de TTF et de coinfection entre 2019 et 2023 .....	33
Tableau 2 : Corrélacion entre la localisation de TB et le pourcentage de coinfection	34
Tableau 3: Evolution des cas de coinfection selon la localisation de TB .....	34
Tableau 4: Répartition des cas selon les tranches d'âge .....	35
Tableau 5 : Données socio–démographiques des cas de notre étude.....	40
Tableau 6: Données anamnestiques de notre étude .....	44
Tableau 7: Manifestations cliniques chez les patients coinfectés .....	48
Tableau 8: Les infections opportunistes chez les patients coinfectés.....	50
Tableau 9: Résultats de la radiographie thoracique .....	54
Tableau 10: Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale ...	56
Tableau 11: Répartition des cas selon le taux de CD4 .....	58
Tableau 12: Corrélacion entre le taux de CD4 et les atteintes opportunistes dans notre étude.....	65
Tableau 13: Corrélacion entre la localisation de la TB et le taux de CD4 dans notre étude.....	66
Tableau 14: Corrélacion entre le taux de CD4 et les anomalies de l'hémogramme dans notre étude.....	67
Tableau 15: Corrélacion entre taux de CD4 et anomalies biologiques dans notre étude .....	68
Tableau 16 : Corrélacion entre le taux de CD4 et les anomalies bactériologiques dans notre étude.....	69

Tableau 17 : Corrélacion entre les aspects radiologiques et le taux de CD4 dans notre étude.....	70
Tableau 18 : Comparaison des données de la coinfection TB–VIH dans le monde selon le rapport UNAIDS 2024 .....	94
Tableau 19 : Comparaison du taux de coinfection TB–VIH au Maroc selon la littérature .....	95
Tableau 20: Comparaison des données d’âge selon la littérature .....	96
Tableau 21: Comparaison des données du genre selon la littérature .....	97
Tableau 22: Comparaison des données socio–démographiques selon la littérature	99
Tableau 23: Comparaison des données de tabagisme selon la littérature .....	100
Tableau 24: Comparaison des données d’alcoolisme selon la littérature.....	101
Tableau 25: Comparaison des données de toxicomanie selon la littérature .....	103
Tableau 26 : Comparaison du pourcentage d’antécédents de tuberculose selon la littérature .....	104
Tableau 27: Comparaison du pourcentage de contagé tuberculeux selon la littérature .....	105
Tableau 28 : Comparaison du pourcentage de TB révélatrice de VIH.....	107
Tableau 29 : Corrélacion entre les manifestations cliniques et le taux de CD4 .....	108
Tableau 30 : Comparaison des signes cliniques selon la littérature .....	110
Tableau 31 : Comparaison de la localisation de TB selon la littérature .....	113
Tableau 32: Relation entre taux de CD4 et les anomalies du bilan biologique.....	117
Tableau 33 : Comparaison de la moyenne d’hémoglobine selon la littérature .....	118
Tableau 34: Corrélacion entre taux de CD4 et les anomalies biologiques.....	118
Tableau 35 : Comparaison des résultats de l’examen direct selon la littérature ....	126

---

Tableau 36 : Comparaison du pourcentage de culture positive selon le statut sérologique.....	128
Tableau 37 : Comparaison de la sensibilité du GeneXpert selon le statut sérologique .....	133
Tableau 38 : Comparaison de la moyenne des cellules CD4 selon la littérature.....	146
Tableau 39 : Comparaison de la moyenne de la charge virale selon la littérature ..	147
Tableau 40 : ADF disponibles au Maroc et nombre de comprimé à prendre selon le poids, chez l'adulte.....	148
Tableau 41: Posologies journalières des antituberculeux de première ligne.....	148
Tableau 42 : Régimes de traitement préconisés selon la localisation de la tuberculose .....	149
Tableau 43 : Effets indésirables des antibacillaires selon la littérature .....	152
Tableau 44: Antirétroviraux de première et deuxième ligne chez l'adulte.....	154
Tableau 45: Interactions médicamenteuses entre les traitements antirétroviraux et antituberculeux.....	158
Tableau 46: Evolution de la coinfection TB–VIH selon les séries .....	163

# INTRODUCTION

La tuberculose (TB) reste l'un des plus grands défis sanitaires mondiaux étant la deuxième cause de décès dans l'humanité en 2022, derrière le COVID-19. On s'accorde à dire qu'un quart de la population mondiale est infecté par la bactérie du genre *Mycobacterium tuberculosis* (MT), l'agent causal de la tuberculose. Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), l'agent étiologique du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), est un autre problème de santé publique tout aussi important, responsable de la mort de plus de 40 millions de personnes jusqu'à 2023. (1)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le risque de développer une tuberculose active est 26 à 31 fois plus élevé chez les patients séropositifs pour le VIH que chez les séronégatifs. (2)

La coexistence de ces deux pathogènes (MT et VIH), considérés comme principales causes de décès dans le monde, a été largement étudiée depuis l'avènement de la pandémie du VIH, nous avons assisté à une croissance importante du taux de tuberculose comme maladie opportuniste liée au SIDA.

La synergie entre le VIH et le MT favorise la détérioration des fonctions immunologiques, aggrave le pronostic et augmente la mortalité.(3)

Les interactions entre ces deux pathologies sont multiples, ceci induit un changement du profil épidémiologique, clinique, biologique, posant des difficultés pour le diagnostic bactériologique.

En 2023, environ 1,4 million de nouveaux cas de tuberculose dans le monde étaient des personnes vivant avec le VIH (PVVIH), soit 13% du total des cas.(4)

Le Maroc fait partie des pays à incidence moyenne de la tuberculose. L'incidence estimée par l'OMS en 2021 était de 29 327 cas toutes formes confondues, et plus de 3700 décès ont été enregistrés, correspondant à une mortalité spécifique de plus de 10 par 100.000.(5)

En 2023, 410 cas de tuberculose sont enregistrés chez les PVVIH, le pourcentage de traitement de la coinfection TB–VIH était de 75,7%. Le taux de décès relatifs à la tuberculose chez les PVVIH était inférieur à 100.(6)

La tuberculose associée au VIH est souvent responsable d'un tableau clinique non spécifique où les signes généraux prédominent, les localisations extrapulmonaires de tuberculose sont assez fréquentes ainsi que les images radiographiques atypiques. Sur le plan bactériologique, cette coinfection augmente les formes de tuberculose pulmonaire à frottis négatif. De ce fait, l'infection par le VIH induit un sous–diagnostic de la tuberculose.

Les techniques de biologie moléculaire, notamment le test de réaction de polymérisation en chaîne (PCR) par GeneXpert MTB/RIF, ont amélioré la capacité à diagnostiquer rapidement la tuberculose à frottis négatif et la tuberculose extrapulmonaire.(7)

La prise en charge de cette coinfection comprend l'intégration d'un traitement antituberculeux efficace et d'une thérapie antirétrovirale concomitante, la prévention des comorbidités liées à l'infection par le VIH, le syndrome de reconstitution inflammatoire immunitaire, la gestion des interactions médicamenteuses et la cytotoxicité des médicaments. (7)

Ces interactions rendent l'observance thérapeutique difficile et peuvent avoir un impact négatif sur l'efficacité et les résultats du traitement.(8)

Pour mieux connaître cette problématique au Maroc et en particulier dans la province de Meknès nous effectuons ce travail dont les objectifs seront les suivants :

- Dresser le profil socio-démographique des patients.
- Connaitre l'expression clinique et biologique de cette coinfection.
- Décrire la stratégie thérapeutique et l'évolution des malades.
- Comparer les résultats retrouvés avec les données nationales et celles de la littérature.

# MATERIELS ET METHODES

## **1 – Matériels d'étude :**

### **1.1 – Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, portant sur les données des patients coinfectés par la tuberculose et le VIH diagnostiqués et pris en charge au centre de diagnostic et de traitement des maladies respiratoires (CDTMR) de la ville de Meknès et dans le centre référent régional à l'hôpital provincial Mohammed V à Meknès, sur une période de 5 ans, allant de 2019 à 2023.

### **1.2 – Lieu d'étude :**

Dans cette étude, le recueil des données a été réalisé au niveau du centre de diagnostic et de traitement des maladies respiratoires (CDTMR) de la ville de Meknès, qui prend en charge tous les cas de la tuberculose de la préfecture de Meknès et au niveau du centre référent régional à l'hôpital provincial Mohamed V qui prend en charge les cas notifiés ayant une infection au VIH.

Le CDTMR de la ville de Meknès responsable de diagnostic, de traitement et de suivi des patients tuberculeux dispose de :

– Personnel : un médecin généraliste, un pneumo–phtisiologue, 3 techniciens de radiologie, 3 infirmiers polyvalents, 2 bacilloscopistes et 1 technicien de laboratoire.

– Infrastructure : une salle d'attente, une salle de consultation, une salle de radiologie et un laboratoire qui comporte une salle de réception de crachats, une salle de coloration de lames, une salle de culture, une salle d'examen microscopique et une salle de GeneXpert.



**Figure 1 : CDTMR de la ville de Meknès**



**Figure 2 : Salle de radiologie et salle de contrôle au CDTMR de Meknès**



**Figure 3 : Microscope pour examen direct au laboratoire du CDTMR de Meknès**



**Figure 4 : Salle du GeneXpert au laboratoire du CDTMR de Meknès**

- Monographie de la préfecture de Meknès :

La Préfecture de Meknès fait partie de la région Fès–Meknès aux cotés de la Préfecture de Fès et des provinces d'Ifrane, d'Elhajeb, Sefrou, Moulay Yacoub, Boulemane, Taounate et Taza.

Sur le plan démographique, c'est une subdivision à majorité urbaine (82,3% de la population réside en milieu urbain contre 17,7% en milieu rural). La population a atteint 835 695 habitants en 2014 contre 715 2851 en 2004. Environ 58,2% de ses habitants sont âgés de moins de 35 ans. La population âgée de 15–59 ans représente 64% de la population.

L'infrastructure sanitaire publique hospitalière se compose de 2 hôpitaux généraux et 2 hôpitaux spécialisés, 48 Centres de Santé (dont 33 Centres de Santé Urbains (C.S.U) et 15 Centres de Santé Ruraux (C.S.R)) et 16 dispensaires ruraux. La capacité litière qu'offrent les hôpitaux spécialisés et généraux de la préfecture de Meknès a atteint 1 342 lits, soit 31,6% du total régional et 4,8% du total national. (9)

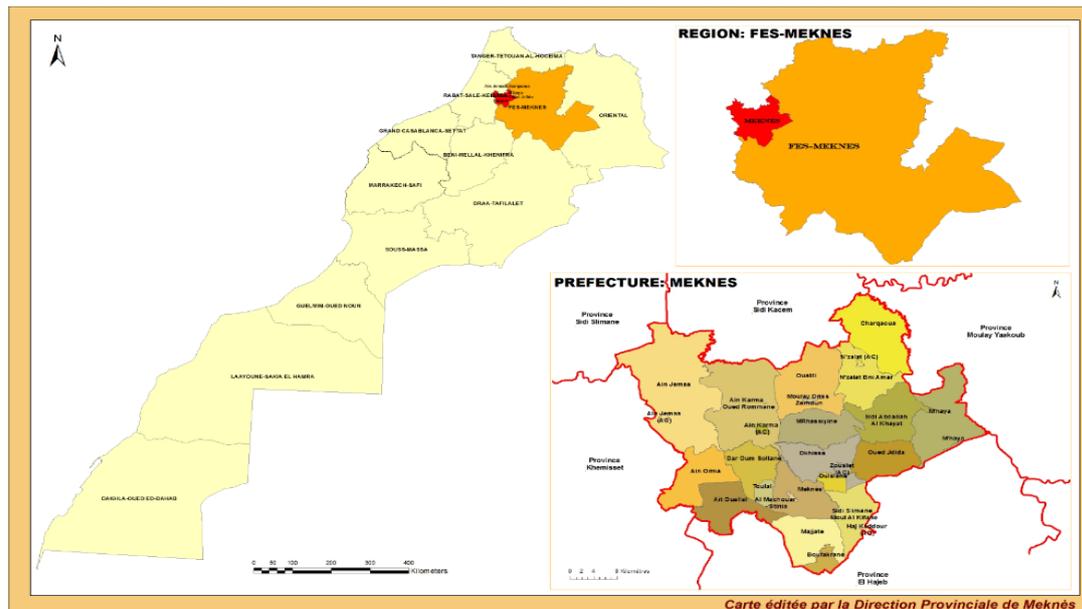


Figure 5 : Carte de découpage du Maroc et de la préfecture de Meknès (9)

## 2– Méthodes d'étude :

### 2.1– Recueil et traitement des données :

Les données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients au CDTMR de la ville de Meknès et au niveau du centre référent régional de Meknès.

### 2.2– Population d'étude :

Les patients inclus dans ce travail présentaient une infection VIH, déjà connue ou nouvellement diagnostiquée, associée à une tuberculose confirmée quelle que soit sa localisation. Les variables collectés et analysées sont :

- Les données socio-démographiques : âge, sexe, lieu de résidence, état matrimonial, profession et comportements à risque.
- Les données cliniques : les antécédents, les signes fonctionnels et

Les signes généraux.

– Les données biologiques : l'hémogramme, le bilan d'inflammation, le taux de lymphocytes T CD4, la charge virale et les sérologies.

– La recherche de BK dans les crachats par techniques classiques ou par biologie moléculaire.

– Les données radiologiques : la radiographie thoracique, la tomodensitométrie et l'échographie.

– Les résultats des biopsies.

– Les schémas thérapeutiques prescrits et les effets indésirables.

– L'évolution des malades sous traitement.

Toutes ces données ont été colligées sur une fiche d'exploitation (Annexe 1).

### **2.3– Critères d'inclusion :**

Tous les cas de tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire diagnostiquée et prise en charge au CDTMR de la ville de Meknès associée à une infection au VIH connue ou nouvellement dépistée après diagnostic de la tuberculose.

### **2.4– Critères d'exclusion :**

– Tout dossier incomplet.

– Tous les patients non pris en charge au niveau du CDTMR et au centre référent de Meknès.

– Tous les patients pris en charge au niveau du CDTMR et au centre référent hors de la période d'étude.

## 2.5– Méthodes diagnostiques :

Le diagnostic de tuberculose est basé sur des arguments directs, biologiquement par isolement des mycobactéries dans un prélèvement (crachats, ganglion, liquide pleural...) par

- Méthodes classiques :

- Examen microscopique direct à la recherche de bacilles acido-alcool résistants (BAAR) qui apparaissent rouges sur un fond bleu après coloration par Ziehl-Neelsen.

- Culture en milieu solide de Löwenstein-Jensen : les colonies ont un aspect rugueux en chou-fleur ensuite réalisation d'un examen direct sur culture.

- Techniques de biologie moléculaire :

- Le PCR par GeneXpert qui permet l'identification du *Mycobacterium Tuberculosis* et la détection de la résistance à la Rifampicine.

- Arguments indirects :

- Les arguments indirects sont basés sur les signes cliniques (signes fonctionnels, signes physiques) et les résultats de l'imagerie (radiographie thoracique, scanner, échographie).

Le diagnostic de l'infection au VIH est posé lorsque le test rapide d'orientation diagnostique est revenu positif, contrôlé par une technique sérologique VIH ( ELISA, chimioluminescence ) avec confirmation par le test de Western Blot.

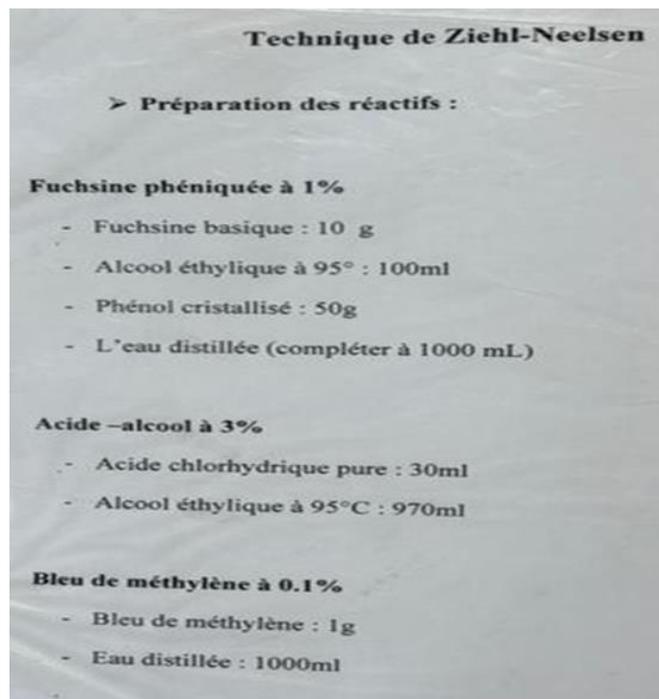


Figure 6: Etapes de coloration de Ziehl–Neelsen au laboratoire du CDTMR de Meknès



Figure 7 : Culture positive en milieu de Lowenstein–Jensen au laboratoire du CDTMR de Meknès



**Figure 8 : Dispositif du GeneXpert au CDTMR de Meknès**

## **2.6– Analyse de données :**

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur l'Excel version 2022. Prenant en considération toutes les variables à exploiter. Les résultats sont exprimés en valeur absolue et en pourcentage pour les variables qualitatives, en moyenne et en extrêmes pour les variables quantitatives.

## **2.7– Aspects éthiques :**

Le recueil des données a été effectué avec l'autorisation de la délégation provinciale de Meknès et de la direction régionale de santé, dans le cadre du respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations. (Annexe 2)

# RESULTATS

## 1 – Données épidémiologiques :

Notre série porte sur 23 patients coinfectés par la tuberculose et le VIH, pris en charge au CDTMR de la ville de Meknès et au centre référent régional de Meknès, sur une période de 5 ans de 2019 à 2023.

### 1.1 – Evolution de nombre des cas entre 2019 et 2023 :

Durant notre période d'étude, le nombre de cas de tuberculose maladie toute forme confondue (TTF) était de 3864, divisé en :

- 1835 cas de tuberculose pulmonaire (TP).
- 2029 cas de tuberculose extrapulmonaire (TEP).

Le nombre total des cas de coinfection était de 23 cas, soit un taux de 0,59%.

**Tableau 1: Evolution des cas de TTF et de coinfection entre 2019 et 2023**

<b>Année</b>	<b>Nombre de cas de TTF</b>	<b>Nombre de cas de coinfection</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
2019	828	6	0,72%
2020	771	5	0,64%
2021	819	2	0,24%
2022	551	2	0,36%
2023	895	8	0,89%

La répartition des cas de coinfection selon la localisation de tuberculose est décrite dans les tableaux ci-dessous :

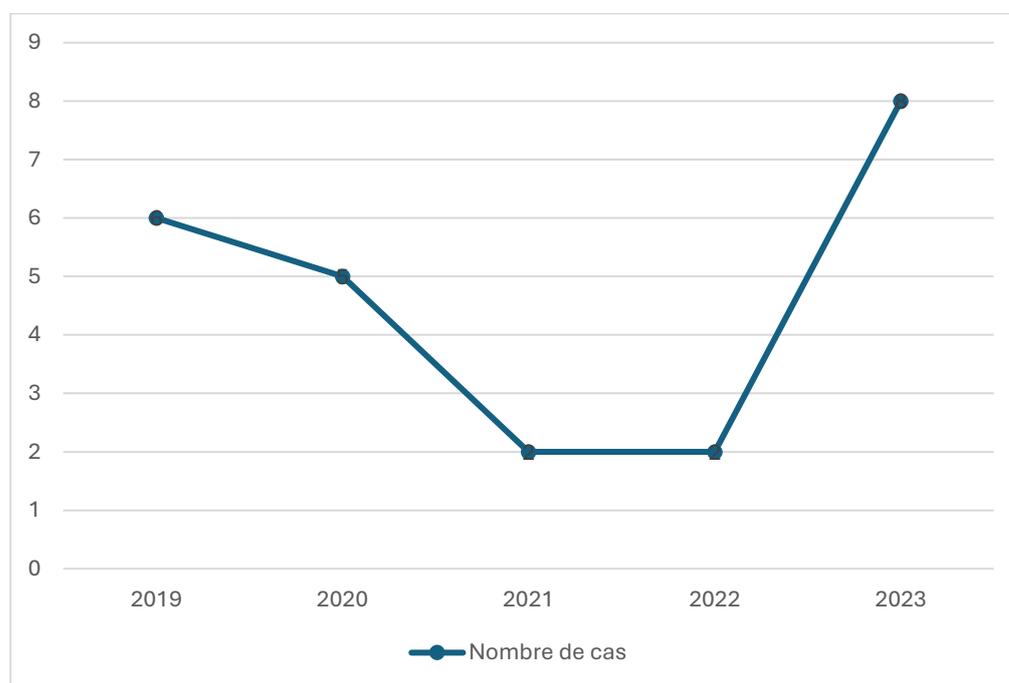
**Tableau 2 : Corrélation entre la localisation de TB et le pourcentage de coinfection**

Année	Localisation pulmonaire		Localisation extrapulmonaire	
	Cas de TB	Cas de coinfection	Cas de TB	Cas de coinfection
2019	366	2	462	4
2020	376	2	395	3
2021	403	2	416	–
2022	244	2	307	–
2023	446	4	449	4

**Tableau 3: Evolution des cas de coinfection selon la localisation de TB**

Année	Nombre de cas de coinfection	Localisation			
		TP	%	TEP	%
2019	6	2	8,6%	4	17,3%
2020	5	2	8,6%	3	13%
2021	2	2	8,6%	–	–
2022	2	2	8,6%	–	–
2023	8	4	17,3%	4	17,3%
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>12</b>	<b>52%</b>	<b>11</b>	<b>47,8%</b>

L'étude de l'évolution de nombre de cas de coinfection a été marquée par une baisse en 2021 et en 2022 avec une augmentation significative entre 2022 et 2023.



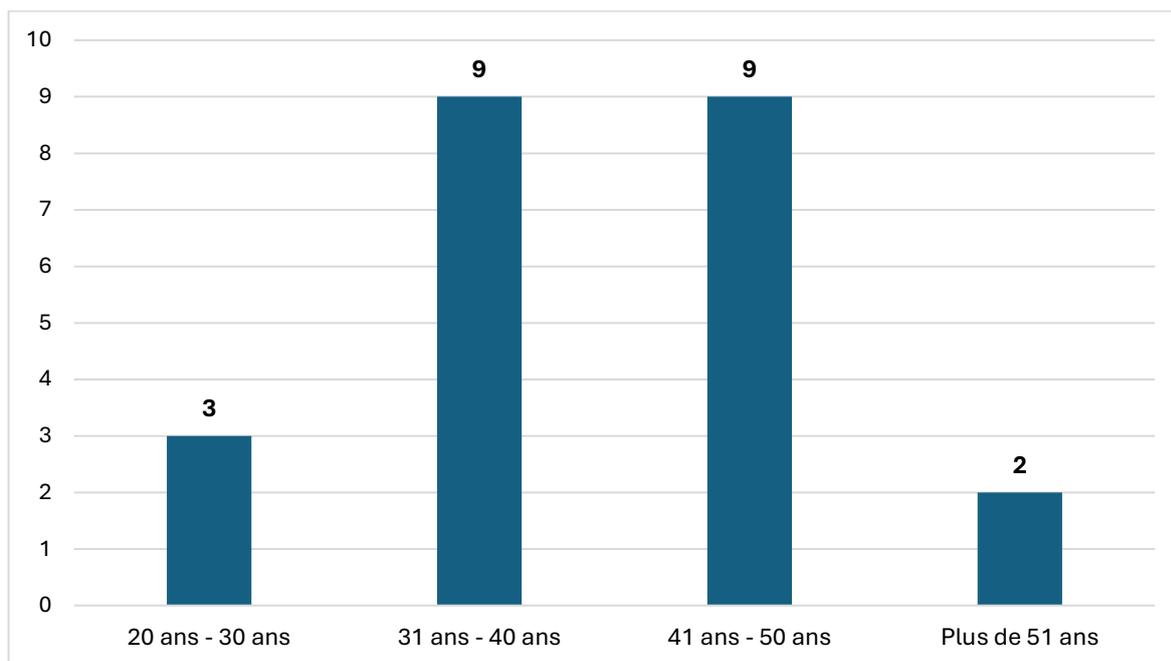
**Figure 9 : Evolution de nombre de cas de coinfection entre 2019 et 2023**

### 1.2- Répartition des cas selon l'âge :

L'âge moyen des patients était de 40 ans avec des extrêmes allant de 23 à 60 ans. On note la prédominance de la tranche d'âge entre 31 et 50 ans.

**Tableau 4: Répartition des cas selon les tranches d'âge**

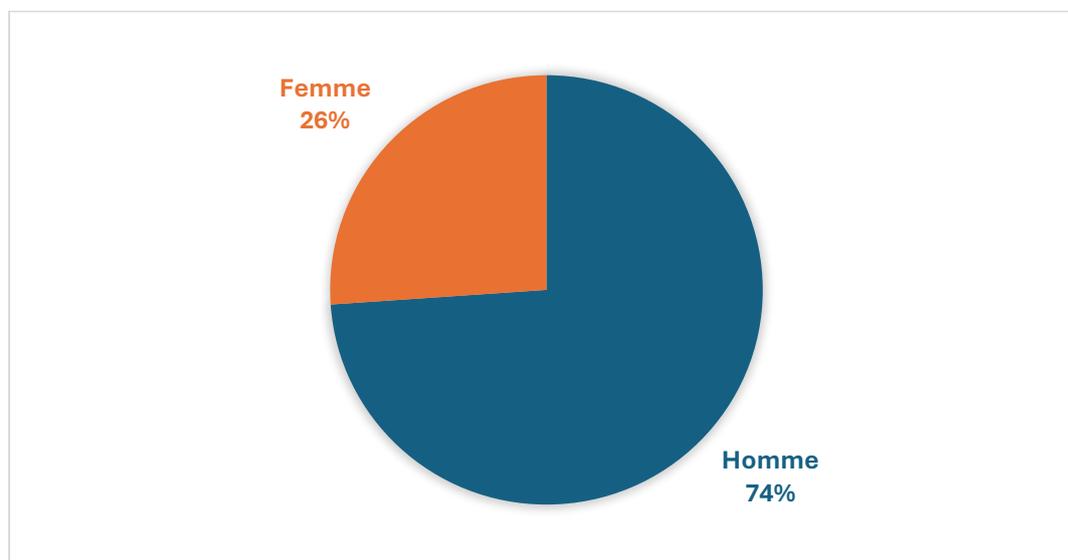
Tranche d'âge	Nombre de cas	Fréquence
20 ans – 30 ans	3	13%
31 ans – 40 ans	9	39,1%
41 ans – 50 ans	9	39,1%
Plus de 51 ans	2	8,6%



**Figure 10 : Répartition des cas selon les tranches d'âge**

### **1. 3- Répartition des cas selon le sexe :**

Il s'agissait de 17 hommes (74%) et 6 femmes (26 %), soit un sexe ratio H/F de 2,83 avec une prédominance masculine.



**Figure 11: Répartition des cas selon le sexe**

#### 1.4– Répartition des cas selon la situation familiale :

Il y avait à une prédominance des sujets célibataires à raison de 35% , suivis des sujets divorcés à raison de 26% , suivis des sujets mariés à raison de 22% . Chez 13% de cas , la situation familiale était inconnue.

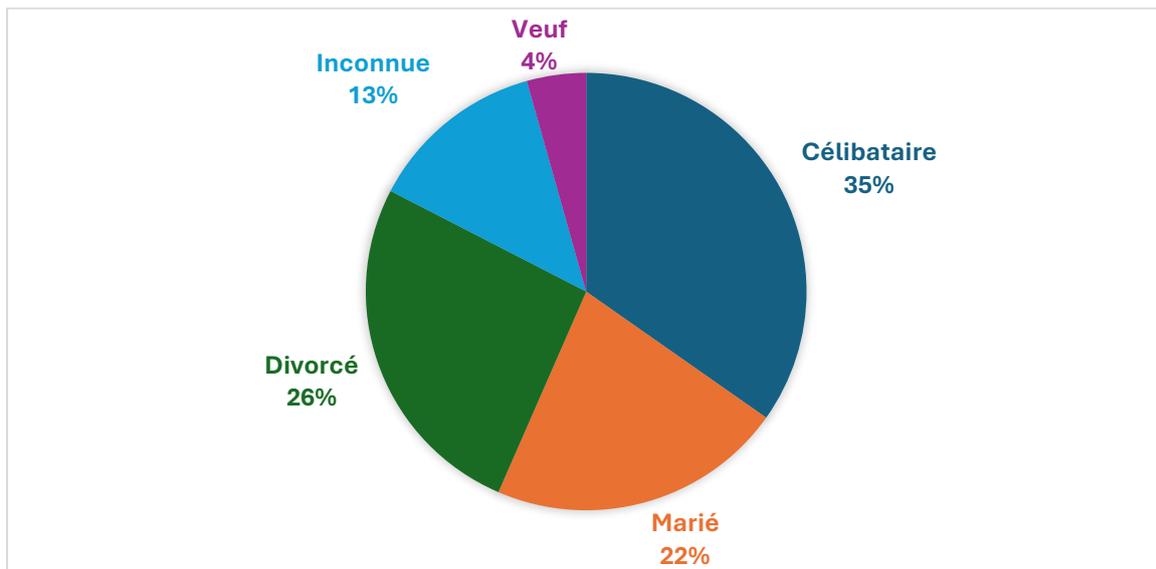
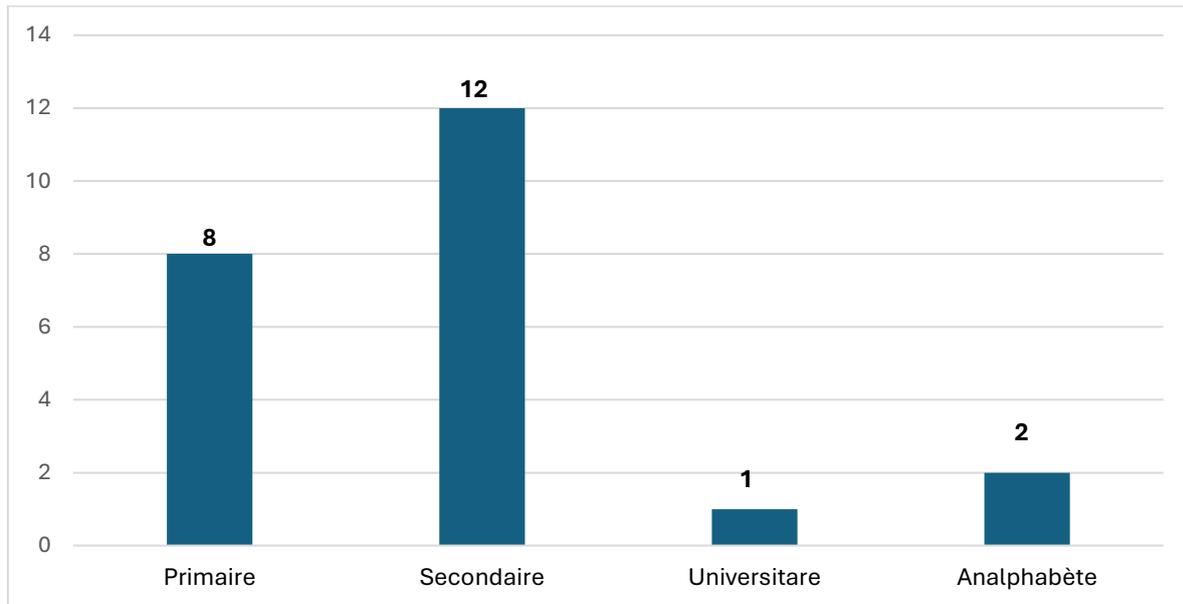


Figure 12 : Répartition des cas selon la situation familiale

#### 1.5– Répartition des cas selon le niveau d'études :

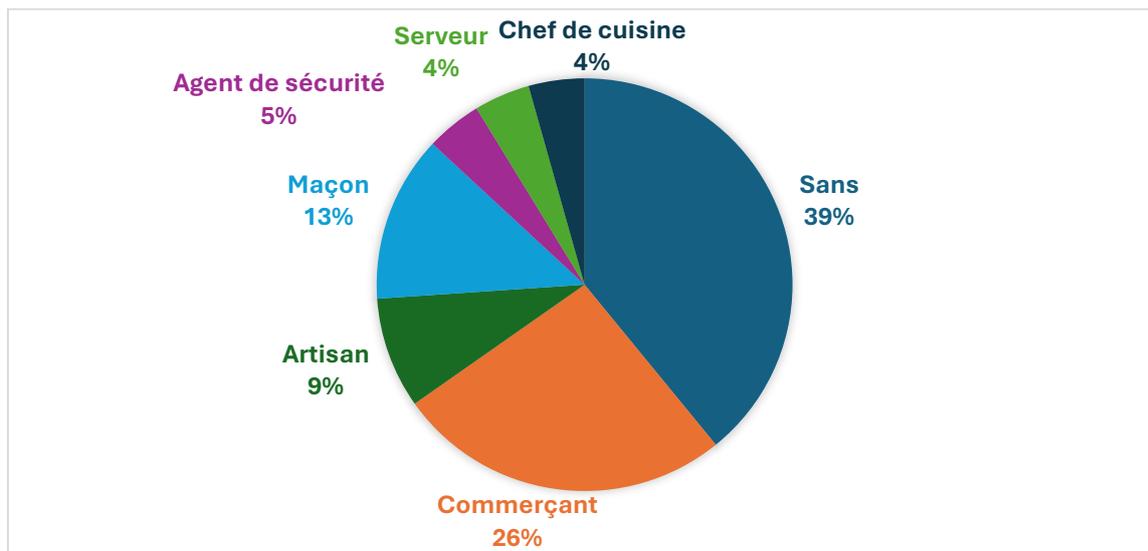
Douze cas avaient un niveau d'étude ne dépassant pas la secondaire, un seul cas avait un niveau d'étude universitaire et 2 cas étaient des analphabètes.



**Figure 13 : Répartition des cas selon le niveau d'étude**

**1.6- Répartition selon le niveau socio-économique :**

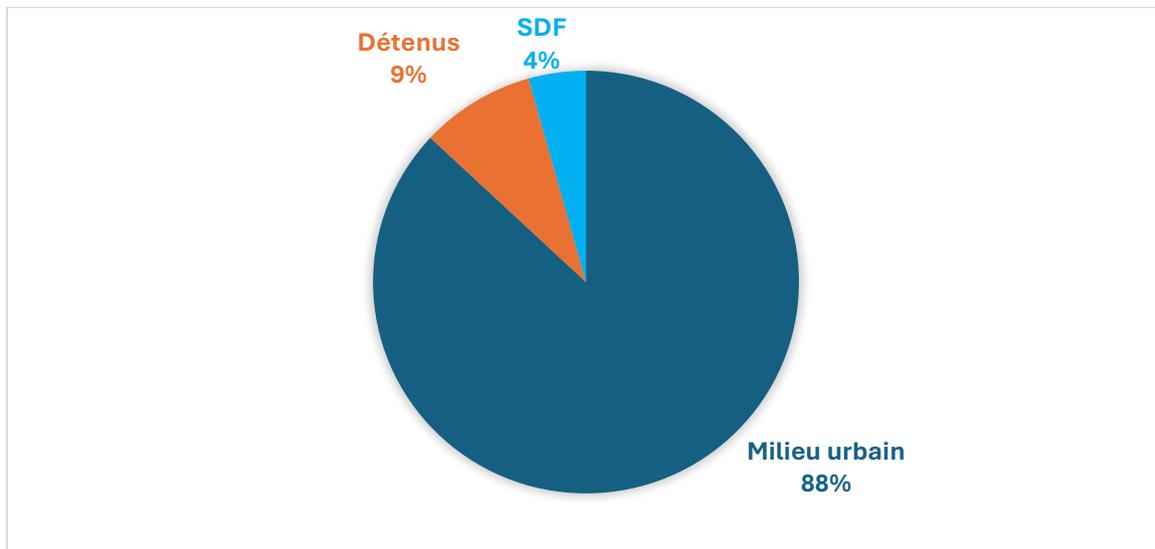
Le classement du niveau socio-économique a été basé sur la profession des patients ; 39% des cas étaient sans emploi et 61% des cas avaient des professions avec un revenu faible.



**Figure 14 : Répartition des cas selon l'activité professionnelle**

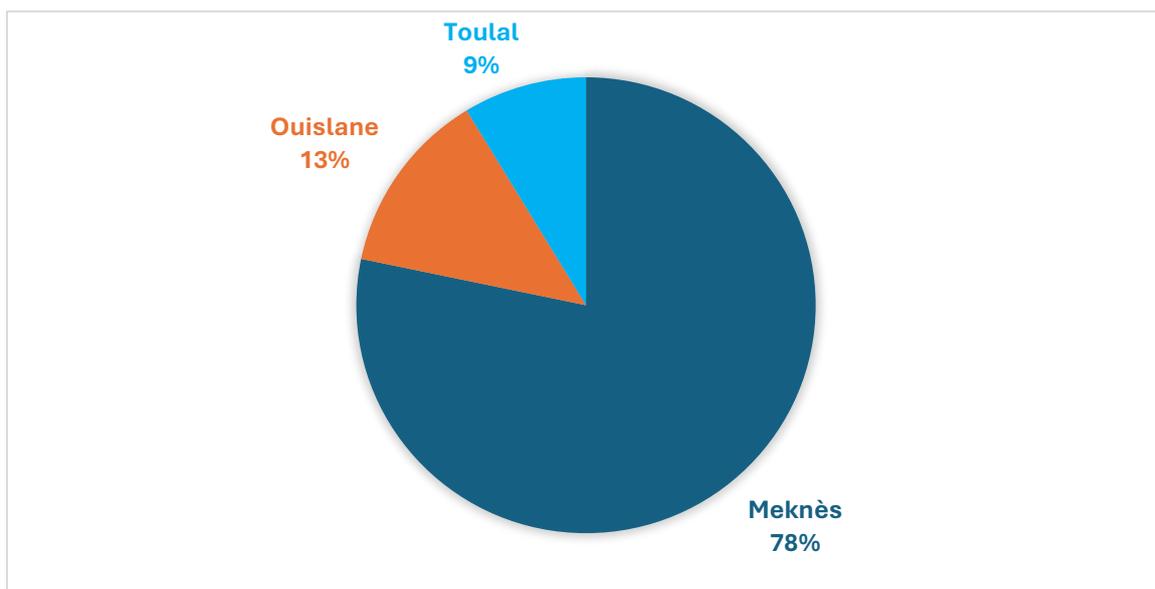
### 1.7– Répartition des cas selon leur lieu de résidence :

Dans notre série, 88% des cas résidaient dans un milieu urbain, un cas était sans domicile fixe (SDF) et 2 cas étaient détenus.



**Figure 15: Répartition des cas selon le lieu de résidence**

La province de Meknès est répartie entre la commune de Meknès qui regroupait 78% des cas de notre étude, la commune de Ouislane où résidaient 13% des cas de notre étude et enfin la commune de Toulal avec 9% de cas.



**Figure 16: Répartition des cas selon les communes de la province de Meknès**

Le résumé des données socio-démographiques de notre série est représenté dans le tableau suivant :

**Tableau 5 : Données socio-démographiques des cas de notre étude**

		Nombre de cas	Pourcentage (%)
<b>Genre</b>	Homme	17	74%
	Femme	6	26%
<b>Age</b>	23–30	3	13%
	31–40	9	39,1%
	41–50	9	39,1%
	Plus de 51	2	8,6%
<b>Profession</b>	Avec profession	14	61%
	Sans profession	9	39%
<b>Situation familiale</b>	Célibataire	8	35%
	Divorcé	6	26%
	Marié	5	22%
	Inconnue	3	13%
	Veuf	1	4%
<b>Niveau d'études</b>	Primaire	8	35%
	Secondaire	12	52%
	Analphabète	2	9%
	Universitaire	1	4%
<b>Lieu de résidence</b>	Meknès	18	78%
	Toulal	2	9%
	Ouislane	3	13%

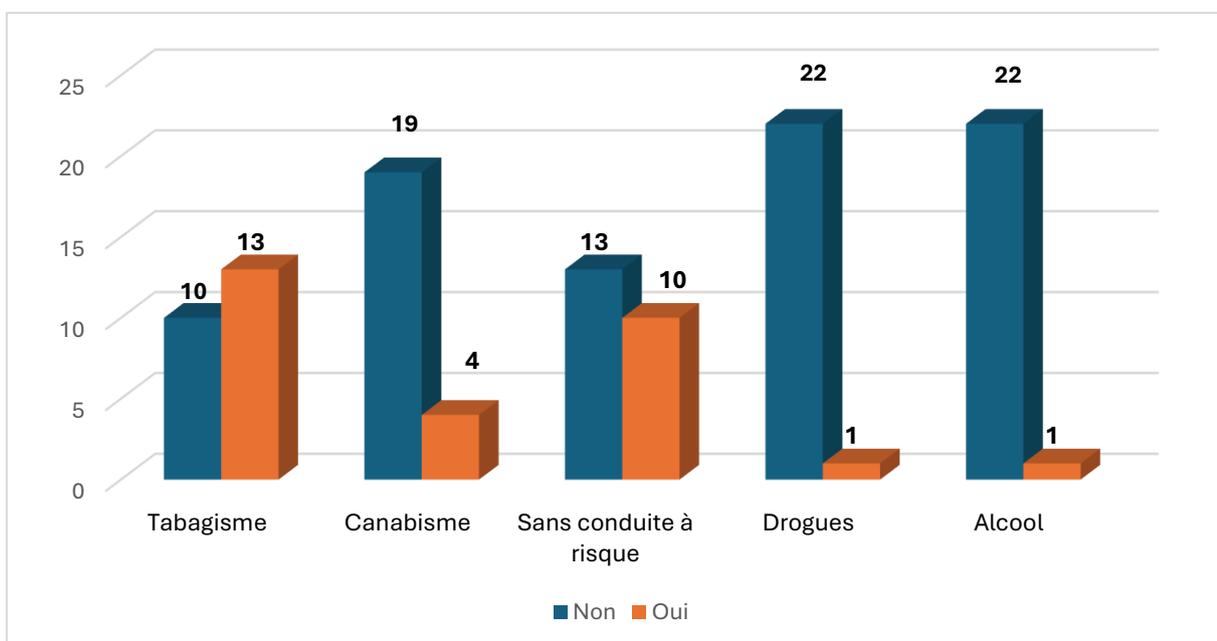
## 2. Données cliniques :

### 2.1– Données anamnestiques :

#### 2.1.1– Conduites à risque :

Les conduites à risque étudiées dans notre étude étaient : le tabagisme, le cannabisme, la consommation de drogues et l'alcoolisme, puisqu'elles étaient les seules exploitables.

Le tabagisme représentait la conduite à risque la plus fréquente à raison de 56,5%, suivi du cannabisme (17,5%) alors que la consommation de drogue et l'alcoolisme ne représentait que 4,3% chacune. Parmi les cas de notre étude, 43,4% ne présentait pas de conduite à risque et 17,5% des cas présentaient une association du tabagisme et du cannabisme.



**Figure 17: Répartition des cas selon les conduites à risque**

### 2.1.2- Antécédents d'épisode antérieur de tuberculose :

Dans notre étude, 82% des cas ne présentaient aucun antécédent personnel de tuberculose et 18% des cas avaient un antécédent de tuberculose.

Tous les cas qui présentaient un antécédent de tuberculose étaient en rechute, deux cas pour tuberculose pulmonaire, un cas pour tuberculose neuroméningée et un cas pour tuberculose pleurale.

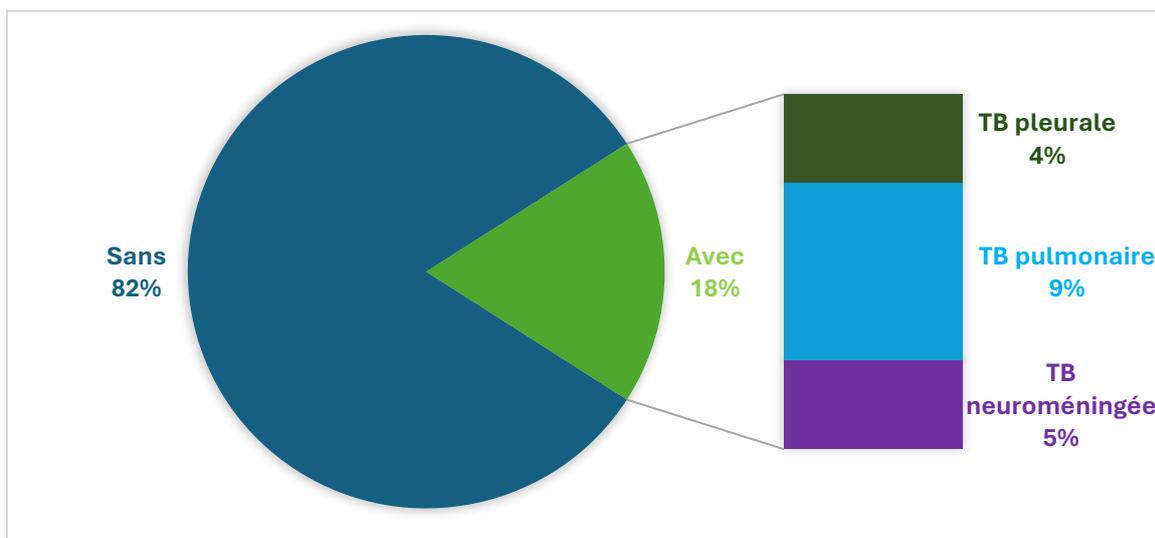
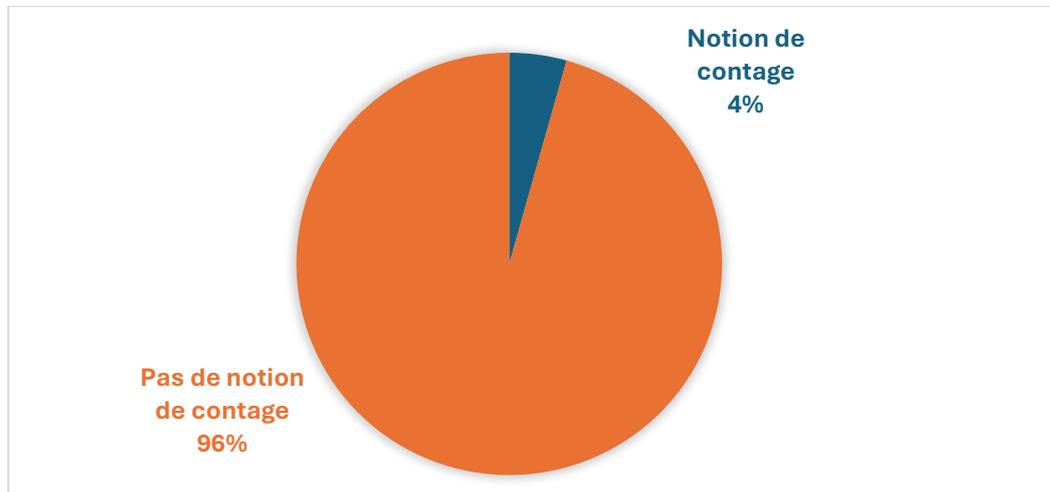


Figure 18: Répartition des cas selon l'épisode antérieur de tuberculose

### 2.1.3- Notion de contag tuberculeux :

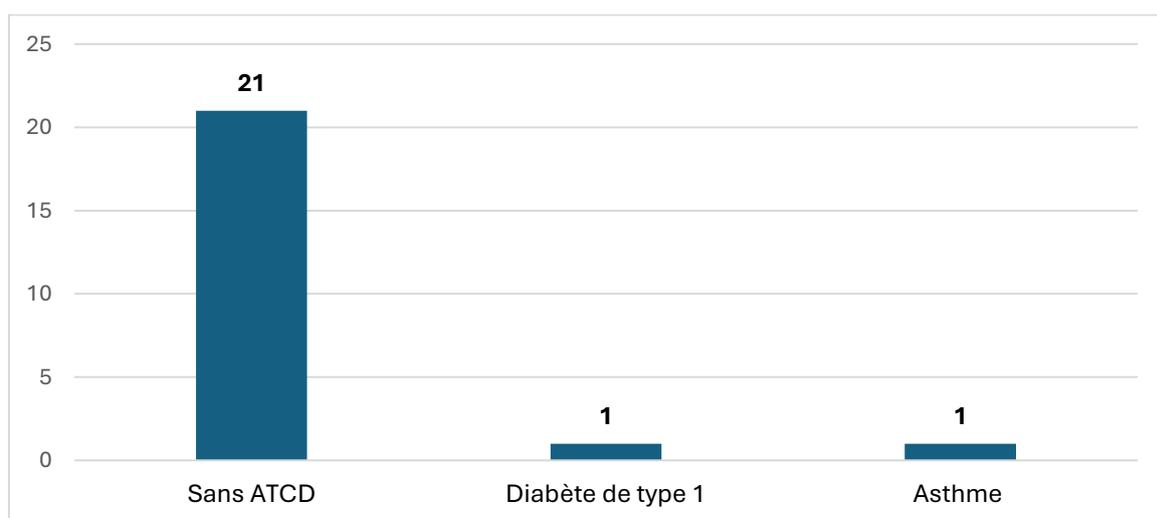
Dans notre série, la notion de contag tuberculeux a été retrouvée chez un seul cas, soit 4%.



**Figure 19: Répartition des cas selon la notion de contag tuberculeux**

### 2.1.4- Terrain des patients :

Dans notre série, 21 cas ne présentaient aucune comorbidité soit 91%, 1 cas avait un diabète de type 1 équilibré et 1 cas avait un asthme sous corticothérapie inhalée et bêta 2 mimétique.



**Figure 20 : Répartition des cas selon comorbidités**

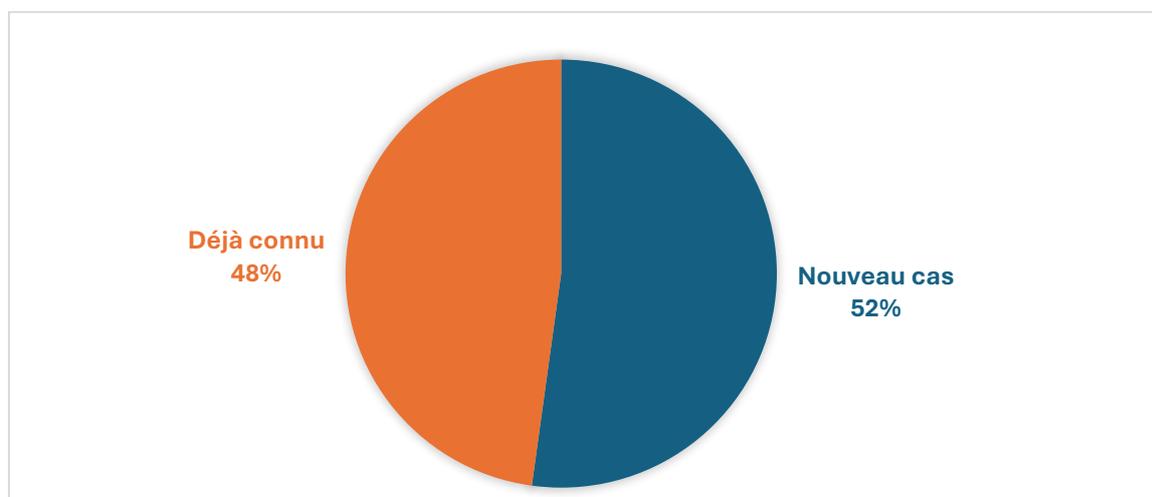
Les données anamnestiques sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 6: Données anamnestiques de notre étude**

		Nombre de cas	Pourcentage (%)
Conduites à risque	Tabagisme	13	56,5%
	Cannabisme	4	17,5%
	Drogues	1	4,3%
ATCD de tuberculose		4	18%
Notion de contagé		1	4,3%
Comorbidité	Sans comorbidités	21	91%
	Diabète	1	4,3%
	Asthme	1	4,3%

### 2.1.5- Mode de révélation de l'infection par VIH :

Dans notre série, 48% des cas étaient déjà connus porteurs du VIH alors que 52% des cas étaient nouvellement dépistés. La tuberculose était le mode révélateur de l'infection rétrovirale.

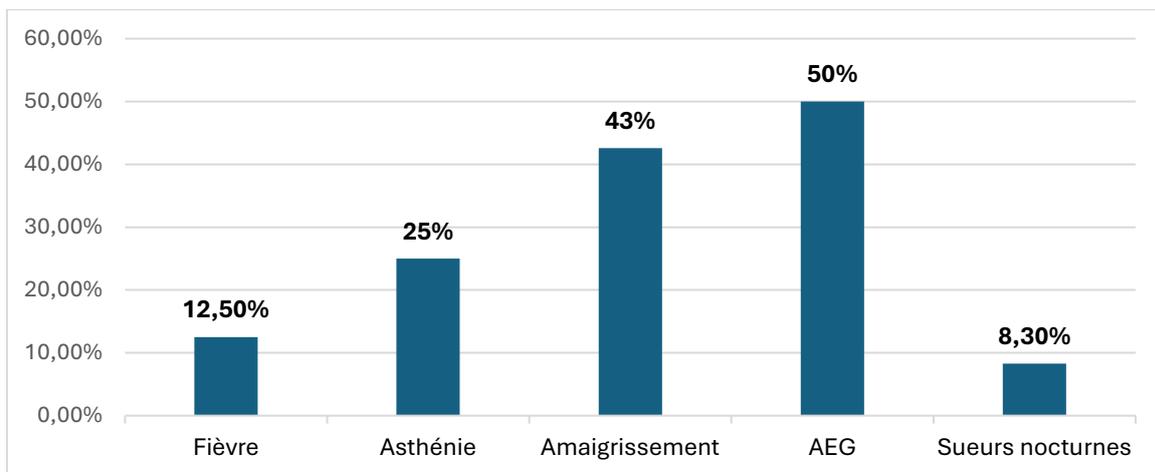


**Figure 21: Répartition des cas selon le mode de révélation de l'infection à VIH**

## **2.2- Manifestations cliniques :**

### **2.2.1- Signes généraux :**

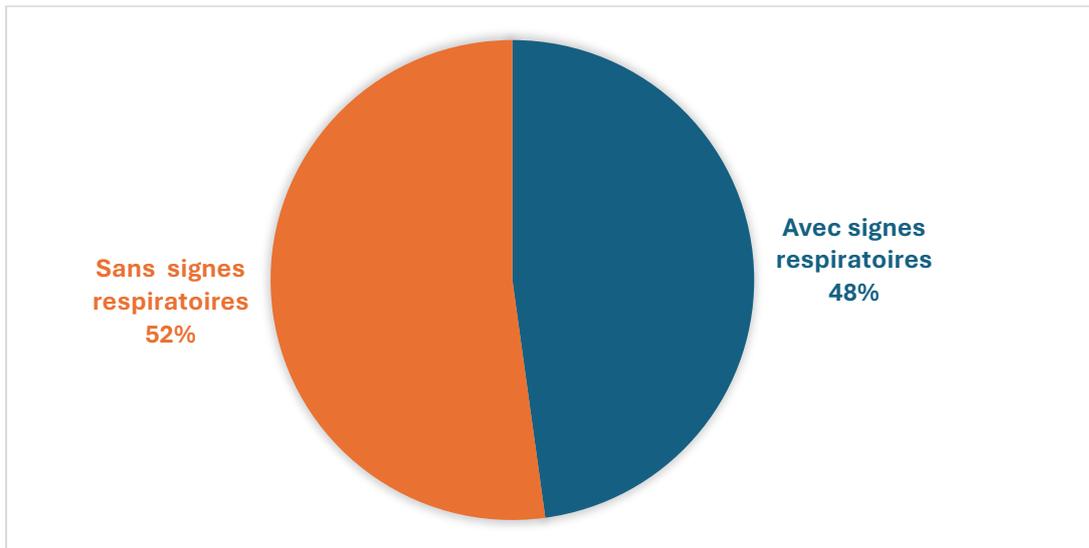
Tous les cas présentaient des signes généraux qui variaient entre altération de l'état général (AEG), présente chez la moitié des cas, l'amaigrissement, présent chez 43% des cas et l'asthénie qui était présente chez 25% des cas. La fièvre et les sueurs nocturnes n'étaient présentes que chez 12,5% et 8,2% des cas respectivement.



**Figure 22: Répartition des signes généraux chez les cas coinfectés**

### **2.2.2- Signes respiratoires :**

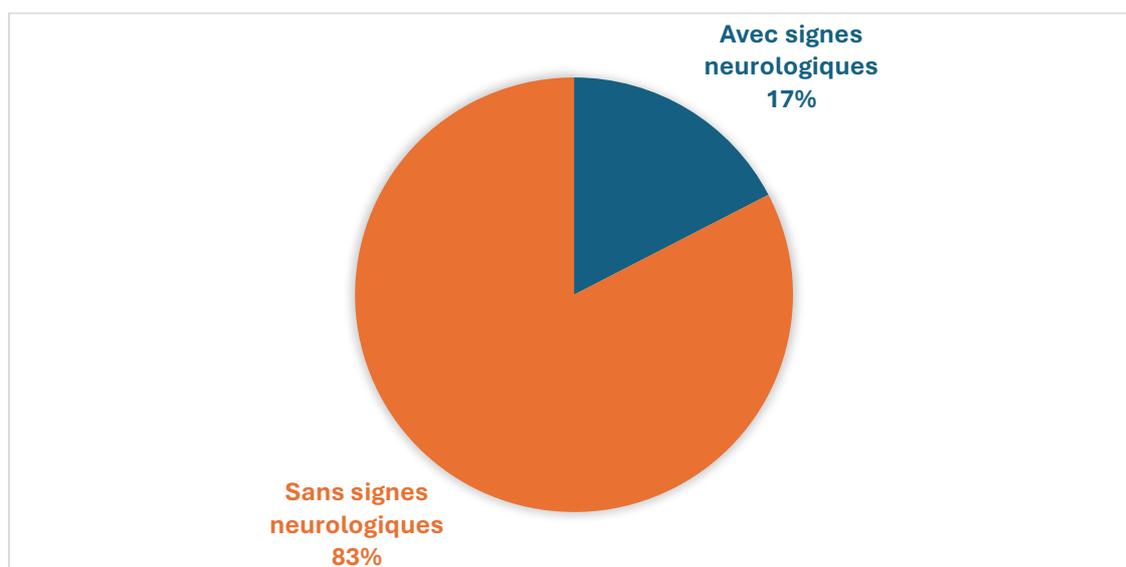
Les signes respiratoires n'étaient présents que chez 11 cas, soit 48%. Ils variaient entre toux (26%), dyspnée (17,3%) et douleur thoracique (17,3%).



**Figure 23: Répartition des cas selon la fréquence de signes respiratoires**

### **2.2.3- Signes neurologiques :**

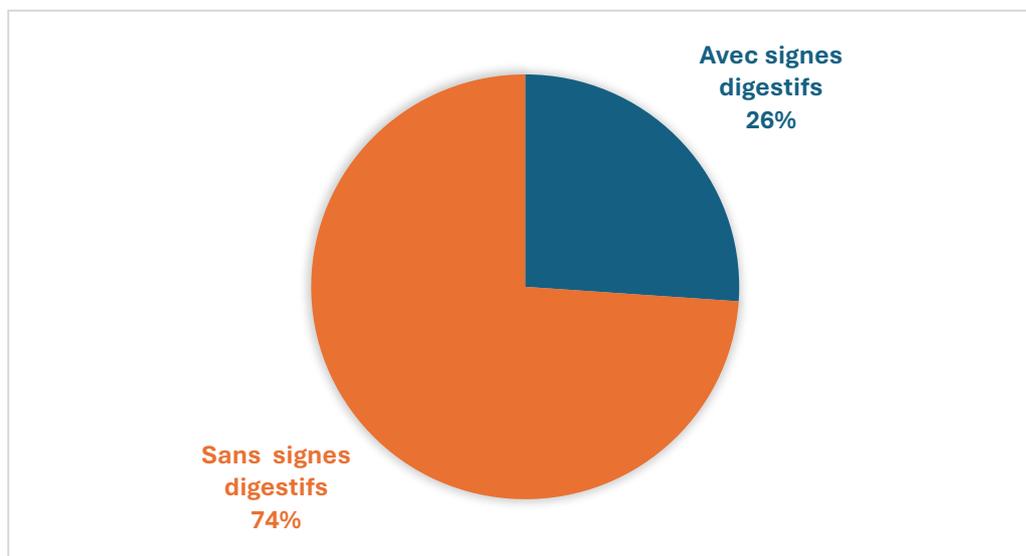
Les signes neurologiques étaient présents chez 4 malades, soit 17,3%. Le déficit moteur à type d'hémi-parésie était le plus fréquent à raison de 13%. Les autres signes neurologiques variaient entre céphalées, crises convulsives, trouble de conscience et désorientation temporo spatiale. (Tableau 7)



**Figure 24: Répartition des cas selon la fréquence de signes neurologiques**

#### 2.2.4– Signes digestives :

Les signes digestifs étaient présents chez 6 cas, soit 26%. Ils variaient entre douleur abdominale (13%), diarrhée (4,3%), vomissements (8,6%), candidose œsophagienne (8,6%) et ascite (4,3%) . (Tableau 7)



**Figure 25: Répartition des cas selon la fréquence de signes digestives**

#### 2.2.5– Adénopathies :

Les adénopathies (ADP) étaient présentes chez 4 cas, soit 17,3%. Les localisations variaient entre : cervicale chez un cas, inguinale gauche chez un cas, axillaire droite chez un cas et des poly-adénopathies (jugulo-carotidienne, latéro-trachéale et sous carinaire) chez un cas. (Tableau 7)

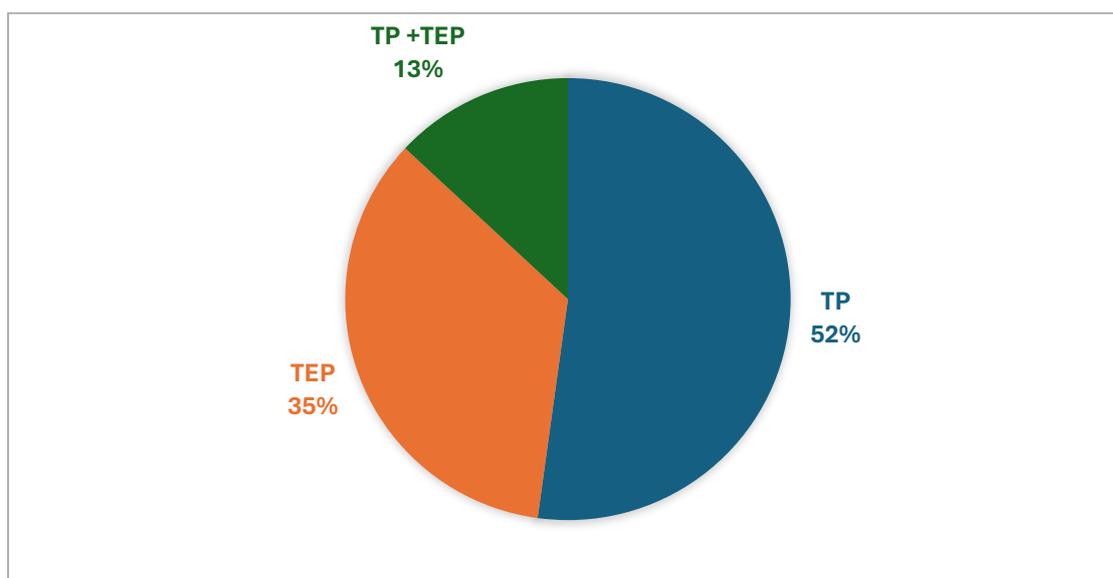
**Tableau 7: Manifestations cliniques chez les patients coinfectés**

		Nombre de cas	Pourcentage (%)
<b>Signes respiratoires</b>	Toux	6	26%
	Dyspnée	4	17,3%
	Douleur thoracique	4	17,3%
<b>Signes neurologiques</b>	Hémi-parésie	3	13%
	Céphalées	1	4,3%
	Crise convulsive	1	4,3%
	Désorientation temporo spatiale	1	4,3%
	Trouble de conscience	1	4,3%
<b>Signes digestives</b>	Douleur abdominale	3	13%
	Vomissement	2	8,6%
	Diarrhée	1	4,3%
	Ascite	1	4,3%
	Candidose œsophagienne	2	8,6%
<b>Adénopathies</b>	Axillaire	1	4,3%
	Inguinale	1	4,3%
	Cervicale	1	4,3%
	Multiples	1	4,3%

## 2.3- Localisation de la tuberculose :

La tuberculose pulmonaire isolée était présente chez 12 cas (52%), parmi lesquels 2 cas avaient une miliaire.

La tuberculose extrapulmonaire isolée chez 8 cas, soit 35% et une tuberculose mixte chez 3 cas, soit 13%.



**Figure 26: Répartition des cas selon la localisation de la tuberculose**

Parmi les localisations extrapulmonaires : la localisation ganglionnaire et la multifocale étaient les plus fréquentes à raison de 13% chacune, suivi de localisation pleurale à raison de 9%. L'atteinte péritonéale et le mal de pott représentait 4% chacune.

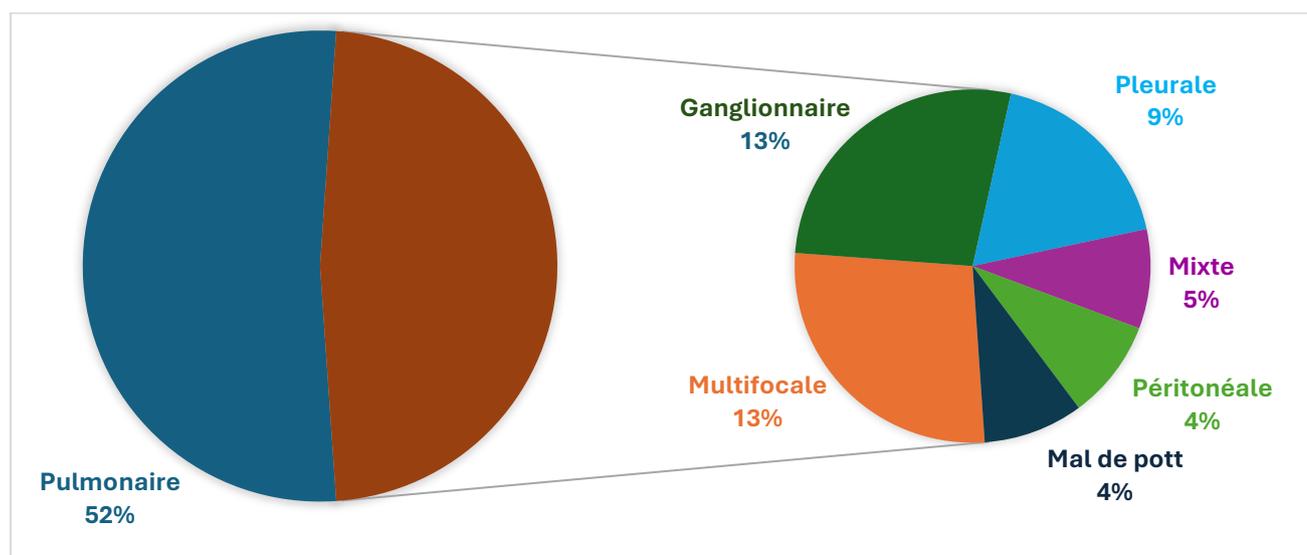


Figure 27: Répartition des cas de tuberculose extrapulmonaire

### 3. Infections opportunistes :

Outre la tuberculose présente chez tous les cas de notre étude, d'autres infections opportunistes ont été observées chez 8 cas, soit 34,7%. À savoir : une candidose œsophagienne, une pneumocystose, une diarrhée infectieuse, une cryptococcose neuroméningée, une toxoplasmose cérébrale, une infection cutanée à type de cellulite du membre inférieur.

Tableau 8: Les infections opportunistes chez les patients coinfectés

Infections opportunistes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Candidose œsophagienne	2	8,6%
Pneumocystose	2	8,6%
Toxoplasmose cérébrale	1	4,3%
Cryptococcose cérébrale	1	4,3%
Diarrhée	1	4,3%
Infection cutanée	1	4,3%

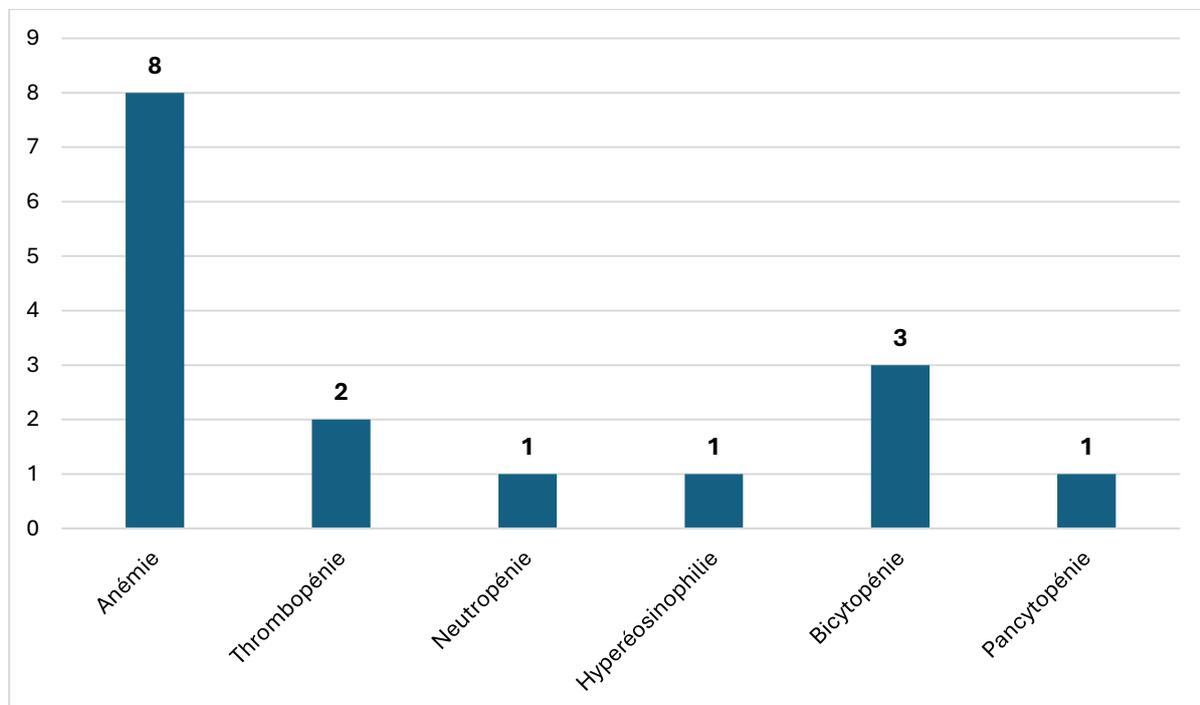
## 4. Examens complémentaires :

### 4.1- Examens biologiques :

#### 4.1.1- Hémogramme :

L'hémogramme a été réalisé chez 18 cas, soit 78,2%. Il a révélé des anomalies chez 15 cas, soit 65,2%, à type de :

- Une anémie chez 8 cas soit 34,7%, la moyenne était de 10,03 g/dl avec des extrêmes allant de 7,5 g/dl à 11,7 g /dl.
- Une thrombopénie chez 2 cas soit 8,6%.
- Une neutropénie chez 1 cas soit 4,3%.
- Une hyperéosinophilie chez 1 cas soit 4,3%.
- Une pancytopénie chez 1 cas soit 4,3%.
- Une bicytopénie chez 3 cas soit 13%.



**Figure 28 : Répartition des cas selon l'hémogramme**

#### 4.1.2– La protéine C réactive (CRP) :

La protéine c réactive a été réalisée chez 7 cas, soit 30,4 % chez qui elle était toujours élevée. La moyenne était 93,85 mg/l, la valeur minimale était 11 mg/l et la valeur maximale était 149 mg/l.

#### 4.1.3– La vitesse de sédimentation (VS) :

La vitesse de sédimentation réalisée chez 4 cas soit 17,3%. Elle était accélérée chez tous les cas. La moyenne était 97,25 mm la première heure. La valeur minimale était de 59 mm et la valeur maximale était de 150 mm.

### 4.2– Examen bactériologique :

#### 4.2.1– Examen microscopique direct :

La recherche de BAAR dans les expectorations par examen direct a été réalisée chez 12 cas, soit 52,1%. Elle s'est révélée positive chez 8 cas soit 34,7% et négative chez 4 cas, soit 17,3%.

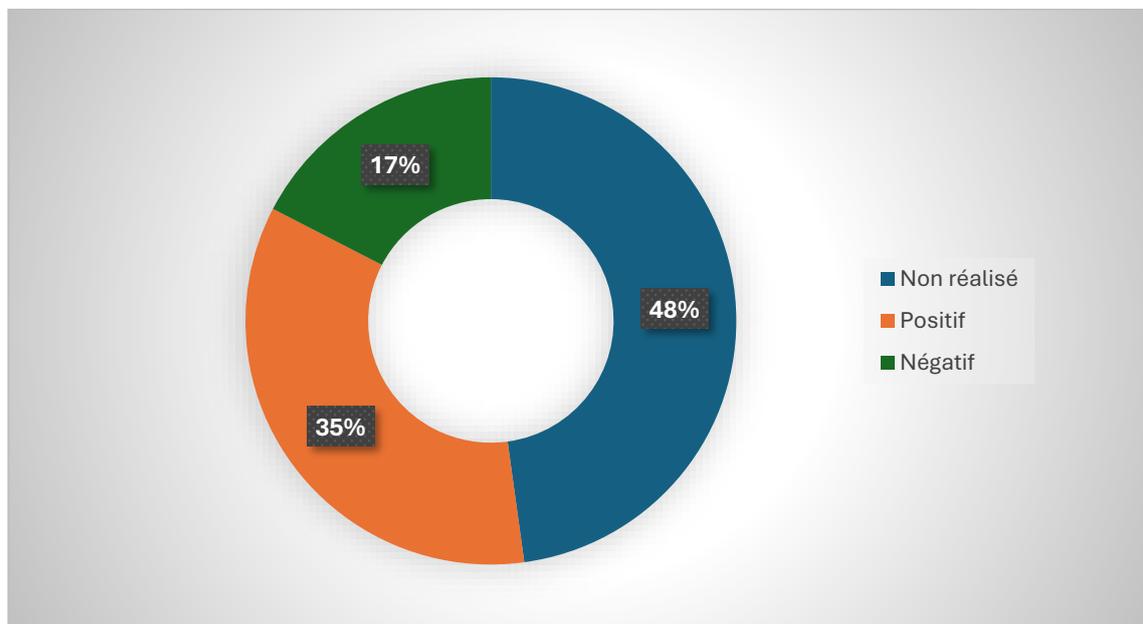


Figure 29 : Répartition des cas selon l'examen direct

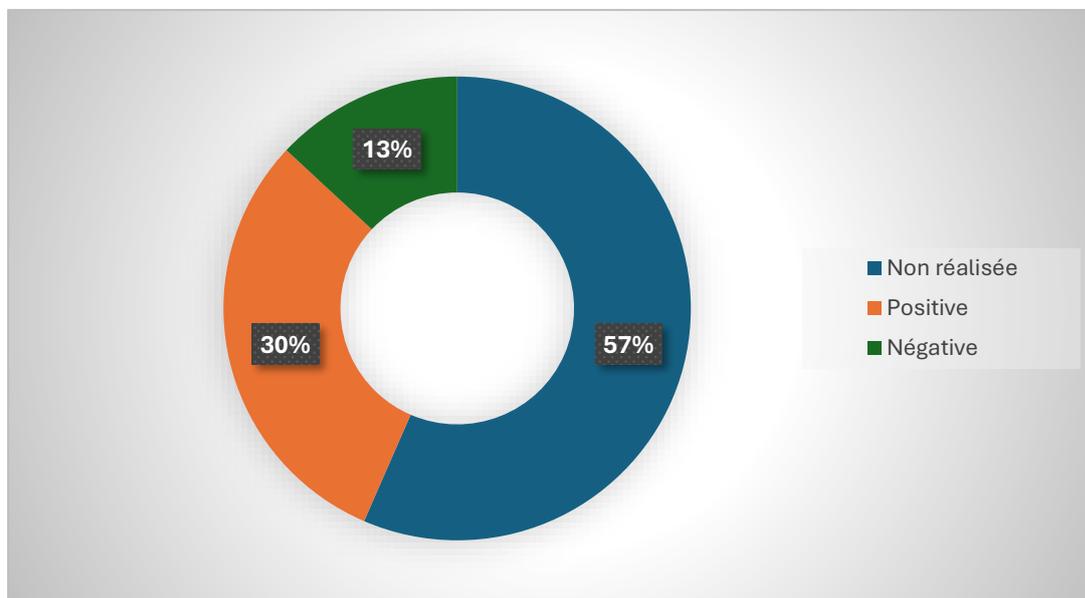
#### 4.2.2 – Culture :

La culture a été réalisée chez un seul cas et elle s’est révélée négative.

#### 4.2.3– Biologie moléculaire :

Le PCR par GèneXpert a été réalisé chez 10 cas soit 43,4%. Les résultats sont revenus positifs chez 7 cas soit 30,4% (2 cas avaient une microscopie négative) et négatifs chez 3 cas soit 13%.

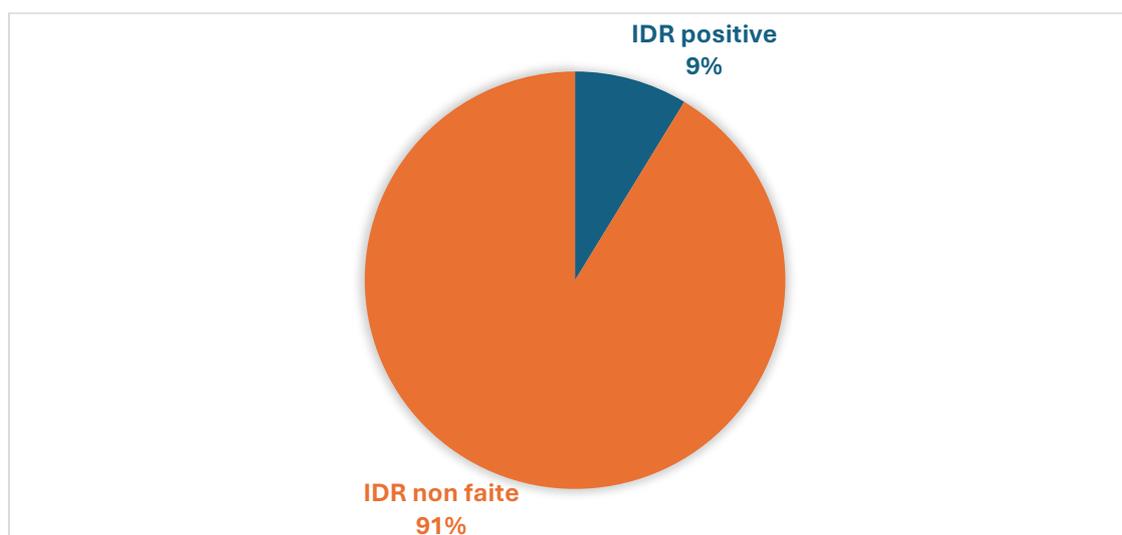
Aucun cas de pharmacorésistance n’a été détecté.



**Figure 30: Répartition des cas selon le résultat du GeneXpert**

#### 4.2.4– L’intradermoréaction à la tuberculine :

L’intradermoréaction à la tuberculine (IDR) a été réalisée chez seulement 2 cas, soit 9%. Elle est revenue positive.



**Figure 31: Répartition des cas selon l'IDR à la tuberculine**

### **4.3– Examens radiologiques :**

#### **4.3.1– Radiographie thoracique :**

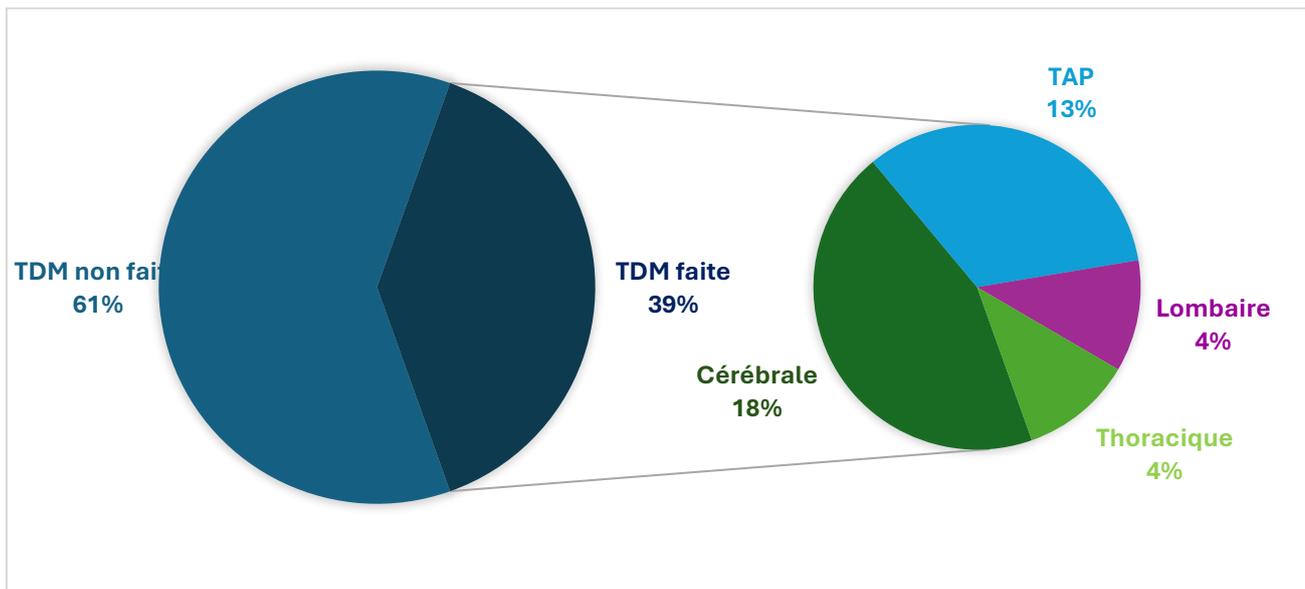
La radiographie thoracique a été réalisée chez tous nos patients. Elle était normale chez 5 cas, soit 21,7%. Elle a objectivé des anomalies chez 18 cas soit 78,2%. Un syndrome interstitiel chez 6 cas soit 26%, une image de caverne chez 4 cas soit 17,3%, une pleurésie chez 3 cas soit 13%, une image de miliaire chez 2 cas soit 8,6%, une opacité excavée chez 2 cas soit 8,6% et une adénopathie médiastinale chez 1 cas.

**Tableau 9: Résultats de la radiographie thoracique**

Variables	Nombres de cas	Pourcentage (%)
Normale	5	21,7%
Caverne	4	17,3%
Pleurésie	3	13%
Miliaire	2	8,6%
Opacité excavée	2	8,6%
Syndrome interstitiel	6	26%
Adénopathie médiastinale	1	4,3%

#### 4.3.2– Scanner :

Dans notre étude, 9 cas ont bénéficié d'un examen scanographique réparti entre : scanner cérébral réalisé chez 4 cas, soit 17,3%, scanner thoraco–abdomino–pelvien (TAP) réalisé chez 3 cas, soit 13%, scanner lombaire réalisé chez 1 cas, soit 4% et scanner thoracique réalisé chez 1 cas également.



**Figure 32: Répartition des cas selon l'examen scanographique réalisé**

Les résultats des scanners réalisés étaient comme suit :

–Trois scanners cérébraux n'ont révélé aucune anomalie, 1 scanner cérébral était en faveur d'un AVC ischémique sylvien droit et gauche.

–Un scanner thoracique a mis en évidence un processus médiastino–pulmonaire stade 4.

–Un scanner lombaire a mis en évidence un abcès périvertébral.

Les scanners TAP ont tous révélé des anomalies à type de :

- Adénopathies infra-centimétriques jugulo-carotidiennes basses bilatérales associées à des adénopathies trachéales et sous-carinaires.

- Broncho alvéolite tuberculeuse associée à un épaissement pariétal digestif irrégulier et asymétrique au niveau du caecum avec des multiples adénopathies.

- Épanchement intra-péritonéal diffus avec foyer de condensation pulmonaire lobaire inférieur droit associé à un épanchement pleural bilatéral.

#### 4.3.3- Imagerie par résonance magnétique :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a été réalisée chez un seul patient chez qui le scanner cérébrale ne révélait pas d'anomalies. Elle a mis en évidence un œdème cortico sous-corticale paramédian pariétal droit.

#### 4.3.4- Echographie :

L'échographie abdominale a été réalisée chez 5 cas, soit 21,7%. Elle était normale chez un cas. Elle a révélé une splénomégalie chez 2 cas, une hépatomégalie chez 1 cas et une adénopathie coelio mésentérique chez un cas.

**Tableau 10: Répartition des cas selon les résultats de l'échographie abdominale**

	Variable	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Echographie abdominale	Non faite	18	78,2%
	Faite	5	21,7%
	Sans anomalie	1	4,3%
	Splénomégalie	2	8,6%
	Hépatomégalie	1	4,3%
	ADP coelio mésentérique	1	4,3%

#### **4.4– Etude cyto bactériologique du liquide de ponction :**

L'étude cyto bactériologique du liquide pleural et du liquide péritonéal a été réalisée chez 2 cas soit 8,6 %. Chez les 2 cas, elle a révélé un liquide exsudatif à prédominance lymphocytaire sans présence des cellules néoplasiques.

#### **4.5– Ponction lombaire :**

La ponction lombaire a été réalisée chez un seul cas après une TDM cérébrale sans anomalies. Elle a mis en évidence un liquide céphalo rachidien à prédominance des polynucléaires neutrophiles avec présence de bactéries cocci gram négatif en diplocoques, en faveur d'une méningite à méningocoques.

#### **4.6– Etude histologique :**

L'étude histologique à partir d'une biopsie ganglionnaire a été réalisé chez 4 cas, soit 17,3%. Les résultats étaient comme suivant :

Chez 2 cas, la biopsie a montré un granulome épithélio–gigantocellulaire avec nécrose caséuse. Chez un cas, la biopsie était en faveur d'une lymphadénite granulomateuse caséo–folliculaire. Chez un cas, elle était en faveur d'un tissu lymphoïde avec hyperplasie folliculaire.

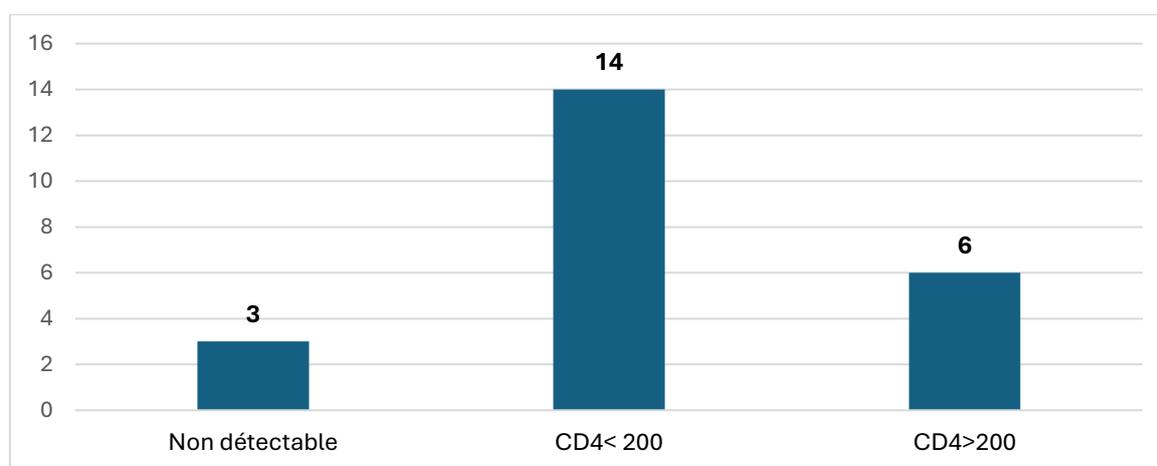
### **5. Bilan immuno– virologique**

#### **5.1– Taux de Lymphocytes TCD4 :**

Le dosage des lymphocytes TCD4 au moment de la coinfection a été réalisé chez tous nos cas. Chez 3 cas, soit 13 %, le taux de CD4 était indétectable, chez 20 cas, soit 86,9%, le taux moyen était de 127,5 c/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes allant de 8 c/mm<sup>3</sup> à 760 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 11: Répartition des cas selon le taux de CD4**

Taux de CD4	Non détectable		CD4<200		CD4>200	
	N de cas	%	N de cas	%	N de cas	%
	3	13 %	14	60,8 %	6	26 %

**Figure 33: Répartition des cas selon le taux de CD4**

## 5.2- Charge virale :

La charge virale au moment de la coinfection tuberculose - VIH a été réalisée chez tous les cas.

Chez 2 cas, soit 8,6% la charge virale était indétectable. Chez 21 cas, soit 91,3%, le taux moyen était de 6,3 log copies/ml avec des extrêmes allant de 20 copies/ml à 6,8 log copies /ml.

## **6. Sérologies :**

La sérologie syphilitique a été réalisée chez 11 cas, soit 45,8 % ; chez un seul cas, la réaction tréponémique (TPHA) est revenue positive et la réaction cardiolipidique (VDRL) négative.

La sérologie de l'hépatite virale B a été réalisée chez 6 cas soit 26%. Elle est revenue positive chez un seul cas.

La sérologie de l'hépatite virale C a été réalisée chez 6 cas soit 26%. Toutes les sérologies sont revenues négatives.

La sérologie de Toxoplasmose a été réalisée chez 3 cas, elle est revenue positive chez 1 cas et négative chez 2 cas, soit 8,3 %.

La sérologie de cytomégalovirus a été réalisée chez un seul cas et elle est revenue positive.

## **7. Bilan pré-thérapeutique :**

Le bilan hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine directe, bilirubine totale) a été réalisé chez tous nos patients. Il a objectivé une cytolysse chez 5 cas, un syndrome de cholestase chez 1 cas et enfin une cytolysse associée à un syndrome de cholestase chez 1 cas.

Le bilan rénal (urée, créatinine), réalisé chez tous nos patients, a objectivé chez un seul cas une élévation de la créatinine.

Le bilan lipidique (cholestérol total, triglycérides) a été réalisé chez tous nos patients, objectivant une hypercholestérolémie chez 3 cas, soit 13 %, une

hypocholestérolémie chez 2 cas, soit 8,6 % et une hypertriglycéridémie chez 4 cas, soit 17,3 %.

La glycémie à jeun a été réalisée chez tous nos patients, elle a objectivé une hyperglycémie chez 2 cas soit 8,6 %.

Un bilan d'hémostase (taux de prothrombine, taux de céphaline activée) a été réalisé chez 3 cas, il a objectivé un TP bas chez un cas et TP normal chez 2 cas.

## **8. Traitement :**

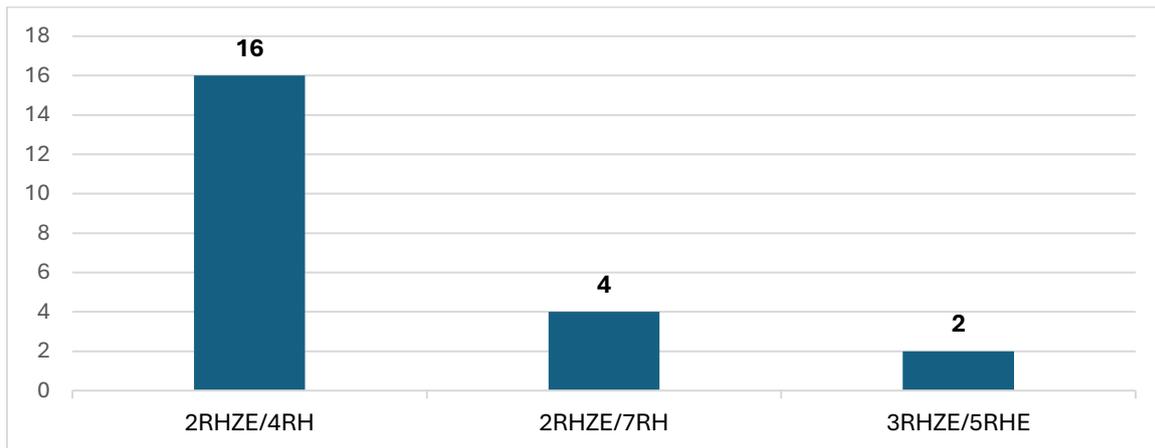
### **8.1 – Les anti-bacillaires :**

Tous nos malades ont bénéficié d'un traitement antibacillaire selon les recommandations du programme national de lutte antituberculeuse (PNLAT) pour une durée variable, allant de 6 mois à 9 mois. Les différents protocoles sont répartis comme suivant :

- 16 cas soit 69,5%, ont bénéficié de deux mois de quadrithérapie associant Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E) suivi de quatre mois de bithérapie associant Rifampicine (R) et Isoniazide (H) pour une durée totale de six mois, selon le régime 2RHZE/4RH.
- 4 cas soit 17,3 %, ont bénéficié de deux mois de quadrithérapie associant Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E) suivi de sept mois de bithérapie associant Rifampicine (R) et Isoniazide (H) pour une durée totale de neuf mois, selon le régime 2RHZE/7RH.
- 2 cas soit 8,6%, ont bénéficié de trois mois de quadrithérapie associant Rifampicine (R), Isoniazide (H), Pyrazinamide (Z) et Ethambutol (E) suivi de cinq

mois de trithérapie associant Rifampicine (R), Isoniazide (H) et Ethambutol (E) pour une durée totale de huit mois, selon le régime 3RHZE/5RHE.

- Chez un cas présentant une cholestase importante contre indiquant la majorité des anti bacillaires, un traitement à base d’Ethambutol 400mg, Lévoﬂoxacine 500 mg, Amikacin 1g a été préconisé.



**Figure 34: Répartition des cas selon le schéma antibacillaire**

## **8.2- Les antirétroviraux :**

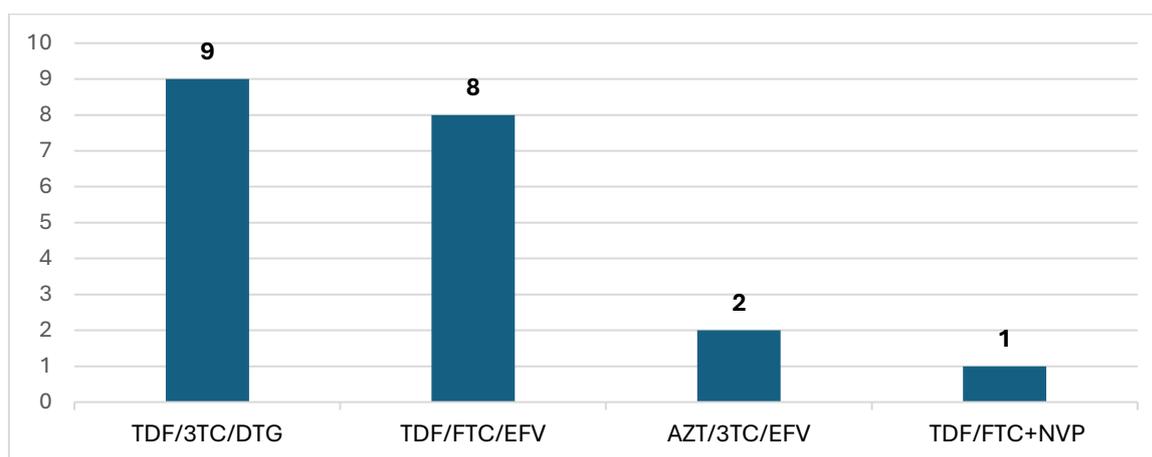
Dans notre étude, 20 cas, soit 86,9 % ont reçu un traitement antirétroviral. Deux cas, soit 8,6 %, ont été perdus de vue avant le démarrage du traitement antirétroviral (ARV). Un cas de notre étude est décédé avant le démarrage du traitement antirétroviral.

L’association Ténofovir (TDF), Emtricitabine (FTC), Efavirenz (EFV) a été prescrite chez 8 cas, soit 34,7%.

L’association Dolutégravir (DTG), Lamivudine (3TC), Ténofovir (TDF) a été préconisée chez 9 cas, soit 39,1%.

L'association Zidovudine (AZT), Lamivudine (3TC), Efavirenz (EFV) a été préconisée chez 2 cas, soit 8,6%.

Le protocole Ténofovir (TDF), Emtricitabine (FTC), Névirapine (NVP) a été prescrit chez un seul cas, soit 4,3%.



**Figure 35 : Répartition des cas selon la trithérapie antirétrovirale**

Cinq cas de notre étude, soit 21,7%, ont été mis sous cotrimoxazole. Deux cas entre eux, à dose curative à la suite d'une sérologie de toxoplasmose positive.

Douze cas, soit 52%, étaient naïfs pour le traitement antirétroviral qui a été démarré après l'administration des antibacillaires dans un délai variable entre 13 jours et 50 jours avec une moyenne de 30 jours. Onze cas, soit 48%, étaient déjà sous trithérapie au moment du diagnostic de la tuberculose.

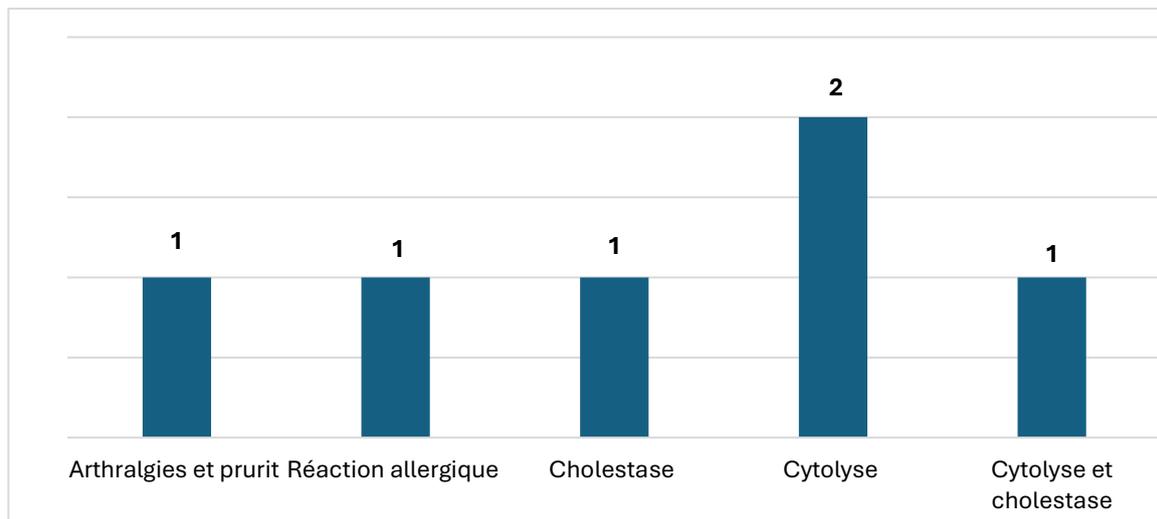
## **8.3– Les effets secondaires :**

### **8.3.1– Les antibacillaires :**

Dans notre série, 6 cas soit 26% ont présenté des effets secondaires au traitement antibacillaire :

- 1 cas a présenté un prurit et des arthralgies, traités symptomatiquement.
- 1 cas a présenté une réaction allergique au niveau de la bouche et de la langue traitée par corticothérapie,
- 1 cas a présenté un syndrome de cholestase.
- 2 cas ont présenté une cytolysé hépatique.
- 1 cas a présenté une association de cytolysé hépatique avec un syndrome de cholestase.

La prise en charge des perturbations du bilan hépatique a consisté à un changement de traitement ou réduction de dose de Pyrazinamide.



**Figure 36: Effets secondaires du traitement antibacillaire**

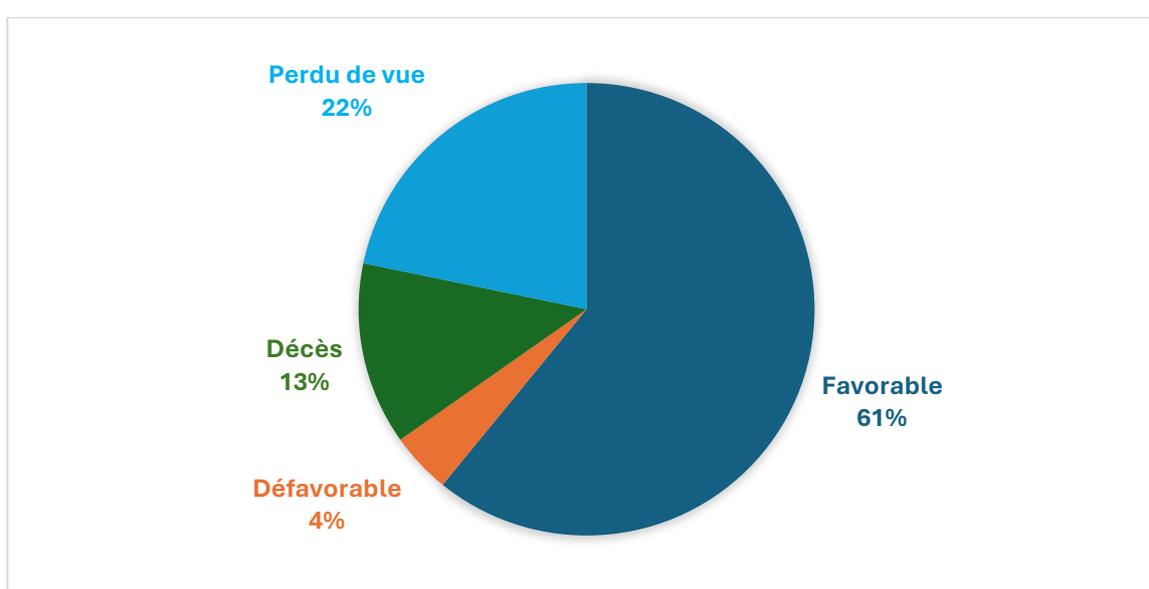
### **8.3.2– Les antirétroviraux :**

Dans notre série, 1 seul cas a présenté une insuffisance rénale laquelle a été prise en charge par réhydratation et changement du TDF par AZT.

## 9. Evolution :

L'évolution était favorable chez 14 cas (61%), 5 cas ont été perdus de vue (22%), 1 cas avait une évolution défavorable transféré ainsi à une autre structure hospitalière et 3 cas, soit 13%, sont décédés.

L'évolution favorable a été jugée par l'amélioration de l'état général, la prise de poids, l'augmentation du taux de CD4 et la diminution de la charge virale.



**Figure 37 : Evolution des malades coinfectés**

Les causes de décès étaient : une toxoplasmose cérébrale, un AVC ischémique sylvien droit et gauche et une bicytopénie (une lymphopénie sévère associée à une anémie sévère).

## 10. Corrélacion entre le taux de CD4 et les atteintes

### opportunistes :

Tous les cas qui ont présenté des atteintes opportunistes avaient un taux de CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>. Parmi ces cas, 17,3% avaient un taux de cellules T CD4 indétectable.

**Tableau 12: Corrélacion entre le taux de CD4 et les atteintes opportunistes dans notre étude**

<b>Infections opportunistes</b>	<b>Nombre de cas</b>	<b>Taux de cellules T CD4</b>
Toxoplasmose cérébrale	1	Non détecté
Cryptococcose cérébrale	1	Non détecté
Candidose	2	Non détecté 167 c/ mm <sup>3</sup>
Diarrhée	1	8 c/ mm <sup>3</sup>
Pneumocystose	2	20 c/ mm <sup>3</sup> 81 c/ mm <sup>3</sup>
Infection cutanée	1	Non détecté

## 11. Corrélacion entre le taux de CD4 et la localisation de la TB :

La tuberculose pulmonaire était nettement plus fréquente chez les sujets ayant des CD4 < 200 c/mm<sup>3</sup>, avec un taux de 47,8%, parmi lesquels deux cas avaient une miliaire. Un cas seulement qui présentait une TB pulmonaire avait des CD4 > 200 c/mm<sup>3</sup>.

La TB extrapulmonaire était plus fréquente chez les sujets avec des CD4 < 200 c/mm<sup>3</sup>, avec un taux de 21,7%, contre 13 % chez les sujets avec des CD4 > 200 c/mm<sup>3</sup>.

La TB pulmonaire associée à la TB extrapulmonaire était plus fréquente chez les sujets ayant des  $CD4 > 200$  c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 13: Corrélation entre la localisation de la TB et le taux de CD4 dans notre étude**

Localisation de la TB	CD4 < 200		CD4 > 200	
	N de cas	%	N de cas	%
Pulmonaire	11	47,8%	1	4,3%
Extrapulmonaire	5	21,7%	3	13%
Mixte	1	4,3%	2	8,6%

## **12. Corrélation entre le taux de CD4 et les anomalies de l'hémogramme :**

Les anomalies de l'hémogramme étaient plus fréquentes chez les cas ayant un taux de  $CD4 < 200$  c/mm<sup>3</sup>. L'anémie était plus fréquente chez les sujets avec un taux de  $CD4$  inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>, à raison de 26%, en comparaison avec les sujets ayant des  $CD4$  supérieurs à 200 c/mm<sup>3</sup> chez qui l'anémie n'était présente que dans 8,6% des cas. L'atteinte de deux lignées ou plus était plus fréquente chez le groupe de malades avec un taux de  $CD4$  inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 14: Corrélation entre le taux de CD4 et les anomalies de l'hémogramme dans notre étude**

Anomalies de l'hémogramme	CD4<200		CD4>200	
	N de cas	%	N de cas	%
Anémie	6	26%	2	8,6%
Thrombopénie	–	–	2	8,6%
Neutropénie	1	4,3%	–	–
Bicytopenie	2	8,6%	1	4,3%
Pancytopenie	1	4,3%	–	–
Total	10	43,4%	5	21,7%

### **13. Corrélation entre le taux de CD4 et anomalies du bilan biologique :**

Les perturbations du bilan biologique à savoir le bilan lipidique, le bilan hépatique, le bilan d'hémostase, l'ionogramme, la glycémie et le taux de protides étaient plus fréquentes chez les cas avec un taux de CD4 inférieur à 200c/mm<sup>3</sup> à raison de 69,5 %. Elles sont moins fréquentes chez les sujets avec un taux de CD4 supérieur à 200 c/mm<sup>3</sup> à raison de 17,3 %.

**Tableau 15: Corrélacion entre taux de CD4 et anomalies biologiques dans notre étude**

Perturbations du bilan biologique	CD4<200		CD4>200	
	N de cas	%	N de cas	%
Bilan lipidique	4	17,3%	2	8.6%
Bilan hépatique	6	26%	1	4.3%
Ionogramme	2	8.6%	-	-
Bilan d'hémostase	1	4.3%	-	-
Glycémie	1	4.3%	1	4.3%
Protides totaux	2	8.6%	-	-
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>69.5%</b>	<b>4</b>	<b>17,3%</b>

#### **14. Corrélacion entre les anomalies du bilan bactériologique et le taux de CD4 :**

On note la prédominance de résultats bactériologiques négatives chez le groupe de sujets ayant un taux de cellules CD4 indétectable ou inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>.

La recherche de BAAR à l'examen direct est revenue négative chez 4 cas ayant des CD4<200 c/mm<sup>3</sup>, soit 16,6%. Chez les cas ayant des CD4>200 c/mm<sup>3</sup> aucun résultat n'est revenu négatif.

La culture a été réalisée chez un seul cas ayant un taux de CD4<200c/mm<sup>3</sup>, elle est revenue négative.

La technique du PCR par Genexpert n'a pas détecté le MT chez 3 cas ayant des  $CD4 < 200$  c/mm<sup>3</sup>, soit 12,5%. Le MT a été détecté chez tous les cas ayant des  $CD4 > 200$  c/mm<sup>3</sup>.

L'IDR à la tuberculine a été réalisée chez 2 cas soit 8,3% : 1 cas avec des  $CD4 < 200$  c/mm<sup>3</sup> et 1 cas avec des  $CD4 > 200$  c/mm<sup>3</sup>. Elle est revenue positive chez les deux cas.

**Tableau 16 : Corrélation entre le taux de CD4 et les anomalies bactériologiques dans notre étude**

Examen bactériologique	Résultat	CD4 non détectable		CD4 < 200		CD4 > 200	
		N de cas	%	N de cas	%	N de cas	%
		<b>Examen direct</b>	Positif	2	8,6%	4	17,3%
	Négatif	1	4,3%	3	13%	–	–
<b>Culture</b>	Positive	–	–	–	–	–	–
	Négative	–	–	1	4,3%	–	–
<b>IDR à la tuberculine</b>	Positive	–	–	1	4,1%	1	4,1%
	Négative	–	–	–	–	–	–
<b>GeneXpert</b>	MT détecté	2	8,6%	3	13%	2	8,6%
	MT non détecté	–	–	3	13%	–	–

## 15. Corrélation entre les aspects radiologiques et le taux de

### CD4 :

Les anomalies radiologiques sont présentes chez 15 cas ayant un taux de cellules CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>, elles sont prédominées par le syndrome interstitiel à raison de 17,3% . En revanche, elles ne sont présentes que chez 5 cas ayant un taux de CD4 supérieur à 200 c/mm<sup>3</sup> .

Les radiographies normales sont prédominantes chez le groupe ayant un taux de CD4 supérieur à 200 c/mm<sup>3</sup> à raison de 13 % contre le groupe avec des CD4 inférieurs à 200 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 17 : Corrélation entre les aspects radiologiques et le taux de CD4 dans notre étude**

Radiographie thoracique	Nombre de cas	Taux de CD4			
		<200		>200	
		N de cas	%	N de cas	%
Normale	5	2	8,6%	3	13%
Syndrome interstitiel	6	4	17,3%	2	8,6%
Image de caverne	4	2	8,6%	2	8,6%
Pleurésie	3	2	8,6%	1	4,3%
Miliaire	2	2	8,6%	–	–
Opacité excavée	2	2	8,6%	–	–
Adénopathie médiastinale	1	1	4,3%	–	–

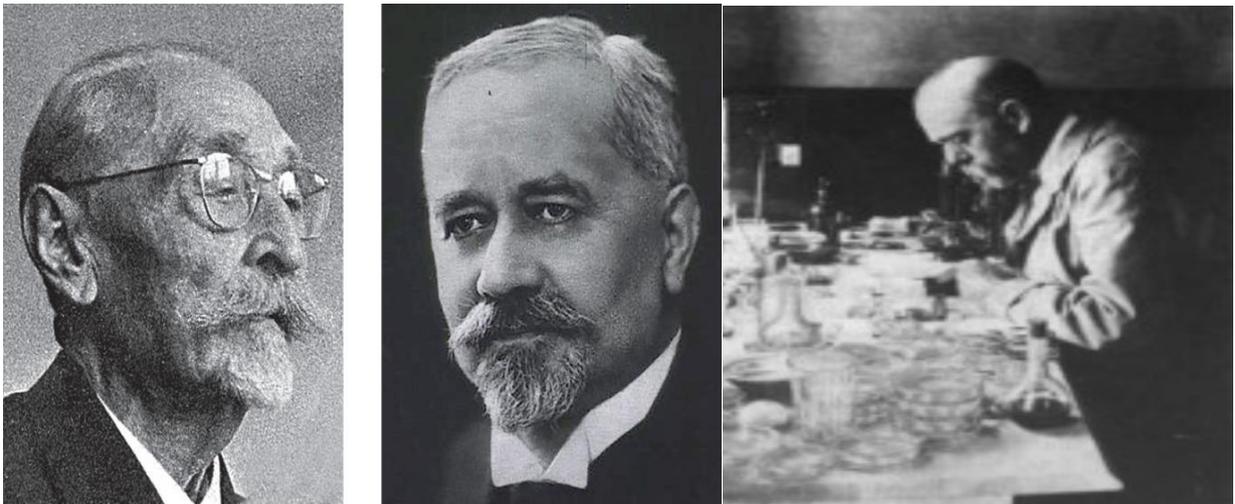
# DISCUSSION

# I– Rappel théorique

## 1. Historique :

### 1.1– Tuberculose :

La tuberculose était présente depuis l'Antiquité ; décrite, sous ses différentes formes, par Hippocrate au Vème siècle. Des signes évidents de tuberculose osseuse sont visibles sur des momies égyptiennes. Il fallait attendre 1882 pour que la bactérie soit découverte par Robert Koch (1843–1910) et qui prendra son nom, Bacille de Koch (BK).



**Figure 38: Camille Guérin, Albert Calmette et Robert Koch (10,11)**

En 1921, grâce à Albert CALMETTE et à Camille GUERIN, un vaccin contre la tuberculose a été fabriqué, qui repose sur l'injection de bacilles tuberculeux vivants mais de virulence atténuée appelés "Bacilles de Calmette et Guérin" ou BCG.(11)

En 1980, la tuberculose apparaît sous une forme plus virulente à cause du virus d'immunodéficience humaine (VIH / SIDA), ce qui a aggravé le risque d'infection et a favorisé la multiplication des souches résistantes aux anti-bacillaires.(12)

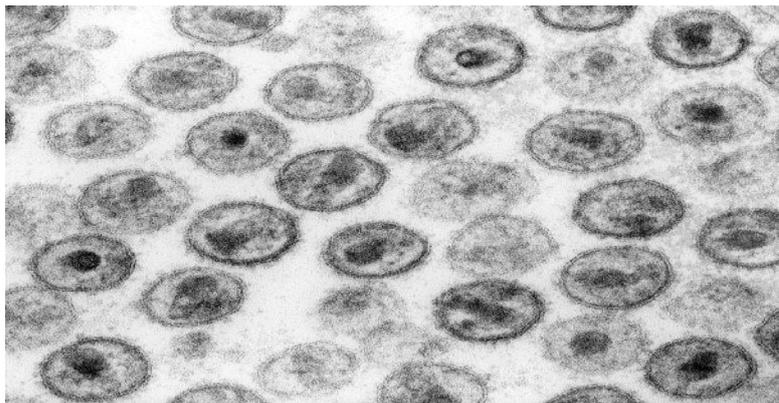
Au cours des deux dernières décennies, en raison d'un mauvais usage des médicaments actifs contre la tuberculose, la résistance s'est étendue vers la tuberculose à germes ultra-résistants.(13)

## 1.2- VIH :

Dans les années 1920, les similitudes entre le virus d'immunodéficience simienne (SIV) et le virus d'immunodéficience humaine (VIH) prouvent que la zoonose est probablement apparue en République démocratique du Congo.

En 1981, première reconnaissance du syndrome de Kaposi et des infections opportunistes dues à l'infection par le VIH chez hémophiles, les consommateurs d'héroïne et les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes, créant une stigmatisation sociale.

En 1982, des cas sont découverts en Amérique, en Europe, en Océanie et en Asie, l'Europe, l'Océanie et l'Asie et l'infection est appelée ainsi syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Les voies de transmission ont été identifiées.(14)



**Figure 39: Le VIH en microscopie électronique à transmission,1985.(15)**

Dans les années 90, les critères de diagnostic de l'infection par le VIH en termes de nombre de cellules T CD4 ont été posés et découverte de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART).

Au cours des deux dernières décennies, plusieurs essais randomisés sur l'efficacité de la thérapie antirétrovirale en curative ou en prophylaxie pré et post exposition ont été réalisés.

En 2020, un patient londonien est déclaré séronégatif 30 mois après avoir subi une greffe de cellules souches allogènes, ce qui laisse entrevoir la possibilité de guérir le VIH. (14)

## **2. Epidémiologie :**

### **2.1 – Tuberculose :**

La tuberculose était la deuxième cause de mortalité due à un seul agent infectieux, après la maladie à coronavirus (COVID–19) et a causé presque deux fois plus de décès que le VIH. Plus de 10 millions de nouveau cas de tuberculose chaque année avec une incidence variant de moins de 10 cas/100 000 habitants (Europe occidentale et Amérique du Nord) à plus de 1000 cas/100 000 habitants (Afrique subsaharienne), avec un nombre de décès dû à la tuberculose atteignant les 1,4 million de personnes, dont 208 000 coinfectées par le VIH.(16)

Le nombre global de décès par la tuberculose en 2022 (1,13 million) a presque doublé était presque le double du nombre de décès causés par le VIH/sida (0,63 million). Cette mortalité a été sévèrement impactée par la pandémie COVID –19. 81

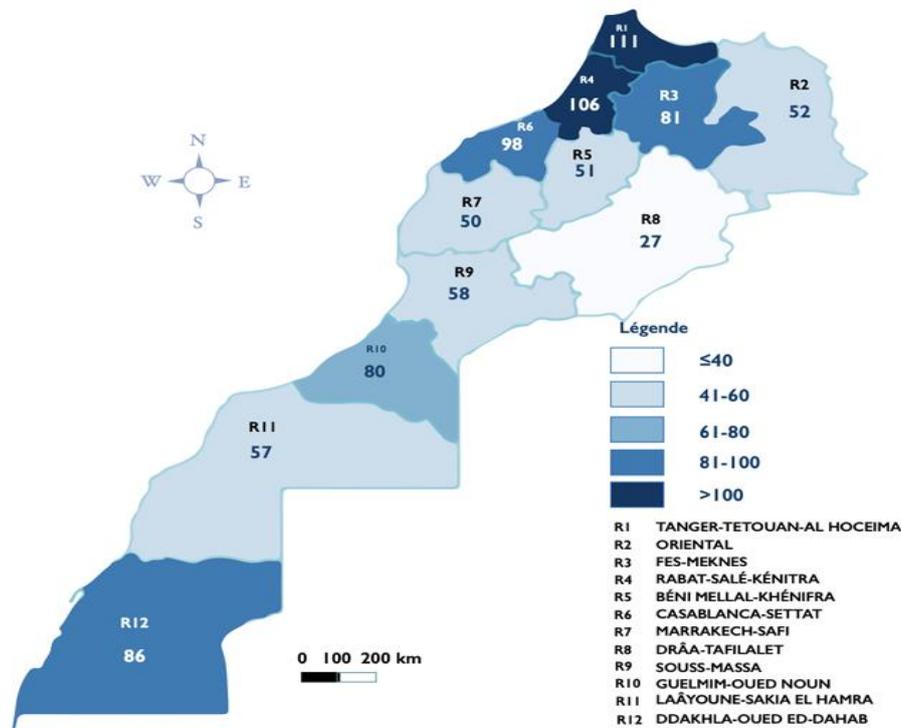
% de nombre total décès chez les séronégatifs a été enregistré en Afrique et dans l'Asie du Sud–Est.(17)

La fréquence de la tuberculose est élevée au Maroc, il a enregistré 31.542 nouveaux épisodes de tuberculose, toutes formes, pour l'année 2016 (vs 30.636 en 2015), dont 29.726, soit 94,2%, nouveaux cas jamais traités (vs. 28.955 en 2015) et 1816 cas de rechutes tuberculeuses (vs. 1681 en 2015).(18)

En 2021, un total de 29 327 cas toutes formes confondues a été enregistré, ce qui est équivalent à une incidence de 80 pour 100.000 habitants ; parmi les 29 327 cas, 49% étaient une tuberculose extrapulmonaire. Le nombre de décès par TB est estimé à 3 700 personnes, correspondant à une mortalité spécifique de plus de 10/100.000. En 2021, 295 patients ont développé une tuberculose multi-résistante. La prévalence de tuberculose multirésistante est de 1% pour les nouveaux cas et 10% pour les cas déjà traités pour TB. (19)

Selon le système de surveillance épidémiologique, 86% des cas notifiés ont été enregistrés par 6 régions correspondant à 79% de la population nationale, notamment les régions de Tanger–Tétouan–Al–Hoceima, Rabat–Salé–Kenitra, Casablanca–Settat, Eddakhla–Oued Eddahab avec respectivement des incidences 111, 106, 98, 86 dépassants la moyenne nationale qui est de 80. La région Fès–Meknès rejoint la moyenne nationale avec une incidence notifiée de 81. La région de Draa–Tafilalet reste de loin la région la moins touchée par la tuberculose avec 27 cas notifiée pour 100.000 habitants, cela pourrait être expliqué par le profil démographique de celle-ci notamment le nombre d'habitants et la faible densité de la population, mais aussi par

les particularités sociogéographiques de la région à savoir les conditions climatiques et l'urbanisation. (19)



**Figure 40: Répartition régionale de l'incidence notifiée de la tuberculose au Maroc**

(19)

## 2.2– VIH :

En 2023, plus de 39,9 millions de personnes vivaient avec le VIH dont 38,6 millions étaient des adultes (15 ans ou plus), et 1,4 millions enfants (0–14 ans). 1,3 million de personnes ont été infectées par le VIH en 2023. 630 000 personnes sont mortes de maladies liées au sida. (20)

Fin décembre 2023, 30,7 millions de personnes avaient accès à une thérapie antirétrovirale, contre 7,7 millions en 2010, mais ce chiffre demeure en deçà de l'objectif 2025 fixé à 34 millions de personnes.

Les décès dus au sida ont diminué de 69 % depuis le pic de 2004 et de 51 % depuis 2010. En 2023, environ 630 000 personnes sont décédées de maladies opportunistes dans le monde, contre 2,1 millions en 2004 et 1,3 million en 2010. (20)

Au Maroc, en 2022, selon les chiffres publiés par le ministère de la Santé et de la Protection sociale, 21 200 personnes vivaient avec le VIH et 760 personnes ont été nouvellement infectées par le VIH. (21)

21 % des personnes vivant avec le VIH ne connaissaient pas leur statut sérologique. Trois régions du Royaume concentraient plus de la moitié des personnes vivant avec le VIH. Il s'agit de Souss–Massa, Casablanca–Settat et Marrakech–Safi. (21)

Le nombre de PVVIH recevant un traitement antirétroviral a été multiplié par 4,5 entre 2011 et 2021, soit une augmentation de la couverture de 24% à 80% l'an dernier.(22)

Au Maroc, en 2023, 23 000 personnes vivaient avec le VIH dont 18000 connaissent leur statut sérologique soit 78%. 17 000 cas sont sous traitement antirétroviral (TARV) dont 16000 soit 69% ont une charge virale indétectable.(6)

## **2.3– Coinfection tuberculose – VIH :**

### **2.3.1– Dans le monde :**

Dans le monde, la tuberculose est la première cause de morbidité chez les PVVIH chez qui elle provoque 25 % des décès. Vu l'effet délétère du VIH sur le système

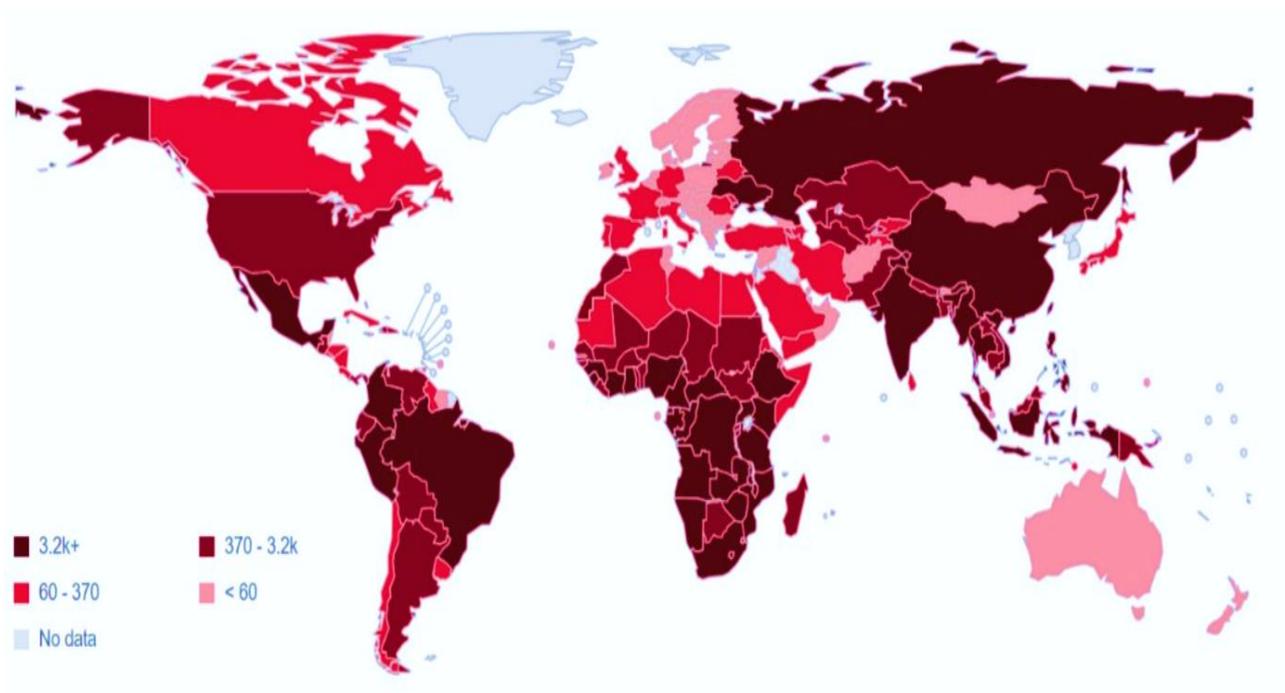
immunitaire, les personnes vivant avec une coinfection par le VIH et la tuberculose ont 20 fois plus de chance d'être atteintes d'une tuberculose active. (23)

Fin 2000 dans le monde, environ 11,5 millions de personnes infectées par le VIH l'étaient également par *Mycobacterium tuberculosis*. On recense 70% des sujets présentant une coinfection en Afrique subsaharienne, 20% en Asie et 4% en Amérique latine et aux Caraïbes. (24)

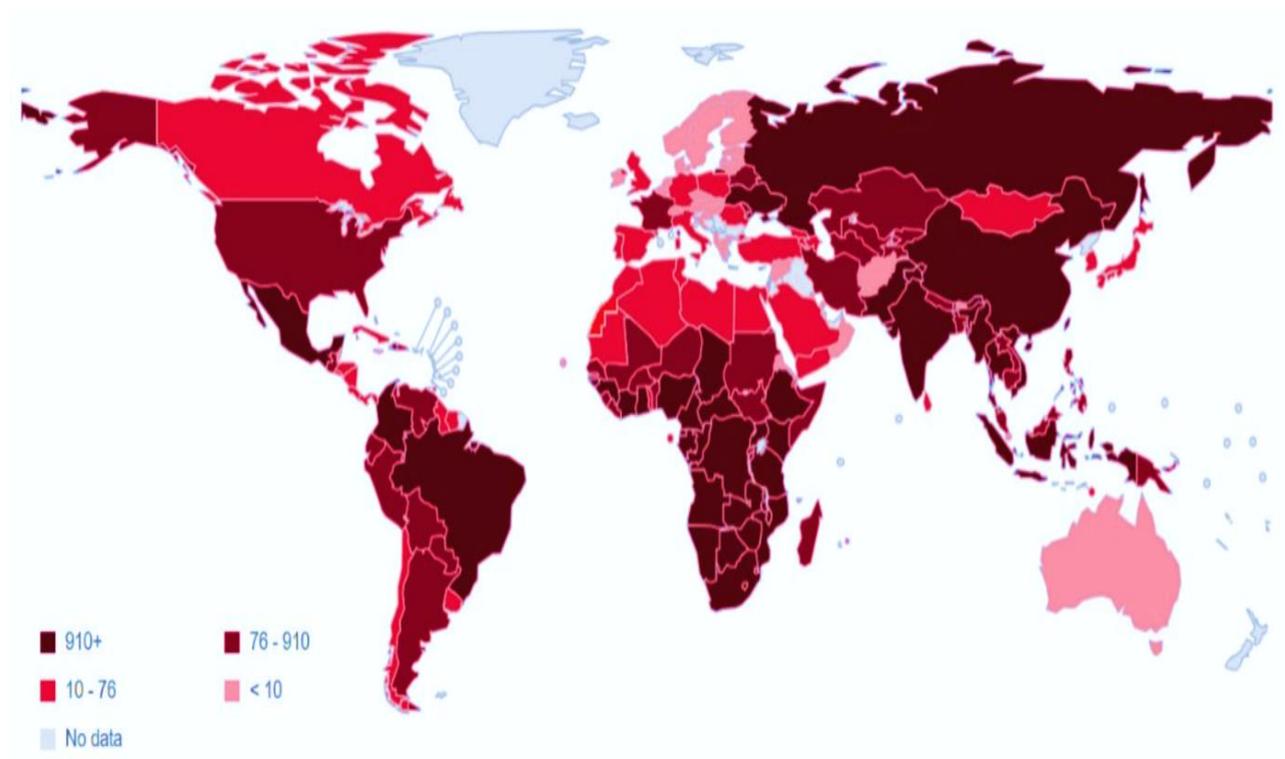
En 2017, 10,0 millions de personnes ont contracté la tuberculose, dont 9% vivaient avec le VIH. Il est estimé que 49% des personnes vivant avec le VIH et la tuberculose ignorent qu'ils sont coinfectés et par conséquent ne reçoivent pas de soins nécessaires. (25)

En 2018, la tuberculose a causé plus de 250 000 décès parmi les personnes vivant avec le VIH, soit près d'un tiers du total des décès dus au VIH, principalement dans les pays en voie de développement.(4)

En 2022, le nombre total de décès causés par la tuberculose (y compris chez les personnes infectées par le VIH) était de 1,30 million de personnes, en baisse par rapport aux meilleures estimations de 1,4 million en 2020 et 2021 et presque au même niveau qu'en 2019. Le nombre de décès chez les tuberculeux séropositifs est estimé à 167000. (17)



**Figure 41 : Répartition des cas incidents de TB chez les PVVIH en 2023 (26)**



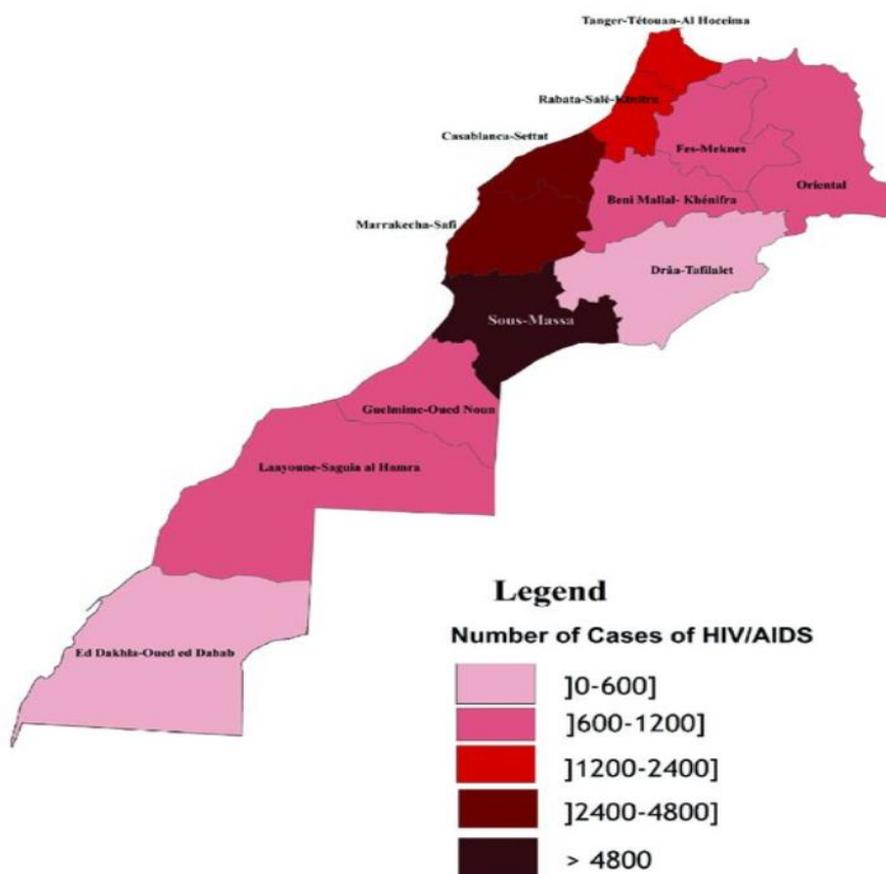
**Figure 42 : Répartition des décès relatifs à la TB chez les PVVIH en 2023 (26)**

### 2.3.2– Au Maroc :

En 2017, le taux d'incidence de la coinfection tuberculose VIH est de 1.1 par 100 000 habitants, et le taux de mortalité est de 0.18 par 100 000 habitants. En 2018, 30 977 cas de TTF notifiés soit une incidence 87 par 100.000 habitants, dont 242 cas coinfectés par tuberculose–VIH. (27,28)

En 2020, 240 cas de patients coinfectés tuberculose VIH ont été notifiés, contre 183 en 2021. (19)

En 2023, 410 cas de tuberculose sont enregistrés chez les PVVIH, le pourcentage de traitement de la coinfection TB–VIH était de 75,7%. Le taux de décès relatifs à la tuberculose chez les PVVIH était inférieur à 100. (6)



**Figure 43 : Distribution géographique du VIH/SIDA au Maroc (2019)(29)**

### 3. Physiopathogénie :

#### 3.1– Tuberculose :

La tuberculose est causée par des micro-organismes aérobies à croissance lente de la famille des Mycobacteriaceae, du genre *Mycobacterium*, de l'espèce mycobactéries du complexe tuberculosis (*M.tuberculosis*, MTC), qui comporte: *M.tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, ainsi que d'autres espèces très rares : *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* et *M. pinnipedii*. Le genre *Mycobacterium* comporte aussi des mycobactéries non cultivables dites mycobactéries atypiques nommées aussi mycobactéries non tuberculeuses. (30)

Les MTC sont des bactéries Gram positif, aérobies stricts, immobiles, sous forme de bâtonnets, droits ou légèrement incurvés, avec une longueur de 1 à 10  $\mu\text{m}$  et une largeur de 0,2 à 0,6  $\mu\text{m}$ , qui ne peuvent pas former des spores. (31)

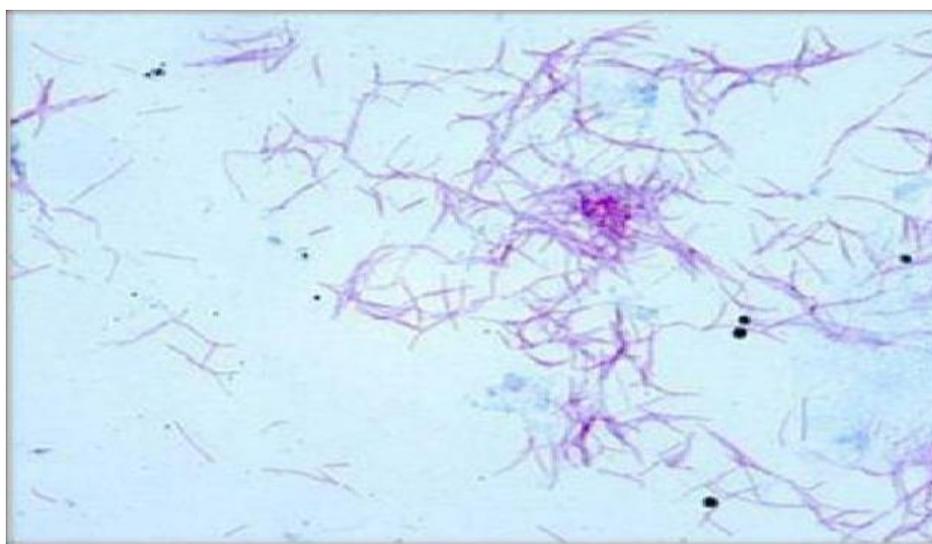


Figure 44: Examen direct au microscope optique avec coloration de Ziehl–Neelsen

(31)

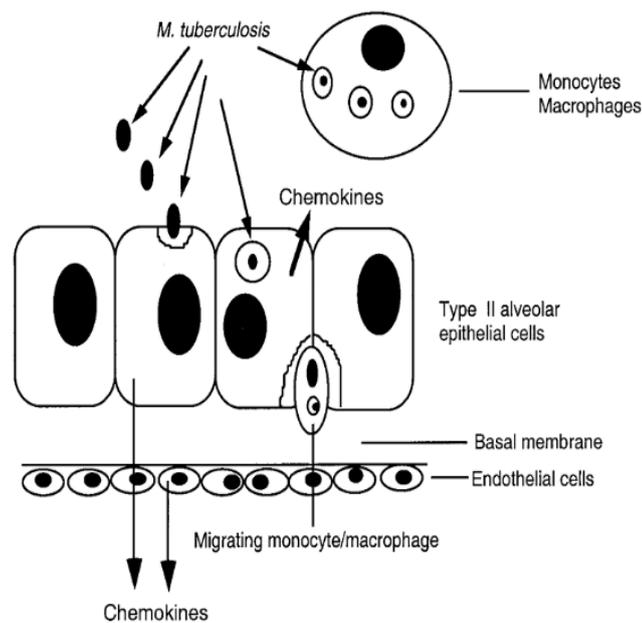
L'infection est déclenchée par l'inhalation de gouttelettes, particules de 1 à 5 µm de diamètre, contenant le MT, expectorées par des patients atteints de tuberculose pulmonaire active lorsque le patient tousse ou parle.

Les noyaux de gouttelettes, en raison de leur petite taille, peuvent rester en suspension dans l'air pendant plusieurs minutes, voire plusieurs heures. Le risque d'infection dépend de plusieurs facteurs tels que la proximité du contact, la charge bacillaire inhalée et le statut immunitaire de l'hôte.

Les noyaux des gouttelettes inhalées évitent les défenses des bronches en raison de leur petite taille et pénètrent dans les alvéoles terminales où elles sont englouties par des cellules immunitaires phagocytaires (macrophages et cellules dendritiques).

Le MT peut également infecter des cellules non phagocytaires dans l'espace alvéolaire, y compris les cellules M, les cellules endothéliales alvéolaires et les pneumocytes de type 1 et de type 2. (32)

Le macrophage alvéolaire est généralement considéré comme la première ligne de défense contre MT qu'il est également impliqué dans le franchissement de la paroi alvéolaire en transportant les bacilles présents dans l'espace alvéolaire. (33)



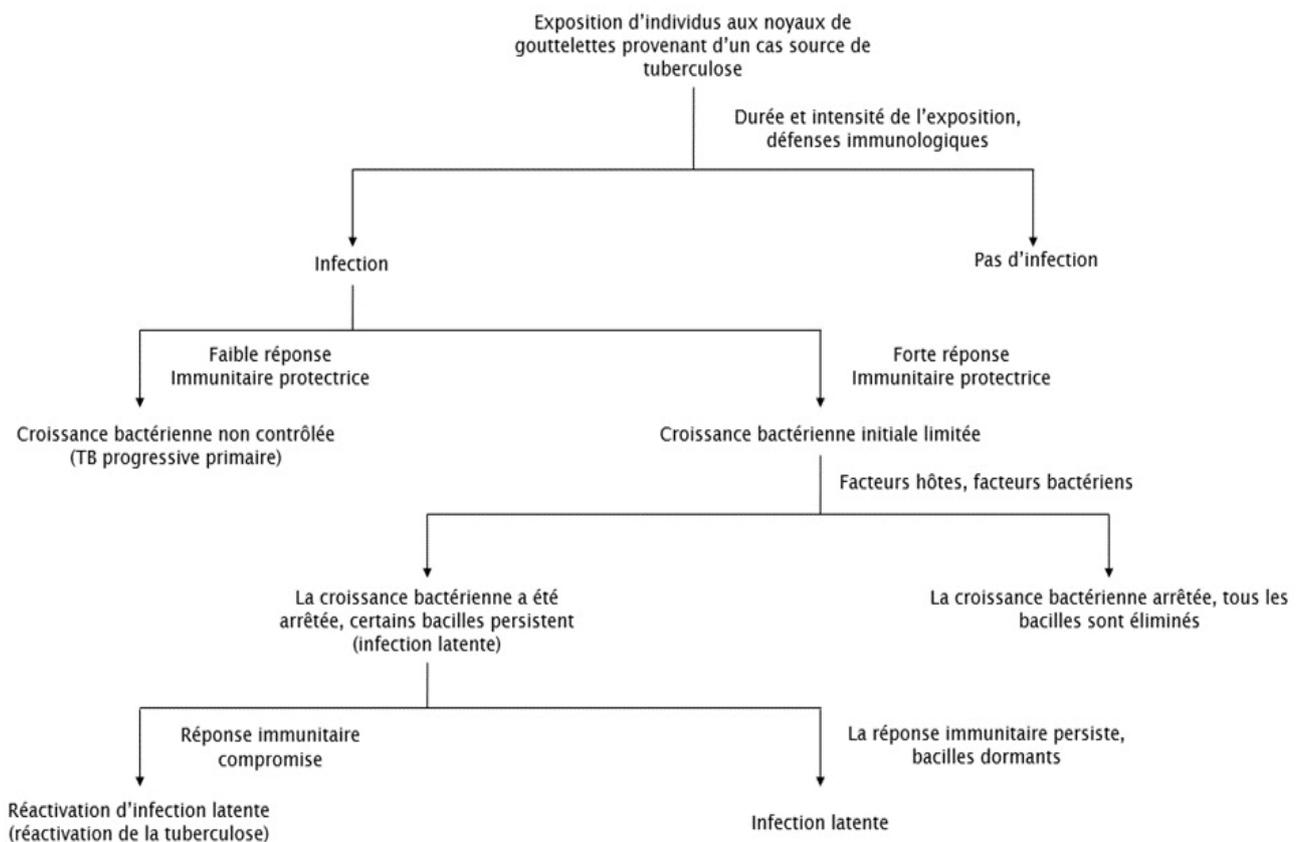
**Figure 45: Franchissement du MT de la paroi alvéolaire (34)**

Les macrophages alvéolaires, après l'entrée du MT, produisent des cytokines et des chimiokines inflammatoires. Les monocytes, les neutrophiles et les lymphocytes migrent vers le foyer d'infection mais ils sont incapables de tuer efficacement les bactéries. (35)

Pendant ce temps, les bacilles résistent aux mécanismes bactéricides des macrophages en empêchant la fusion phagosome–lysosome, se multiplient dans le phagosome et provoquent une nécrose du macrophage.

Les bacilles se multiplient par voie extracellulaire, sont phagocytés par un autre macrophage qui ne parvient pas non plus à s'adapter à contrôler la croissance du MT et sont également détruits. Entre-temps, les cellules dendritiques les cellules dendritiques avec les bacilles engloutis mûrissent, migrent vers le ganglion lymphatique régional et activent les cellules T (CD4+ et CD8+) contre la mycobactérie. (35)

La réponse immunitaire spécifique produit des cellules T amorcées qui migrent vers le foyer infectieux, guidés par les chimiokines produites par les cellules infectées. L'accumulation de macrophages, de cellules T et d'autres cellules de l'hôte (cellules dendritiques, fibroblastes, cellules endothéliales dendritiques, fibroblastes, cellules endothéliales et cellules stromales) conduit à la formation d'un granulome au niveau du foyer infectieux. (35)

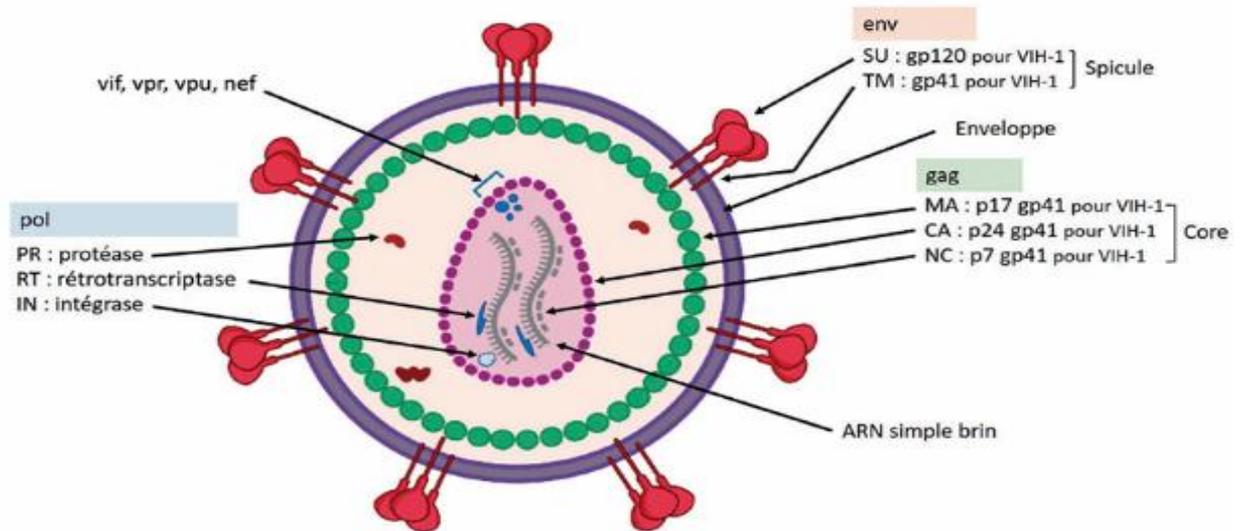


**Figure 46: Progression naturelle après exposition aux gouttelettes du MT (35)**

### 3.2– VIH :

Le virus d'immunodéficience humaine appartient à la famille des Retroviridae , sous famille des Orthoretrovirinae , genre Lentivirus . Ce sont des virions grossièrement sphériques de 90 à 120 nm de diamètre. Les chercheurs ont identifié

deux sérotypes du VIH. Le VIH-1 et le VIH-2, la structure du VIH-2 est identique à celle du VIH-1, seule la taille des protéines varie. De l'extérieur vers l'intérieur, la particule virale est composée de différentes parties : une enveloppe, le core et le génome. (36)



**Figure 47: Structure du VIH (36)**

L'enveloppe du virus est formée à partir de la membrane de la cellule hôte, constituée d'une bicouche de phospholipides, dans laquelle sont enchâssés une vingtaine de spicules identiques, composés d'un trimère d'hétérodimères de deux protéines très glycosylées : la glycoprotéine de surface (SU) et la glycoprotéine transmembranaire (TM).

Les spicules jouent un rôle fondamental dans l'infectiosité en permettant la reconnaissance du récepteur et du corécepteur ainsi que l'entrée du virion dans la cellule cible. La sous unité gp120, responsable de la liaison au récepteur, contient cinq domaines conservés (C1 à C5) et cinq boucles variables (V1 à V5) génétiquement très hétéro gène]. Les régions variables (sauf V5), qui ont une forme en boucle grâce à un pont disulfure à leur base, se situent principalement à la surface de la gp120, et

jouent un rôle important dans la liaison au corécepteur et l'échappement immunitaire. Des protéines d'origine cellulaire peuvent être présentes dans l'enveloppe virale à côté des spicules.

**Le core** est formé de : protéine de matrice (MA) supportant l'enveloppe et associée à la protéase virale (PR) ; protéine de capsid (CA) ; protéine de nucléocapside (NC) associée au génome qu'elle protège de la digestion nucléique.

**Le génome** est constitué de deux molécules linéaires identiques d'ARN simple brin de 9,2 kb, de polarité positive, non segmenté, coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. Il est associé à la RT et à l'intégrase (IN), enzymes intervenant dans la réplication. (36)

Le virus de l'immunodéficience humaine est un rétrovirus touchant les cellules immunitaires présentant la glycoprotéine CD4 à leur surface, principalement les lymphocytes T CD4. (24)

### **3.3– Cycle de réplication du VIH :**

Le cycle de vie du VIH peut être divisé en huit étapes : (37)

1 – Attachement : Le virus se fixe sur le lymphocyte T CD4, par reconnaissance entre la protéine virale gp120 et la protéine CD4 du lymphocyte ainsi qu'un corécepteur CCR5 ou CCR4.

2– Pénétration : Les deux membranes du virus et du lymphocyte fusionnent ; ce qui permet la pénétration de la nucléocapside dans le cytoplasme.

3– Décapsidation : La capsid se dissocie, libérant l'ARN viral dans le cytoplasme.

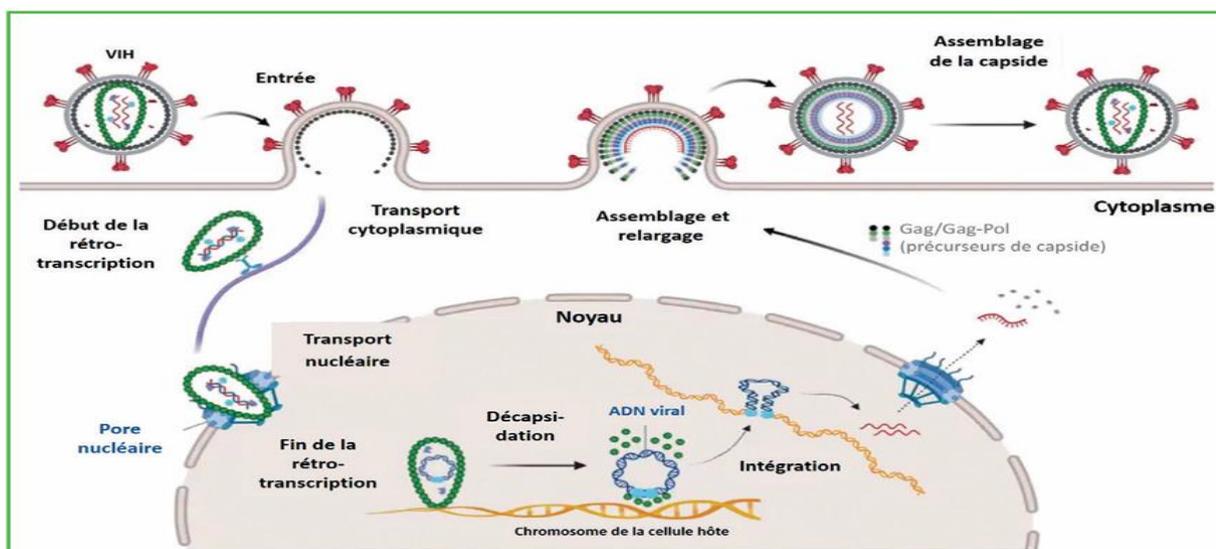
4- Transcription inverse et intégration : Grâce à la transcriptase inverse virale, l'ARN viral est rétrotranscrit en ADN double brin. Cet ADN pénètre dans le noyau, où il s'intègre au génome du lymphocyte. Il est ensuite transcrit en ARN.

5- Traduction : Après avoir été transcrits par l'ARN polymérase de la cellule, les ARN messagers viraux sont traduits en trois précurseurs protéiques. Ces précurseurs sont clivés par des protéases, pour donner les différentes protéines du virus.

6- Assemblage : Les protéines virales et l'ARN viral (transcrit par ailleurs) sont associés pour reformer des virus (sans la membrane). Les protéines virales membranaires sont intégrées à la membrane du lymphocyte.

7- Bourgeonnement : Le virus bourgeonne, emportant un fragment de la membrane plasmique du lymphocyte qui contient uniquement les protéines membranaires virales.

8- Libération : Les nouveaux virus sont libérés dans le milieu intérieur. Ils peuvent à leur tour infecter de nouveaux lymphocytes T CD4.



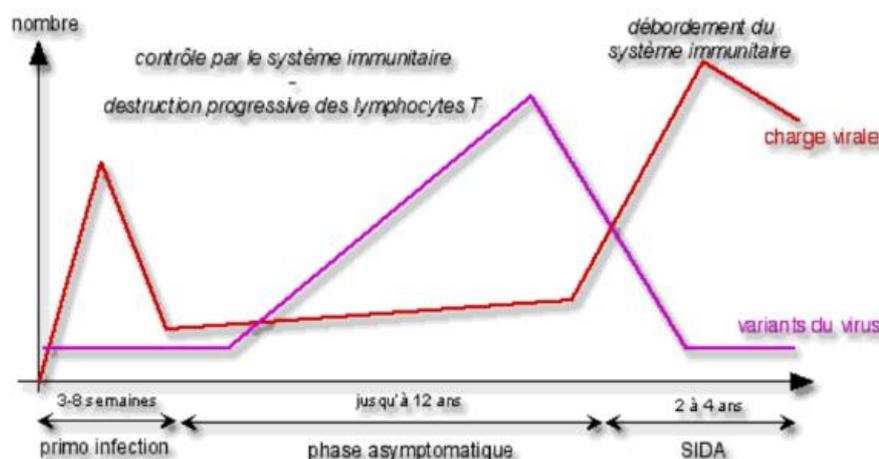
**Figure 48: Cycle de réplication du VIH (38)**

On distingue trois stades cliniques : (37)

1. La primo-infection : juste après la contamination par le VIH, la charge virale augmente fortement, puis diminue rapidement, du fait de la réponse du système immunitaire.
2. La phase asymptomatique : l'individu atteint ne présente aucun symptôme de la maladie, et la charge virale n'augmente que très légèrement ; mais le nombre de variants augmente fortement...

Malgré le contrôle de la maladie par le système immunitaire, les lymphocytes T sont progressivement détruits par le virus.

3. Le sida : le système immunitaire est débordé ; le nombre de virus augmente fortement ; les symptômes apparaissent.



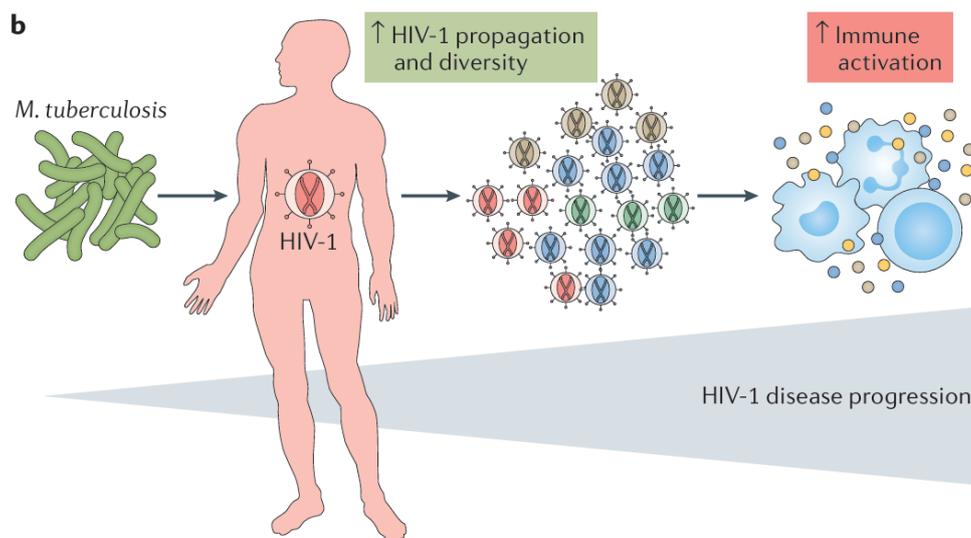
**Figure 49: Evolution de l'infection par le VIH (35)**

<p><b>Stade 1:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Aasymptomatique</li> <li>◦ Aadénopathie généralisée persistante</li> </ul> <p>et/ou degré de performance 1: asymptomatique, activité normale</p>
<p><b>Stade 2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Perte de poids &lt; 10% du poids corporel</li> <li>◦ Manifestations cutanéomuqueuses (par ex. aphtes, mycoses des ongles)</li> <li>◦ Zona (herpès zoster) dans les 5 dernières années</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusites bactériennes par exemple.)</li> </ul> <p>et/ou degré de performance 2: symptomatique, activité normale</p>
<p><b>Stade 3:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Perte de poids &gt; 10% du poids corporel</li> <li>◦ Diarrhée chronique inexplicée pendant plus d'un mois</li> <li>◦ Fièvre inexplicée pendant plus d'un mois</li> <li>◦ Candidose de l'oropharynx (muguet)</li> <li>◦ Leucoplasie orale chevelue</li> <li>◦ TB pulmonaire</li> <li>◦ Infections bactériennes graves (pneumonie, pyomyosite)</li> </ul> <p>et/ou degré de performance 3: alité moins de 50% de la journée au cours du dernier mois</p>
<p><b>Stade 4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Syndrome cachectique, tel que défini par les CDC<sup>a</sup></li> <li>◦ Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i></li> <li>◦ Toxoplasmose cérébrale</li> <li>◦ Cryptosporidiose avec diarrhée pendant plus d'un mois</li> <li>◦ Cryptococcose extrapulmonaire</li> <li>◦ Infection à cytomégalovirus (CMV) localisée dans un organe autre que le foie, la rate ou les ganglions lymphatiques</li> <li>◦ Herpès cutanéomuqueux pendant plus d'un mois, viscéral quelle qu'en soit la durée</li> <li>◦ Leucoencéphalopathie multifocale progressive</li> <li>◦ Toute mycose endémique généralisée (par exemple ex. l'histoplasmose)</li> <li>◦ Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons</li> <li>◦ Infection mycobactérienne atypique, généralisée</li> <li>◦ Septicémie à salmonelle non typhoïdique</li> <li>◦ TB extrapulmonaire</li> <li>◦ Lymphome</li> <li>◦ Sarcome de Kaposi</li> <li>◦ Encéphalopathie liée au VIH, telle que définie par les CDC<sup>b</sup></li> </ul>

**Figure 50: Stades cliniques de l'infection par le VIH selon OMS (38)**

### 3.4- Interaction tuberculose - VIH :

L'infection par le VIH augmente considérablement le risque de tuberculose, et ce risque accru est présent tout au long de l'évolution de l'infection par le VIH. La coinfection de la tuberculose et du VIH complique l'évolution et le traitement des deux maladies. (39)



**Figure 51: Progression de l'infection par le VIH et la tuberculose active (40)**

En inhibant l'apoptose des macrophages, en consommant les lymphocytes T CD4 +, en affectant la structure fonctionnelle des granulomes et en provoquant d'autres réponses immunitaires complexes, le VIH empêche l'organisme de limiter efficacement la croissance et la dissémination de MT et augmente considérablement le risque de tuberculose pulmonaire active et de transmission extrapulmonaire. L'impact de l'infection par le VIH sur la propagation de la tuberculose est controversé. En général, la tuberculose compliquée par le VIH se traduit par une charge bactérienne plus faible dans les expectorations, moins de cavités pulmonaires et une infectiosité plus faible.(41)

De plus, la MTB pourrait augmenter la réplication, promouvoir la transcription activée et affecter la diversité du VIH. La coordination entre le VIH et la MTB favorise la survie et le développement de chacun, ce qui constitue finalement une menace fatale pour les patients. (41)

Le principal aspect d'immunosuppression chez les séropositifs est la perte manifeste des cellules T CD4 dans le sang, les muqueuses, les tissus lymphoïdes et les tissus de la peau.

Cependant, la susceptibilité à la tuberculose augmente peu après l'infection par le VIH, bien avant la diminution du nombre de lymphocytes T CD4 en dessous de 500 c/mm<sup>3</sup>, ce qui montre clairement que les mécanismes qui sous-tendent la susceptibilité accrue des personnes infectées par le VIH à la tuberculose active ne se limite pas aux cellules T CD4. En fait, la tuberculose active a été associée à une perte accélérée de cellules T CD4 et un risque accru d'infections opportunistes. Il a été démontré que la réponse immunitaire en cours contre le MT augmentait la réplication du VIH-1 dans le sang et sur les sites d'infection. (3)

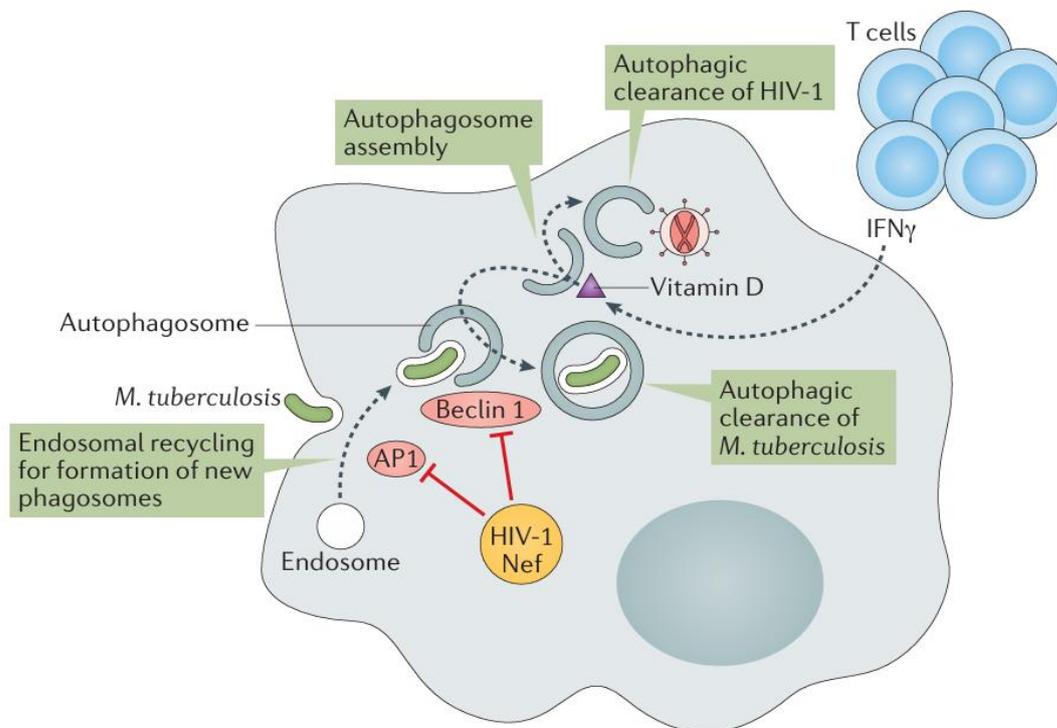
MT induit la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, dont le TNF, qui activent les voies de transduction du signal dans les cellules TCD4 et les cellules monocytaires.

Le VIH et MT infectent tous deux les macrophages et déclenchent la production de médiateurs inflammatoires de l'hôte qui, par la suite, régulent la réponse immunitaire et la résistance à l'infection.

Des études in vitro ont montré que l'infection par MT peut augmenter à la fois l'infection et la réplication du VIH dans les macrophages et l'efficacité de la

transmission du virus des macrophages infectés aux cellules T. Bien que les principales cibles cellulaires du VIH soient les cellules TCD4, les cellules dendritiques jouent des rôles multiples à différents stades de l'infection par le VIH. Dans ce contexte, il est suggéré que MT augmente la coinfection par le VIH et induit des virulences dans les cellules dendritiques en supprimant le traitement de l'antigène de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité et que les macrophages témoins infectés par des mycobactéries déclenchent la maturation des cellules dendritiques.

(3)



**Figure 52: Interaction entre VIH-1 et le *Mycobacterium Tuberculosis* (40)**

## **II. Discussion des résultats :**

### **1. Données épidémiologiques :**

#### **1.1– Incidence, taux de décès, taux de traitement :**

- Dans le monde :

L'incidence de TB chez les PVVIH est variable d'un pays à l'autre. Dans les pays scandinaves le nombre de cas incident en 2023 est nul, ceci est dû à l'efficacité du système de santé qui est nettement supérieure à la moyenne mondiale.

En Afrique, le nombre de cas variait entre 33 cas en Tunisie, 180 cas en Algérie, 94 cas en Mauritanie et 25 000 à Nigéria. Ceci peut être expliqué par le statut démographique du Nigeria étant le pays le plus peuplé du continent.

La Chine, présente nettement moins de cas incidents (9500) et moins de décès (2000) par rapport à plusieurs pays moins peuplés que cette dernière, notamment l'Inde et le Nigéria.

En Amérique latine, le nombre de cas incident reste élevé par rapport à plusieurs pays notamment le Brésil et le Pérou. Nous distinguons aussi un très faible taux de traitement de coinfection TB–VIH, soit 23,6% et 28,7% respectivement dans les deux pays. Ceci peut être liée à la précarité socio–économique et les quartiers où la densité de population très élevée ainsi que le nombre élevé des détenus et les usagers de drogues qui représentent un facteur de risque important de cette coinfection.

Bien que ne nous disposons pas de données suffisantes sur le pourcentage de traitement de la TB/VIH dans quelques pays, la Finlande représente le plus grand pourcentage de traitement de cette coinfection. L'Inde présente un pourcentage considérable de traitement soit 80,9%, mais cela reste insuffisant en matière de

gestion de cette coinfection vue qu'il demeure le deuxième pays le plus peuplé dans le monde.

**Tableau 18 : Comparaison des données de la coinfection TB–VIH dans le monde selon le rapport UNAIDS 2024 (26)**

Pays	Nombre de cas incidents de TB chez les PVVIH	Nombre de décès relatif à la TB chez les PVVIH	Taux de traitement (%)
Norvège	0	2	–
Chine	9500	2000	–
Finlande	0	1	313,4
Inde	42 000	8200	80,9
Russie	14 000	13 000	75,6
Brésil	20 000	3300	23,6
Pérou	3500	760	28,7
Mauritanie	94	31	36,2
Nigeria	25 000	6700	66,8
Tunisie	33	12	–
Algérie	180	34	–
Maroc	410	54	75,7

○ Au Maroc :

Dans notre série, la coinfection TB–VIH a été retrouvée chez 0,59% des cas. Les séries de Fès (42) et Settat (43) ont trouvé un taux plus bas de 0,3% et de 0,55% respectivement. Le taux le plus élevé a été enregistré dans la série d'Agadir 3,8% (44). Ceci est concordant avec les données épidémiologiques puisque la région de Sous Massa concentre le plus grand nombre des PVVIH.

**Tableau 19 : Comparaison du taux de coinfection TB–VIH au Maroc selon la littérature**

Série	Taux de coinfection TB–VIH
Chahboune M. (Settat) (43)	0,55%
Al Qarh N. (Agadir) (44)	3,8%
El Mahtal M. (Fès) (42)	0,3%
Notre série (Meknès)	0,59%

### 1.2– Age :

Bien que toutes les tranches d'âge puissent être exposées, la tuberculose et le VIH touchent volontiers la population jeune d'âge. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'elle soit la plus active sexuellement et dans le travail, ce qui augmente le risque de contracter la tuberculose et le VIH.

En Afrique subsaharienne (45) et au Sénégal (46), l'âge moyen était de 39 ans et 42,5 ans respectivement. Au Guinée (47), la tranche d'âge de 25 ans à 34 ans était la plus touchée suivie de celle entre 35 et 44 ans. En Colombie (48), la tranche d'âge la plus touchée était celle entre 25 et 49 ans. En Tanzanie (49), l'âge moyen des patients était de 40,1 ans.

A Marrakech (50) et Rabat (51), l'âge moyen était de 40 ans et de 38 ans respectivement. À Casablanca (52), la tranche d'âge prédominante était celle de 30 à 39 ans. Notre étude rejoint les données nationales et internationales concernant l'âge jeune des patients qui était de 40 ans, avec des extrêmes allant de 23 à 50 ans.

**Tableau 20: Comparaison des données d'âge selon la littérature**

Série	Age moyen (ans)	Tranche d'âge la plus touchée
Sylla A et al. (Afrique subsaharienne) (45)	39	–
Falla N et al. (Sénégal) (46)	42,5	35–49
Kolamou R et al. (Guinée) (47)	–	25–34
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	40,1	–
González–Duran JA et al. (Colombie) (48)	–	25–49
Ihbibane F et al. (Marrakech) (50)	40	–
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	38	–
Elkettani A et al. (Casablanca) (52)	–	30–39
Notre série (Meknès)	40	31–50

### 1.3– Sexe :

La répartition en fonction du sexe est essentiellement en rapport avec le profil épidémiologique de l'infection VIH dans chaque pays. Nous notons une prédominance masculine dans plusieurs études, ceci dépend essentiellement de l'échantillon choisi qui, dans la majorité des cas, contenait plus d'hommes que de femmes. Ainsi que certaines habitudes toxiques, telles que le tabagisme, la consommation d'alcool et de drogues, qui sont plus fréquentes chez les hommes, peuvent augmenter le risque de tuberculose et du VIH.

En Afrique subsaharienne (45), le sexe–ratio H/F était de 0,8 avec prédominance féminine. Au Sénégal (46), la prédominance masculine était nette avec un sexe–ratio H/F de 1,23. En Tanzanie (49), 50,6 % de cas étaient de sexe masculin. Au Burkina

Fasso (53), on note une prédominance féminine de 54,1% avec un sexe ratio H/F de 0,84. En Chine (54), 89,02% des sujets coinfectés étaient de sexe masculin, avec un sexe–ratio H/F de 8,1.

A Marrakech (50) et Casablanca (52), une prédominance masculine a été notée à raison de 73% et 63% respectivement. Dans notre étude, une prédominance masculine de 74% avec un sexe ratio H/F de 2,83 est observée.

Dans l'étude de Cui Z *et al.* (54), l'analyse univariée des variables démographiques n'a révélé aucune variable statistiquement significative associée à la tuberculose active chez les séropositifs.

**Tableau 21: Comparaison des données du genre selon la littérature**

Série	Sexe ratio H/F	Sexe masculin	Sexe féminin
Sylla A et al. (Afrique subsaharienne) (45)	0,8	–	–
Falla N et al. (Sénégal) (46)	1,23	–	–
Méda ZC et al. (Burkina Fasso) (53)	0,84	45,9%	54,1%
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	1,02	50,6%	49,4%
Cui Z et al. (Chine) (54)	8,1	89%	10,89%
Ihbibane F et al. (Marrakech) (50)	–	73%	27%
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	–	43%	57%
Elkettani A et al. (Casablanca) (52)	–	63%	37%
Notre série (Meknès)	2,83	74%	26%

## 2. Facteurs de risque :

Il existe plusieurs facteurs de risques intrinsèques qui altèrent la réponse immunitaire et augmentent le risque de progression de la tuberculose et du VIH tels que les âges extrêmes, l'utilisation d'immunosuppresseurs, d'autant plus avec l'existence de comorbidités telles que le diabète, la malnutrition, l'infection par l'hépatite C et l'utilisation de drogues.

Le risque de progression est régi par des facteurs exogènes tel que l'infectiosité de la source, la proximité du contact, les facteurs de risque sociaux et comportementaux, comme le tabagisme, l'alcoolisme la pollution de l'air et la promiscuité. Cela favorise la transmission élevée et rapide de l'infection. (55)

Selon Jiamsakul A *et al.* (56), 50% des sujets coinfectés étaient mariés. Plus de la moitié vivaient en milieu urbain dans un ménage de 2 à 4 personnes.

Dans l'étude de Cui Z *et al.* (54), 73,2% des cas étaient célibataires et 80,5% de cas vivaient en milieu rural. 67% de cas vivaient dans un ménage de 3 personnes ou plus.

Au Burkina Fasso (53), 46,8% des cas vivaient en milieu urbain et 67% étaient mariés. En Tanzanie (49), 50,2% étaient mariés. Au Népal (57), 13,4% étaient célibataires. A Marrakech (58), 83% des patients étaient d'origine urbaine.

Dans notre étude, les sujets célibataires étaient prédominant à raison de 65%.

**Tableau 22: Comparaison des données socio–démographiques selon la littérature**

Série	Situation familiale	% des résidents en milieu urbain
Jiamsakul A et al. (Asie) (56)	–50% mariés	Plus de 50%
Cui Z et al. (Chine) (54)	–26,8% mariés –73,2% célibataires	19,5%
Méda ZC et al. (Burkina Fasso) (53)	–70,2% mariés –29,9% célibataires	47,5%
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	–50,2% mariés –49,8% célibataires	–
Adhikari N et al. (Népal) (57)	–86,6% mariés –13,4% célibataires	–
Abardazzou A et al. (Marrakech) (58)	–23% mariés –37% célibataires	83%
Notre série (Meknès)	–22% mariés –65% célibataires	88%

## 2.1 – Tabagisme :

De nombreuses études ont mis en évidence une association positive entre le tabagisme et l'infection tuberculeuse pour les fumeurs actifs comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. À l'issue d'une revue de la littérature portant sur 17 études, le risque de conversion de l'intradermo réaction à la tuberculine est augmenté chez les fumeurs en comparaison avec des ex-fumeurs ou des sujets n'ayant jamais fumé. Chez les fumeurs actuels, ce risque est dose dépendant (consommation quotidienne exprimée en cigarettes par jour et cumulée exprimée en paquets–années). Le tabagisme accroît le risque de TB et celui de décès chez le malade tuberculeux. (59)

Une méta-analyse portant sur 13 études, a montré une association positive entre le tabagisme (fumeurs actuels et/ou ex-fumeurs) et la tuberculose maladie comparativement aux sujets n'ayant jamais fumé. Une étude menée aux États-Unis a noté une association positive entre un tabagisme actuel (durée du tabagisme  $\geq$  30 années) et la tuberculose maladie. (60)

Ceci concorde avec plusieurs études internationales et nationales. En Asie (56), en Chine (54), au Burkina Fasso (53), en Vietnam (61) et au Brésil (62), le tabagisme chronique était fréquent chez les sujets coinfectés à raison de 30%, 36,6%, 24,3%, 57,9% et 23,5% respectivement.

Au Maroc, selon Berkchi M. *et al.* (63), le tabagisme était présent chez 64% des cas. Dans une autre étude faite à Rabat, le tabagisme ne représentait que 33,3%. (51) Dans notre étude, le tabagisme actif représente 56,5 % des habitudes toxiques.

**Tableau 23: Comparaison des données de tabagisme selon la littérature**

Série	Pourcentage de tabagisme
Jiamsakul A et al. (Asie) (56)	30%
Cui Z et al. (Chine) (54)	36,6%
Méda ZC et al. (Burkina Fasso) (53)	24,3%
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	57,9%
Saita NM et al. (Brésil) (62)	23,5%
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	33,3%
Berkchi M et al. (Rabat) (63)	64%
Notre série (Meknès)	56,5%

## 2.2– Consommation d’alcool :

L’alcoolisme, lié à d’autres caractères socio–économiques tels que le faible revenu, le sans–abri, la malnutrition, la promiscuité, est à l’origine de la progression de la coinfection et de l’échec du traitement. Ce dernier point peut être dû aux effets toxiques directs de l’alcool sur le système immunitaire ou indirectement par des carences en micro et macronutriments ou d’autres pathologies liées à l’alcool comme les tumeurs malignes et la dépression. (64)

Au Burkina Fasso (53), en Chine (54) et en Brésil (62), 38,7%, 17,1% et 11,1% des cas respectivement avaient une histoire d’alcoolisme. En Vietnam (61), 33,7 % des sujets coinfectés étaient alcooliques à raison de plus de trois fois par semaine. En Lituanie (65), 34,9 % des cas étaient des consommateurs excessifs d’alcool.

Dans notre série, la consommation d’alcool était présente chez 4,3 % des cas, ce chiffre reste inférieur par rapport aux différentes études, cependant il est non exhaustif, vu le caractère rétrospectif de notre étude, nous sommes contents des conduites à risque mentionnées dans quelques dossiers.

**Tableau 24: Comparaison des données d’alcoolisme selon la littérature**

Série	Pourcentage d’alcoolisme
Cui Z et al. (Chine) (54)	17,1%
Méda ZC et al. (Burkina Fasso) (53)	38,7%
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	33,7%
Saita NM et al. (Brésil) (62)	11,1%
Matulyte E et al (Lituanie) (65)	34,9%
Notre série (Meknès)	4,3 %

## 2.3– Toxicomanie :

Les toxicomanes sont un groupe à haut risque de tuberculose et de VIH. La consommation de drogue, ainsi que l'environnement et les comportements à risque abaissent les défenses immunitaires, favorisent une réactivation endogène de TB et contribuent à la prévalence élevée de la tuberculose chez les toxicomanes. (66)

Parmi les cas de VIH, les personnes l'ayant contracté par injection de drogues étaient beaucoup plus susceptibles d'avoir la tuberculose que celles qui avaient contracté le VIH par d'autres modes de transmission. L'injection de drogues a également été signalée comme facteur de risque de tuberculose dans les études de cohorte sur le VIH. (67)

Selon Rodrigues AL *et al.* (68), parmi 25 147 sujets coinfectés, 37% étaient des injecteurs de drogue. En Chine (54), en Vietnam (61), au Brésil (62) et en Lituanie (65), les sujets coinfectés ont reporté une utilisation de drogues à raison de 9,8%, 34,2%, 17,6% et 53,7% respectivement.

Les chiffres sont plus élevés en Iran (69) et à Toulouse (70) à raison de 81,3% et 58,7% respectivement. Au Portugal (71), 30% de sujets avaient une histoire d'injection de drogues intraveineuse.

Notre chiffre, 4,3% reste inférieur aux différentes études, cependant il est non exhaustif, vu le caractère rétrospectif de notre étude, nous nous sommes contentés des conduites à risque mentionnées dans quelques dossiers.

**Tableau 25: Comparaison des données de toxicomanie selon la littérature**

Série	% de consommation de drogue
Bicart A et al. (Toulouse) (70)	58,7%
Rodrigues AL et al. (Brésil) (68)	78%
Cui Z et al. (Chine) (54)	9,8%
Mirahmadizadeh A et al. (Iran) (69)	81,3%
Rego de Figueiredo I et al. (Portugal) (71)	30%
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	34,2%
Saita NM et al. (Brésil) (62)	17,6%
Matulyte E et al. (Lituanie) (65)	53,7%
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	37%
Notre série (Meknès)	4,3%

### **3. Notion de contagement tuberculeux et antécédent de tuberculose :**

L'infection par le VIH, en abaissant les défenses immunitaires, favorise une réactivation endogène de TB, alors que les patients jeunes non infectés par le VIH développent davantage une tuberculose par contamination extérieure. Cela n'exclut pas la possibilité d'une contamination exogène dans la survenue d'une tuberculose chez un patient infecté par le VIH. (70)

Ce risque élevé de réactivation tuberculeuse pour les patients infectés par le VIH était également retrouvé dans une étude à New-York. (72)

Selon Daley CL *et al.* (73), 38,8% des patients séropositifs qui ont été exposés au MT ont développé une tuberculose maladie dans les 60 jours qui suivent l'exposition.

Selon Bicart A *et al.*, la notion de contagage bacillaire n'a été retrouvé que chez 6,5% des sujets coinfectés en comparaison avec les sujets non coinfectés chez lesquels la notion de contagage a été retrouvée chez 40,1% des cas et 8,6% des cas avait un antécédent de tuberculose remontant à plus d'un an. (70)

Au Népal, une étude a révélé que les PVVIH ayant des antécédents familiaux de tuberculose sont près de cinq fois plus susceptibles de développer la tuberculose que celles qui n'avaient pas d'antécédents familiaux de tuberculose. Les PVVIH ayant des membres de leur famille atteints de tuberculose pourraient avoir augmenté leur exposition aux bacilles de la tuberculose et, par conséquent, le risque de développer la tuberculose. (57)

Au Sénégal (46) et en Tanzanie (49), 39,47% et 12,1% des patients avaient des antécédents de tuberculose respectivement. En Vietnam (61) et en Lituanie (65), 30,7% et 24,4% de sujets avaient un antécédent de contagage tuberculeux respectivement. A Rabat (63), un antécédent de tuberculose était retrouvé chez 7% de cas. Dans notre étude, un antécédent de tuberculose a été retrouvé dans 18% des cas et le contagage tuberculeux chez 1 cas.

**Tableau 26 : Comparaison du pourcentage d'antécédents de tuberculose selon la littérature**

Série	% d'antécédent de tuberculose
Falla N et al. (Sénégal) (46)	39,47%
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	12,1%
Bicart A et al. (Toulouse) (70)	8,6%
Berkchi M et al. (Rabat) (63)	7%
Notre série (Meknès)	18%

**Tableau 27: Comparaison du pourcentage de contage tuberculeux selon la littérature**

Série	% contage tuberculeux
Bicart A et al. (Toulouse) (70)	6,5%
Cui Z et al. (Chine) (54)	4,9%
Adhikari N et al. (Népal) (57)	10,7%
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	30,7%
Matulyte E et al. (Lituanie) (65)	24,4%
Notre série (Meknès)	4,3%

#### **4. Chronologie de la survenue de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH :**

La tuberculose peut survenir à n'importe quel stade de l'infection au VIH et ses manifestations dépendent du degré d'immunosuppression. Au stade de la primo infection, les signes fonctionnels d'infection tuberculeuse sont similaires à ceux des personnes non infectées par le VIH. Chez les immunodéprimés, les atteintes extrapulmonaires sont plus distinguées. (74)

Deux situations sont observées, soit la tuberculose est révélatrice de l'infection au VIH, dans ce cas elle survient habituellement précocement au cours de l'histoire naturelle de l'infection rétrovirale, il importe de savoir demander un test VIH face à toute tuberculose. Soit la séropositivité au VIH est antérieurement connue, la tuberculose doit être évoquée devant tout tableau pulmonaire fébrile simulant parfois celui d'une pneumocystose, devant tout tableau d'adénopathie périphérique ou profonde, inflammatoire, unique ou multiple, devant tout tableau d'hépatosplénomégalie fébrile isolée ou associée à une atteinte hématologique des

trois lignées, devant une tuberculose extrapulmonaire, les cellules TCD4 sont habituellement inférieurs à 100c/mm<sup>3</sup>. (75)

La tuberculose représente une pathologie fréquente inaugurale du Sida, avec une incidence encore plus élevée chez les personnes avec des conduites à risque. Elle peut survenir même à des niveaux peu avancés d'immunodépression autour de 200 CD4 et plus. (76)

En Vietnam (61), la tuberculose était révélatrice de l'infection par le VIH chez 39,1 % des cas. En Lituanie (65), 67,8 % des cas ont été déjà connus séropositifs pour le VIH avant l'épisode de tuberculose et 32,2 % des cas ont été nouvellement dépistés pour le VIH.

A Marrakech (50), la tuberculose était révélatrice de l'infection à VIH chez 74,6% des cas. Six patients recevaient un traitement antirétroviral (ARV) au moment de la découverte de la tuberculose. Un pourcentage similaire (70%) a été retrouvé dans une étude à Rabat (51).

Dans notre étude, la tuberculose est révélatrice de l'infection à VIH dans 52% des cas.

Nous distinguons que les pourcentages de TB révélatrice du VIH au Maroc sont élevés par rapport aux études internationales, ceci témoigne que plusieurs cas séropositifs ignorent leur statut sérologique vis-à-vis du VIH. Ceci peut être expliqué par le manque de programme de sensibilisation et d'éducation sexuelle chez la population jeune et active sexuellement qui représente la principale source de contamination et de propagation du virus.

**Tableau 28 : Comparaison du pourcentage de TB révélatrice de VIH**

Série	Pourcentage de TB révélatrice de VIH
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	39,1%
Matulyte E et al. (Lituanie) (65)	32,2%
Ihbibane F et al. (Marrakech) (50)	74,6%
Khachine I et al. (Rabat) (51)	70%
Notre série (Meknès)	52%

## **5. Données cliniques :**

### **5.1 – Signes cliniques :**

Le risque de développer une tuberculose est accru chez les personnes infectées par le VIH. Ce risque apparaît très tôt dans l'évolution de l'infection, dès la séroconversion. (77)

La présentation de la tuberculose chez les séropositifs dépend du niveau d'immunodéficience. Chez les personnes qui ne sont pas fortement immunodéprimées, la tuberculose se manifeste à peu près de la même manière que chez les personnes non infectées par le VIH, sous la forme classique d'une tuberculose pulmonaire accompagnée de signes fonctionnels généraux ; fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, asthénie et toux productive. (78)

Bien que les personnes infectées par le VIH puissent présenter les symptômes classiques de la tuberculose ; toux, douleurs thoraciques, essoufflement, respiration haletante, hémoptysie, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids ; de nombreux patients sont peu symptomatiques ou asymptomatiques, en particulier dans les pays en développement. (79)

Lorsqu'elle survient tardivement, il s'agit de formes cliniques marquées par la fréquence des localisations extrapulmonaires et disséminées, pauci symptomatiques, donc de diagnostic plus difficile. (80)

Selon une étude faite en Inde (81), la toux était le symptôme le plus fréquent à raison de 91,8%, suivie de fièvre (85,5%), anorexie (82,7%), perte de poids (66,4%), essoufflement (55,5%), faiblesse généralisée (53,6%), douleurs thoraciques (28,2%) et ulcères buccaux (26,4%).

Selon Kouassi B *et al.* (82), les malades ayant un taux de CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup> avaient des signes physiques plus fréquents et accentués. La fièvre et l'amaigrissement étaient les signes généraux les plus fréquemment rencontrés chez ces malades. La fièvre et les infections opportunistes étaient moins fréquentes chez le groupe de malades avec un taux de CD4 supérieur à 350 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 29 : Corrélation entre les manifestations cliniques et le taux de CD4 (82)**

Manifestations cliniques	CD4 < 200		200 < CD4 < 350		CD4 > 350	
	n	%	n	%	n	%
Amaigrissement	94	62,7	75	50	71	47,3
Fièvre	140	93,3	110	73,3	86	57,3
Adénopathie	11	7,3	0	0	1	0,7
Candidose	34	22,7	14	9,3	6	4
Diarrhée	12	8	2	1,3	1	0,7

Dans une étude réalisée en Vietnam (61), l'amaigrissement, la toux et la fièvre étaient les symptômes les plus fréquents reportés par les malades. Une minorité

avaient reporté des sudations nocturnes. En Tanzanie(49), la perte de poids, la toux et les sudations nocturnes ont été retrouvées chez la majorité des cas.

Dans une étude à Rabat (63), les manifestations cliniques étaient dominées par des signes généraux chez tous les patients, une toux productive a été retrouvée dans 6 cas, associée à une dyspnée dans 12 cas, l'hémoptysie a été retrouvée dans 2 cas et la dyspnée dans 6 cas.

Selon une autre étude réalisée à Rabat (51), la fièvre et l'amaigrissement étaient retrouvés chez tous les patients. Les signes respiratoires étaient présents chez 93 % des malades, dominés par la toux productive (70 %), la dyspnée (33 %), la douleur thoracique (30 %) et rarement l'hémoptysie qui n'était présente que dans 7 % des cas.

Dans une étude à Marrakech (58), les manifestations cliniques des patients coinfectés étaient dominées par les signes généraux (96,6 %) en particulier l'amaigrissement (82 %) et la fièvre (52 %).

Dans notre série, les manifestations cliniques sont dominées par les signes généraux en particulier l'altération de l'état général et l'asthénie. Les signes respiratoires (toux, dyspnée et douleur thoracique) ne sont présents que chez 46 % des cas. Ce qui rejoint les données nationales et internationales.

**Tableau 30 : Comparaison des signes cliniques selon la littérature**

Série	Signes généraux	Signes respiratoires
Takhar RP et al. (Inde) (81)	Fièvre – Anorexie	Toux
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	Sueurs nocturnes– Perte de poids	Toux
Kouassi B et al. (Abidjan) (82)	Fièvre– Amaigrissement	–
Berkchi M et al. (Rabat) (63)	Sueurs nocturnes – Fièvre	Dyspnée – Toux
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	Fièvre– Amaigrissement	Toux– Dyspnée
Abardazzou A et al. (Marrakech) (58)	Fièvre–Amaigrissement	–
Notre série (Meknès)	Asthénie – AEG	Toux– Dyspnée

## **5.2– Localisation de la tuberculose au cours de la coinfection par le VIH :**

Les patients coinfectés et dont le système immunitaire est relativement intact sont plus susceptibles de présenter les caractéristiques typiques de tuberculose, tandis que les patients gravement immunodéprimés sont plus susceptibles de présenter des formes atypiques et disséminées des bacilles dans des sites autres que pulmonaires. (81)

Souvent associées à une atteinte pulmonaire, les localisations ganglionnaires périphériques et/ou profondes et les atteintes des séreuses : pleurale, péritonéale, péricardique et méningée. Les atteintes sont souvent disséminées associant des polysérites, des abcès spléniques et des adénopathies profondes. Les atteintes osseuses (spondylodiscite tuberculeuse ou mal de Pott, ostéo–arthrites), uro–génétales ou digestives (intestinales, hépatiques) peuvent être présentes aussi. (83)

La tuberculose disséminée, qui implique de multiples sites extrapulmonaires ou une infection de la circulation sanguine, est la deuxième manifestation extrapulmonaire la plus fréquente. (7)

La lymphadénite périphérique est la forme la plus courante de tuberculose extrapulmonaire et se présente typiquement sous la forme d'une atteinte asymétrique de multiples ganglions de 1 cm ou plus. Les ganglions cervicaux et axillaires sont les plus fréquemment touchés, respectivement dans 99% et 82% des cas. Les ganglions inguinaux le sont également. (7)

La lymphadénopathie est associée de manière significative à la tuberculose chez les patients infectés par le VIH qui présentent des symptômes de tuberculose. Les prélèvements de ganglions lymphatiques ont un rendement élevé dans les cas de tuberculose associée au VIH. (84)

Une autre forme de tuberculose extrapulmonaire est la méningite tuberculeuse, vers laquelle l'évolution est plus fréquente dans le cadre d'une coinfection par le VIH, et se caractérise par un taux de mortalité très élevé. L'analyse du liquide céphalo rachidien ne semble pas être altérée par la coinfection par le VIH. (85)

Les présentations aiguës de la méningite tuberculeuse associée au VIH sont similaires à celles de la méningite bactérienne. L'infection par le VIH ne modifie pas la présentation neurologique de tuberculose. (85,86)

Les ganglions lymphatiques cervicaux, supra claviculaires et axillaires sont les sites les plus fréquents de la lymphadénite tuberculeuse périphérique. Les ganglions lymphatiques intrathoraciques et intra-abdominaux,

rare chez les patients non infectés par le VIH, sont couramment atteints chez les patients infectés par le VIH. (87)

Au Brésil (88), 30% des cas coinfectés avaient une tuberculose pulmonaire associée à une localisation extrapulmonaire : 55,6% des cas la localisation était ganglionnaire périphérique et 38,9% des cas avaient une miliaire. A Los Angeles (89), 45 patients avaient une tuberculose pulmonaire, 43 avaient à la fois une tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire et 9 cas n'avaient qu'une tuberculose extrapulmonaire.

En Inde (81), les poumons étaient le site d'atteinte le plus fréquent (56,4%), suivis par les atteintes mixtes à raison de 28,2%.

Au Sénégal (46), l'atteinte pulmonaire était présente chez 55 cas, l'atteinte extrapulmonaire était dominée par l'atteinte ganglionnaire (11 cas) suivi de l'atteinte pleurale (7 cas) puis l'atteinte péricardique (2 cas) et enfin l'atteinte péritonéale (1 cas).

Dans l'étude de Saita NM *et al.* (62), l'atteinte pulmonaire isolée était présente chez 85,6 % de cas, l'atteinte mixte était présente chez 4,7% de cas.

A Rabat (51), 53% des cas avaient une localisation pulmonaire isolée, 7% avaient une localisation extrapulmonaire isolée et 40% une localisation mixte. La localisation ganglionnaire était l'atteinte extrapulmonaire la plus fréquente (71%), suivie de la tuberculose pleurale dans 21% des cas suivi de la localisation ostéomédullaire (14 %), hépatique (14%), cérébrale (7%), péricardique (7%) et intestinale (7%).

A Marrakech (50), on notait 18.6% de tuberculose pulmonaire, 25,4% de tuberculose extrapulmonaire et 56% de tuberculose disséminée.

Dans notre étude, une localisation pulmonaire isolée était présente chez 52% de cas parmi lesquels, 2 cas avaient une miliaire. Une localisation extrapulmonaire isolée est notée chez 8 cas (35%) et une localisation pulmonaire associée à une localisation extrapulmonaire chez 3 cas (13%).

**Tableau 31 : Comparaison de la localisation de TB selon la littérature**

Série	Pourcentage de TB pulmonaire isolée	Pourcentage de TB mixte
Takhar RP et al. (Inde) (801)	56,4%	28,2%
Liberato IR et al. (Brésil) (88)	–	30%
Jones BE et al. (Amérique) (89)	46,3%	44,3%
Falla N et al. (Sénégal) (46)	72,3%	–
Saita NM et al. (Brésil) (62)	85,6%	4,7%
Ihbibane F et al. (Marrakech) (50)	18,6%	–
El Khachine I et al. (Rabat) (51)	53%	40%
Notre série (Meknès)	52%	13%

### 5.3– Relation entre le degré d'immunosuppression et la présentation clinique :

Les caractéristiques cliniques dépendent de l'intensité de l'immunodépression et sont corrélées au déficit en lymphocytes T CD4. Lorsqu'un taux de CD4 est inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>, les formes atypiques sont plus fréquentes et les atteintes extra respiratoires occupent plus de la moitié des cas. L'atteinte ganglionnaire est également fréquente.

Dans les formes pulmonaires, les atteintes intéressent plutôt les lobes moyens et inférieurs, lorsque le nombre de CD4 est supérieur à 300 c/mm<sup>3</sup>, les localisations pulmonaires restent alors classiques, les atteintes extra respiratoires sont moins fréquentes et représentent 10 à 15% des cas. (90)

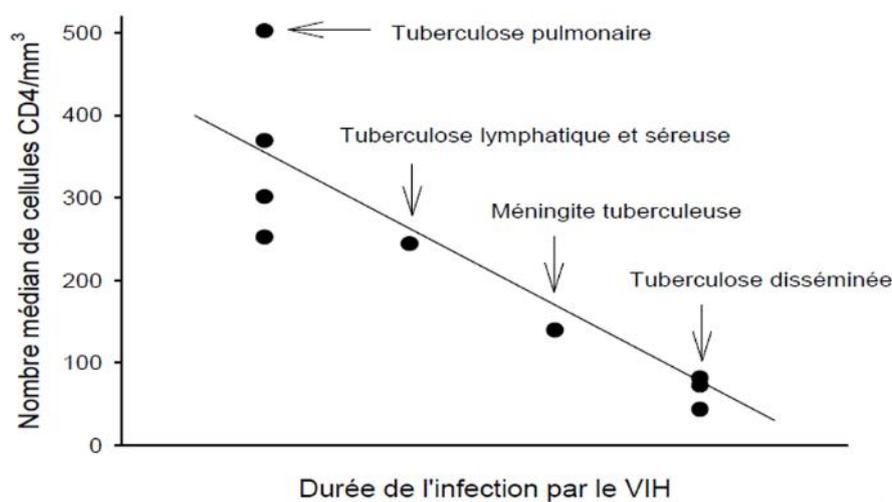
Les atteintes extrapulmonaires, telles que l'épanchement pleural, la méningite tuberculeuse, la lymphadénite et la péricardite, sont beaucoup plus fréquentes chez les PVVIH que chez les personnes non infectées par le VIH, quel que soit le taux de CD4, elles surviennent chez 70% des personnes ayant un taux de CD4  $\leq 100$  c/mm<sup>3</sup> et chez environ 30% des personnes ayant un taux de CD4  $> 300$  c/mm<sup>3</sup>. (79)

L'infection par le VIH est un facteur prédictif de la prévalence de la bactériémie du MT. La relation entre l'infection par le VIH et la bactériémie à MT chez les adultes est bien établie et est probablement modulée par les lymphocytes T, comme le montre la relation inverse avec le nombre de CD4. (91)

A Los Angeles (89), la tuberculose extrapulmonaire a été retrouvée chez 70% des patients ayant 100 cellules CD4/ mm<sup>3</sup> ,50% des patients avec 101 à 200 cellules

CD4 /mm<sup>3</sup>, 44% des patients avec 201 à 300 cellules CD4/mm<sup>3</sup> et 28% des patients avec plus de 300 cellules CD4/mm<sup>3</sup>.

Selon une étude dans les pays d'Afrique sub-saharienne, la tuberculose disséminée et la méningite tuberculeuse ont été retrouvées chez les cas avec un taux de CD4 inférieur à 200c/ mm<sup>3</sup> tandis que la tuberculose pulmonaire a été retrouvée chez les cas avec un taux de CD4 supérieur à 500 c/ mm<sup>3</sup>. (92)



**Figure 53: Relation entre le taux de CD4 et la localisation de la TB (92)**

Selon Kouassi B et al., les adénopathies médiastinales et les pleurésies étaient plus fréquentes chez les sujets avec des cellules CD4 < 200c/mm<sup>3</sup>. (82)

Ceci concorde avec notre série, la tuberculose extrapulmonaire était plus fréquente chez le groupe avec des CD4 < 200 c/mm<sup>3</sup> avec des localisations ganglionnaires et multifocales.

## **6. Diagnostic paraclinique :**

### **6.1– Bilan biologique :**

#### **6.1.1– Syndrome inflammatoire :**

Le syndrome inflammatoire biologique est fréquent mais inconstant au cours de la coinfection TB–VIH, la VS et la CRP sont souvent élevées.

Dans notre série, la CRP était élevée avec une moyenne de 93,85mg/l et la VS élevée aussi à 97,25 mm.

#### **6.1.2– Anomalies de l'hémogramme :**

Les anomalies de l'hémogramme sont variables et dépendent de la sévérité de l'immunodépression et de l'atteinte tuberculeuse. Une anémie, une neutropénie, une thrombopénie peuvent être observées. Une atteinte de toutes les lignées (pancytopénie) peut être aussi observée chez les sujets gravement immunodéprimés.

La plupart des études ont montré que plusieurs facteurs réduisent la production d'érythropoïétine tels que l'infection des cellules progénitrices hématopoïétiques, l'effet du traitement sur l'érythropoïèse et l'activité des folates, les carences nutritionnelles, la malabsorption, l'absence ou l'appauvrissement en fer de la moelle osseuse et la suppression de l'érythropoïèse par les médiateurs inflammatoires comme l'interleukine–6 et le facteur de nécrose tumorale (TNF  $\alpha$ ). Ceci constitue une explication potentielle de l'anémie liée à la tuberculose et au VIH.(93)

Les résultats sont similaires à une étude en Ethiopie (93), 60% des patients coinfectés ont développé une anémie avec un taux moyen d'hémoglobine à 10.8 g/dl,

66% des cas avaient une neutropénie et 20% une lymphopénie. Une étude au Nigeria a montré un taux d'hémoglobine à 11.27g/dl. (94)

En Tanzanie, la moyenne était de 8,7 g/dl chez les femmes et 9,9g/dl chez les hommes (95). Selon une autre étude en Tanzanie (49), la moyenne d'hémoglobine était de 9,97 g/dl chez un groupe de 231 patients coinfectés.

Selon une étude à Abidjan, les anomalies de l'héogramme étaient plus fréquentes chez les cas avec un taux de CD4 bas. Plus le nombre de CD4 est élevé, moins les perturbations de l'héogramme sont observées. (82)

**Tableau 32: Relation entre taux de CD4 et les anomalies du bilan biologique (82)**

Manifestations paracliniques	CD4 < 200		200 < CD4 > 350		CD4 > 350	
	n	%	n	%	n	%
<i>Hémoglobine</i>						
Anémie	123	82	110	73,3	95	63,3
Sans anémie	27	18	40	26,7	55	36,7
<i>Globules blancs</i>						
Leucopénie	55	36,6	25	5,6	14	9,3
Normal	80	53,3	114	76,2	124	82,7
Hyperleucocytose	15	10	11	7,3	12	8
<i>Plaquettes</i>						
Thrombopénie	22	14,7	13	8,7	6	14,6
Plaquette normale	97	21,6	42	9,3	47	10,4
Hyperplaquettose	31	20,6	95	21,1	97	21,6

Les données de notre série rejoignent celles de la littérature, l'anémie était l'atteinte la plus fréquente, avec une moyenne de 10,03g/dl. L'atteinte de deux lignées ou plus était plus fréquente chez le groupe de malades avec un taux de CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 33 : Comparaison de la moyenne d'hémoglobine selon la littérature**

Série	Moyenne d'hémoglobine (g/dl)
Abay F et al. (Ethiopie) (93)	10,8
AmiloG I et al. (Nigeria) (94)	11,27
Saathoff E et al. (Tanzanie) (95)	9,9
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	9,97
Notre série (Meknès)	10,03

**6.1.3- Anomalies du reste du bilan biologique :**

Selon Kouassi B *et al.* (82), les perturbations hépatiques et rénales étaient plus fréquentes chez le groupe de malades avec des  $CD4 < 200$  c/mm<sup>3</sup>. (Tableau 34)

**Tableau 34: Corrélation entre taux de CD4 et les anomalies biologiques**

Manifestations paracliniques	CD4 < 200		200 < CD4 > 350		CD4 > 350	
	n	%	n	%	n	%
<b>Hémoglobine</b>						
Anémie	123	82	110	73,3	95	63,3
Sans anémie	27	18	40	26,7	55	36,7
<b>Globules blancs</b>						
Leucopénie	55	36,6	25	5,6	14	9,3
Normal	80	53,3	114	76,2	124	82,7
Hyperleucocytose	15	10	11	7,3	12	8
<b>Plaquettes</b>						
Thrombopénie	22	14,7	13	8,7	6	14,6
Plaquette normale	97	21,6	42	9,3	47	10,4
Hyperplaquetose	31	20,6	95	21,1	97	21,6
<b>Glycémie</b>						
Hypoglycémie	42	28	44	29,3	50	33,3
Normale	100	66,7	100	66,7	98	65,3
Hyperglycémie	8	5,3	6	4	2	1,3
<b>Transaminases</b>						
TGP normale	129	86	137	91,3	144	96
TGP élevée	21	14	13	8,7	6	4
TGO normale	113	75,3	127	84,7	137	91,3
TGO élevée	37	24,7	23	15,3	13	8,7
<b>Créatinémie</b>						
Normale	131	87,3	140	93,3	143	95,3
Augmentée	19	12,7	10	6,7	7	4,7

En Tanzanie (49), la moyenne de ASAT était de 40,6 U/L et ALAT était de 25,1 U/L, la moyenne des polynucléaire neutrophiles était de 3890/ml.

Dans notre étude, les perturbations du bilan biologique à savoir le bilan lipidique, le bilan hépatique, le bilan d'hémostase, l'ionogramme, la glycémie et le taux de protides sont plus fréquentes chez les cas avec un taux de CD4 inférieur à 200c/mm<sup>3</sup>. Les anomalies biologiques sont moins fréquentes chez les sujets avec un taux de CD4 élevé.

## **6.2– Examen bactériologique :**

### **6.2.1– Prélèvement :**

Les prélèvements doivent se réaliser avant toute antibiothérapie antituberculeuse, pour les prélèvements respiratoires, ils doivent contenir les sécrétions respiratoires profondes et non salivaires. Les expectorations peuvent être spontanés après un effort de toux le matin ou induites par inhalation d'un aérosol de sérum physiologique ou après kinésithérapie.

Le tubage gastrique permet de recueillir les sécrétions bronchiques dégluties au cours de la nuit, il est réalisé chez un sujet alité depuis la veille et à jeun. Lors d'une fibroscopie, on peut réaliser des aspirations bronchiques ou recueillir les liquides de lavages alvéolaires.

Si difficulté à obtenir des expectorations, une inhalation d'un vasoconstricteur (salbutamol, 200 µg) suivie d'une nébulisation d'eau salée (5 ml) et d'oxygène (5 l/min) pendant 15 minutes, une percussion thoracique suivie d'une aspiration douce des sécrétions nasopharyngées sont réalisées.(96)

Les prélèvements sont recueillis de préférence des tubes à centrifuger à vis de 50 ml fermés de manière hermétique pour éviter tout risque de contamination. Les prélèvements extrapulmonaires sont recueillis dans des pots stériles. La conservation des prélèvements se fait à 4 °C en vue d'un examen différé de 72 heures, limitant ainsi la prolifération des bactéries commensales.

Pour les prélèvements extra respiratoires, la nature du prélèvement dépend de la localisation (urines, sang, LCR, liquide d'épanchement, ponction d'abcès, biopsie).  
(96)

– Urines :

Après restriction hydrique la veille du prélèvement, 50 ml des urines du matin sont prélevés dans un pot stérile. En pratique, en l'absence de fortes présomptions de tuberculose rénale, seules les urines présentant une pyurie aseptique (leucocyturie supérieure à 10 000/ml) serontensemencées.

– Sang :

La recherche de mycobactéries dans le sang est pratiquée à partir d'une ponction veineuse, le sang étant recueilli dans un tube contenant un anticoagulant ou dans un flacon des systèmes de lecture automatisée disponibles.

– LCR et liquides d'épanchements (ascites, pleuraux, articulaires) :

Un volume de 3 ml est nécessaire à l'étude cyto-bactériologique de ces prélèvements. Dans les méningites tuberculeuses, la cytologie montrera une leucocytorachie modérée (100/mm<sup>3</sup>) avec une prédominance de lymphocytes. L'étude biochimique menée parallèlement montrera une glycorachie et un taux de chlorure diminué ainsi qu'une protéinorachie légèrement augmentée (< 1 g/l).

Dans les épanchements d'origine tuberculeuse, on trouve un liquide exsudatif avec une teneur en protéides supérieure à 30 g/l, de cellularité à prédominance lymphocytaire.

– Ponction d'abcès :

Le prélèvement à la seringue doit être privilégié et la seringue adressée directement au laboratoire. Les prélèvements à l'écouvillon sont déposés dans un flacon stérile et humidifiés avec quelques gouttes d'eau distillée stérile ou d'eau physiologique stérile.

– Biopsie et pièces opératoires :

Une bonne collaboration (transmission de résultats d'examen direct et de prélèvements) entre les laboratoires d'anatomie pathologique et de bactériologie permet de conforter et de rattraper certains diagnostics.

Le prélèvement effectué stérilement est envoyé dans un flacon stérile contenant un petit volume d'eau stérile. Les prélèvements biopsiques envoyés dans un liquide fixateur sont impropres à l'étude bactériologique. Si le laboratoire est situé à l'extérieur de la structure ayant effectué le prélèvement, celui-ci devra être transporté à 4 °C après avoir été conditionné selon les normes en vigueur. (96)

### **6.2.2- Décontamination et traitement des échantillons :**

La plupart des mycobactéries ont une croissance lente, et certaines ont un temps de génération prolongé (20 à 22 h) par rapport aux autres. La prolifération des cultures par des bactéries et des champignons communs peut se produire dans les échantillons obtenus dans des sites non stériles. La forte teneur en lipides de la paroi cellulaire des mycobactéries les rend plus résistantes aux acides forts et aux alcalins

que les autres bactéries. Cette propriété a été utilisée pour développer des méthodes de décontamination visant à éliminer le microbiote résident tout en préservant la viabilité des mycobactéries. Les échantillons susceptibles de contenir du microbiote, tels que les expectorations, l'urine et les aspirations bronchiques et gastriques, doivent être décontaminés. (97)

### **6.2.3– Examen microscopique direct :**

Les espèces du genre *Mycobacterium* sont difficilement colorées par la coloration de Gram. Le principe des colorations (Ziehl–Neelsen et Auramine) des mycobactéries repose sur la propriété d'acido–alcoolo–résistance. Les frottis sont effectués soit après centrifugation pour les prélèvements non contaminés, soit à partir du culot de décontamination pour les autres prélèvements. (96)

Pour les prélèvements, l'OMS recommandait en 2007 de recueillir deux prélèvements pendant 2 jours successifs au lieu de 3 et depuis 2009, il faut réaliser les deux prélèvements successifs le même jour. L'examen direct au microscope optique conventionnel permet un diagnostic rapide dans les 2 heures. Il est peu coûteux, très sensible pour les formes bacillifères (TPM+) et permet de quantifier les BAAR en croix selon la charge bacillaire (–, +, ++, +++). Cependant l'examen direct reste peu contributif dans les TEP, chez les enfants (difficulté de recueillir les prélèvements) et les patients coinfectés par le VIH. La sensibilité est de 70 % mais sa spécificité est très faible. Les patients à frottis positif sont jusqu'à 10 fois plus contagieux que les patients à frottis négatif. (98,99)

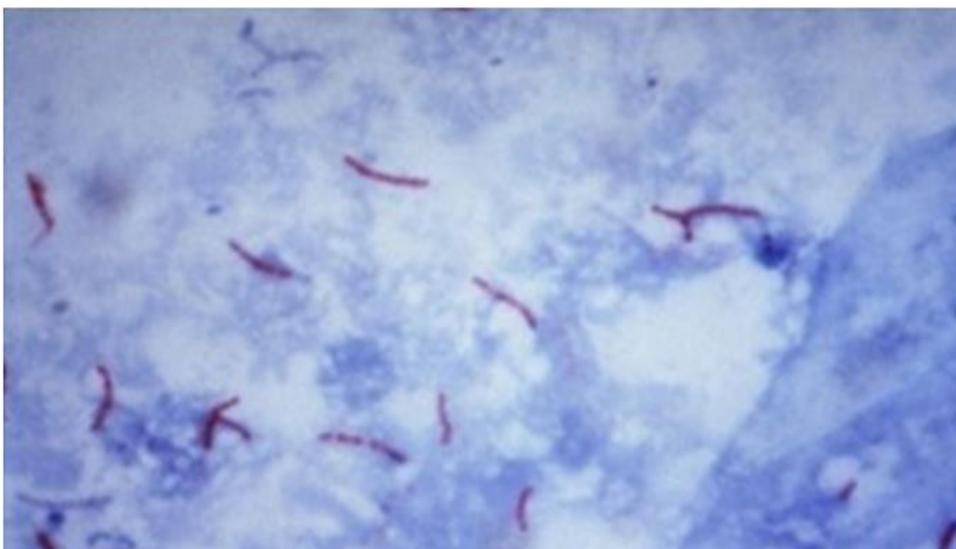
Cette méthode serait moins sensible chez les patients tuberculeux séropositifs pour le VIH que chez les patients séronégatifs. (100)

– Coloration de Ziehl–Neelsen :

Le frottis est coloré par une solution alcoolique saturée de fuchsine basique phéniquée pendant 10 minutes. Après décoloration avec un mélange acide–alcool (acide sulfurique à 25 % dans l'alcool à 90°), la lame est rincée à l'eau distillée stérile puis contre–colorée 3 minutes par une solution aqueuse de bleu de méthylène à 3 %. Les frottis sont ensuite rincés à l'eau distillée puis séchés à l'étuve. Une technique à chaud plus longue peut aussi être réalisée.

L'observation est effectuée à l'objectif  $\times 100$  à l'immersion avec de l'huile minérale. Les mycobactéries colorées par la fuchsine phéniquée apparaissent en rouge vif sur le fond bleu de la préparation (débris cellulaires, mucus, bactéries commensales).

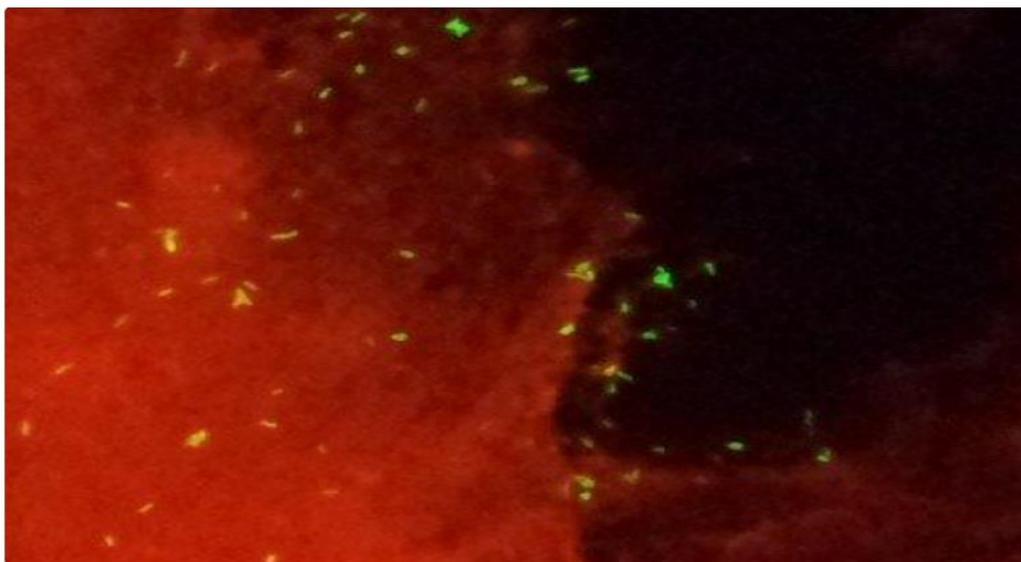
Le *Mycobacterium tuberculosis* apparaît sous forme de bacille long, parfois d'aspect granuleux se regroupant en torsades, ou en cordes si le frottis est réalisé à partir d'un milieu liquide. (98)



**Figure 54: MT au microscope optique sous forme de bâtonnets rouges (98)**

– Coloration à l’Auramine :

Le principe de cette coloration est le même que pour la coloration de Ziehl–Neelsen : coloration des bacilles par une solution d'auramine O phéniquée à froid pendant 15 minutes. Après rinçage avec de l'eau distillée, une décoloration pendant 5 minutes par le mélange acide–alcool (acide chlorhydrique éthanol) est réalisée. Une contre–coloration avec une solution de rouge de thiazine est effectuée après un nouveau rinçage à l'eau distillée. Les lames séchées recouvertes d'une lamelle en verre sont observées à l'aide d'un microscope muni d'un dispositif à fluorescence à l'objectif  $\times 25$ . Les mycobactéries apparaissent comme des bacilles fluorescents jaune–vert sur fond rouge. (98)



**Figure 55: Coloration à l’auramine (101)**

En fonction des résultats on distingue deux formes :

– Tuberculose pulmonaire à frottis positif (TPM+) : deux frottis de crachats ou plus montrant des BAAR, ou bien un frottis de crachat positif pour les BAAR plus une anomalie radiographique compatible avec une TB pulmonaire active.

– Tuberculose pulmonaire à frottis négatif (TPM–) : au moins 2 séries de frottis de crachats négatifs pour les BAAR ou une anomalie radiographique compatible avec une TB pulmonaire active ou absence de réponse à un traitement par des antibiotiques à large spectre, et la décision par le clinicien de prescrire au patient un traitement antituberculeux complet.

L'examen d'expectorations, après la coloration de Ziehl–Neelsen, bien que considéré comme une technique de référence parmi les examens directs, est moins sensible que la culture d'une part et d'autre part, la positivité de la bacilloscopie est moins fréquente chez les sujets infectés par le VIH avec un taux de CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>. (52)

Selon une étude rétrospective réalisée au département de microbiologie au Pakistan, il a été observé que la sensibilité et la spécificité du frottis pour les patients séronégatifs étaient de 64,7 % et 100 %, alors qu'elles étaient nettement inférieures pour les patients coinfectés par le VIH et la tuberculose, avec respectivement 23,5 % et 100 %. (102)

Au Brésil (62), chez 45,8 % des sujets coinfectés, l'examen direct était positif. Il était négatif chez 34,5 % de cas.

En Vietnam (61) et en Tanzanie (49), 96% et 67% des cas respectivement avaient un examen direct positif.

Dans une étude au service des maladies infectieuses à Casablanca (52), l'examen direct était négatif chez 73,5% des patients coinfectés par le VIH, 26,2% des tuberculeux (toute forme confondue) étaient une limite de l'examen direct.

Dans notre étude, la recherche de BAAR par examen direct s'est révélée positive chez 34,7% des cas et négative chez 17,3% des cas. Tous les cas chez qui l'examen direct était négatif avaient un taux de CD4 inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 35 : Comparaison des résultats de l'examen direct selon la littérature**

Série	Examen direct positif	Examen direct négatif
Saeed M et al. (Pakistan) (102)	3,7%	96,2%
Saita NM et al. (Brésil) (62)	45,8%	34,5%
Mai TQ et al. (Vietnam) (61)	96%	4%
Mugusi SF et al. (Tanzanie) (49)	67%	33%
Kettani AE et al. (Casablanca) (52)	26,5%	73,5%
Notre série (Meknès)	34,7%	17,3%

#### 6.2.4- Culture :

La culture est beaucoup plus sensible que l'examen microscopique ; la moitié des cas de tuberculoses pulmonaires et une proportion plus importante encore des cas extrapulmonaires sont négatifs à l'examen microscopique et ne sont donc diagnostiqués que par culture. Elle permet d'identifier les mycobactéries isolées et de réaliser un antibiogramme avec étude de résistance. (103)

En raison de la croissance lente des mycobactéries, il est souvent indispensable d'attendre plusieurs semaines, pour obtenir le résultat. Sur milieu solide de Lownstein–Jensen, à base de sels minéraux, de fécule de pomme de terre, de glycérine, de vert malachite (antiseptique) et d'œuf (albumine). Les colonies sont

détectées en moyenne en trois à quatre semaines, en deux si le prélèvement est très riche en bacilles mais parfois en six ou plus si le prélèvement est paucibacillaire. (96,103)

Les milieux sont présentés sous forme de tubes fermés à vis ou par du coton et obturés par une capsule de plastique. (96)



**Figure 56: Culture positive du MT en milieu de Lownstein–Jensen (104)**

Les cultures en milieu liquide se sont développées ces dernières années et ont permis de raccourcir les délais diagnostiques en moyenne à 10 jours quand la microscopie est positive et à 14 jours quand elle est négative. (105)

Parmi ces systèmes, on peut citer le BACT/Alert automatisé et la méthode Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT). Associée à une étape préalable de décontamination–fluidification pour les prélèvements provenant de cavités ouvertes. Le seuil de détection est de 10 à 10<sup>2</sup> bacilles/ml d'échantillon biologique. Le délai de culture est fonction de la charge bactérienne et peut être corrélé aux résultats de

l'examen direct. Les cultures en milieu solide se positivent en 2 à 6 semaines. La méthode la plus performante associe culture en milieu solide et liquide. (106)

Au Pakistan (102), la culture en milieu de Lownstein–Jensen est revenue positive chez 35,9% les sujets VIH– contre 15,7% seulement chez les sujets coinfectés par le VIH et la tuberculose.

Au Portugal (71), le dépistage positif de la tuberculose par culture microbiologique était moins fréquent chez les patients VIH+ (85 % contre 92%) sans différence significative par rapport au type d'échantillon microbiologique. Au Brésil (62), la culture était positive chez 60,4 % des cas et négative chez 16,3 % de cas.

Dans notre étude, la culture n'a été réalisée que chez 1 cas et elle s'est révélée négative.

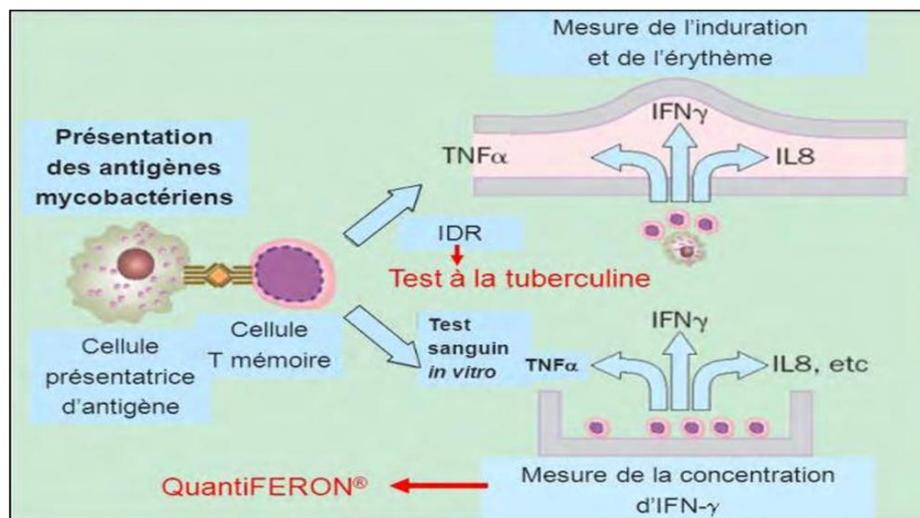
**Tableau 36 : Comparaison du pourcentage de culture positive selon le statut sérologique**

Série	Pourcentage de culture positive	
	VIH +	VIH –
Saeed M et al. Pakistan (102)	15,7%	35,9%
Rego de Figueiredo I, Portugal (71)	85%	92%
Saita NM et al. Brésil (62)	60,4%	16,3%
Notre série (Meknès)	4,3%	–

### 6.2.5- Techniques immunologiques :

L'objectif des techniques immunologiques est de déterminer si l'individu a été infecté par le MT en mettant en évidence l'existence de réponse des lymphocytes T mémoires après exposition à l'antigène de tuberculose.

La réponse des lymphocytes T peut se faire de 2 manières : une stimulation dite *in vivo* présentée par l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et une stimulation dite *in vitro* présentée par l'IGRA (test de libération d'interféron gamma). (107)



**Figure 57: Techniques immunologiques de diagnostic de tuberculose (108)**

L'IDR est réalisée par une injection intradermique et exsanguée à la face antérieure de l'avant-bras d'un volume exact de 0,1 ml de la solution liquide de tuberculine. La réalisation de l'injection fait apparaître immédiatement une papule par soulèvement du derme prenant un aspect de peau d'orange, témoin d'une bonne réalisation technique. La tuberculine provoque localement la libération de plusieurs lymphokines qui, dans les 24 à 72 heures suivantes, donnent une infiltration localisée de la peau, provoquée par l'œdème et l'accumulation de lymphocytes sensibilisés. (109)

L'IGRA le principe de base de cette méthode consiste à mesurer la quantité de l'interféron gamma synthétisé par les cellules T circulantes après stimulation par des antigènes spécifiques des souches pathogènes du complexe MT. Cela après la réalisation d'un prélèvement sanguin. (110)

Devant un résultat de test IGRA positif chez un patient séropositifs pour le VIH, il faut rechercher une tuberculose maladie puis proposer de manière systématique, en l'absence de TM, un traitement prophylactique. (111)

Devant un résultat de test IGRA négatif chez un patient coinfecté il faut voir le taux de CD4 : si CD4 sont plus de 150c/mm<sup>3</sup> : pas d'infection tuberculeuse latente et si les CD4 sont inférieur à 150/mm<sup>3</sup>, il faut faire un second test IGRA différent du premier et/ou une IDR et éventuellement refaire les tests après mise sous traitement antirétroviral. (111)

A Toulouse (70), l'IDR était positive chez 9 cas soit 19,6% et chez 27 cas soit 64,3 % respectivement chez les patients infectés et non infectés par le VIH. Sur les 9 patients avec une IDR positive, 8 avaient un nombre de CD4 supérieur à 200c/mm<sup>3</sup>.

Dans une étude menée à Paris (112), l'IDR à la tuberculine était positive chez 63 % des patients VIH- et chez 15 % des patients VIH+.

Dans notre série, l'IDR à la tuberculine n'est réalisée que chez 2 cas et est revenue positive.

### **6.2.6– Biologie moléculaire :**

- Technique d’amplification génique, la polymérase chain réaction (PCR) :

Cette technique repose sur la détection des acides nucléiques (ADN ou ARN). Elle permet d’affranchir l’étape de culture et donc raccourcir des délais de diagnostic de la tuberculose. Ces tests se sont avérés performants sur des prélèvements avec BAAR à l’examen microscopique et ont permis dans ces cas de confirmer que ces BAAR appartenaient bien au complexe MT et non pas à une espèce de mycobactérie non tuberculeuse. (113)

- GeneXpert (MTB/RIF) :

Les techniques de biologie moléculaire approuvées par l’OMS (MTB/RIF) permettent de surmonter les limites de la microscopie, en particulier pour les patients séropositifs. (99)

Développé initialement pour le diagnostic de la tuberculose à bacilles multirésistants, le test Xpert® MTB/RIF a montré son utilité dans le diagnostic de la tuberculose chez les sujets infectés par le VIH chez lesquels des formes cliniques pauci symptomatiques ou des formes disséminées sont fréquentes. Elle réduit la prévalence des excavations pulmonaires et augmente les formes à microscopie négative. De ce fait, l’infection par le VIH induit un sous–diagnostic de la tuberculose. (114)

Le test GeneXpert MTB/RIF a un intérêt aussi dans le diagnostic de la tuberculose extrapulmonaire qui reste difficile à établir car le nombre de bactéries dans les échantillons extrapulmonaires est souvent inférieur à celui des échantillons pulmonaires. En outre, le prélèvement extrapulmonaire nécessite souvent des

procédures invasives et il n'est pas facile d'obtenir des échantillons supplémentaires. Récemment, l'attention s'est portée sur les nouvelles technologies de diagnostic par amplification de l'acide nucléique, en raison de leur rapidité, de leur sensibilité et de leur spécificité. (115)



**Figure 58 : Dispositif du GeneXpert (116)**

Dans une étude réalisée en Afrique du Nord, cette technique a été plus performante que la microscopie à frottis. Elle a permis d'établir un diagnostic positif chez une grande proportion de patients dont le frottis était négatif. Elle a détecté de nombreux cas de tuberculose oubliés par la culture et a exclu avec précision la tuberculose résistante à la rifampicine. Elle présente une sensibilité de 55% des cas de tuberculose pulmonaire à microscopie négative. Mais sa sensibilité n'a pas varié significativement selon le statut VIH et le taux de lymphocytes CD4. (117)

Selon une étude multicentrique menée sur la performance du GeneXpert sur la détection de la résistance à la rifampicine et chez les patients coinfectés par le VIH. La sensibilité du test était de 93,9%, chez les patients séropositifs atteints de

tuberculose pulmonaire contre 98,4 % chez les patients séronégatifs.(118) En Vietnam (61), la sensibilité du GeneXpert était de 92,6%.

Une étude transversale en Ethiopie menée sur des patients coinfectés attendant un stade clinique de VIH a montré que le taux de détection du GeneXpert était presque deux fois supérieur à celui de l'examen microscopique des frottis. En outre, il a permis de détecter un tiers supplémentaire de cas de tuberculose à frottis négatifs. Le GeneXpert a multiplié par deux le taux de détection des cas par rapport à l'examen microscopique des frottis et par trois le taux de détection des cas de tuberculose négatifs pour les frottis d'expectoration. (119)

Selon une étude rétrospective descriptive menée au Pakistan sur l'efficacité du GeneXpert dans le diagnostic de la TB associée au VIH. Il a été démontré que sa sensibilité et sa spécificité était de 76,4 % et 100 % chez les patients coinfectés, tandis que chez les cas séronégatifs, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 95,6 % et 100 %. (102)

**Tableau 37 : Comparaison de la sensibilité du GeneXpert selon le statut sérologique**

Série	Sensibilité du GeneXpert	
	VIH+	VIH -
Boehme CC et al. (118)	93,9%	98,4%
Saeed M et al. Pakistan (102)	76,4%	95 ,6%
Mai TQ et al. Vietnam (61)	92,6%	-

Lors d'une étude au Congo, voulant évaluer les performances du GeneXpert MTB/RIF vis à vis de la microscopie classique de Ziehl–Neelsen. Parmi 50 patients séropositifs pour le VIH, la positivité avec le GeneXpert était de 52.0%, plus élevée que

la microscopie classique qui était de 24.0%. L'étude a confirmé une validité significativement plus élevée du GeneXpert que de la coloration de Ziehl–Neelsen dans le diagnostic de la tuberculose surtout chez les personnes à sérologie positive au VIH. (120)

Dans notre étude, le GeneXpert est revenu positif chez 7 cas soit 30,4% (2 cas avaient une microscopie négative) et négatif chez 3 cas soit 13%. Aucun cas de résistance n'a été détecté.

## **6.3– Examens radiologiques :**

### **6.3.1– Radiographie thoracique :**

La radiographie thoracique joue un rôle essentiel dans le diagnostic de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH qu'ils présentent ou non des symptômes respiratoires. (120)

Les anomalies radiographiques sont polymorphes et aspécifiques. La prédominance des lésions pulmonaires bilatérales, extensives et miliaires traduit la gravité de la maladie tuberculeuse chez un sujet séropositif. (121)

L'aspect classique de la caverne au sommet est peu fréquent, parfois la radiographie pulmonaire est normale malgré la présence des bacilles de Koch dans les crachats. Le degré d'immunodépression est un facteur déterminant de l'aspect radiographique.

Selon une étude multicentrique de Nachega J et *al.* sur les aspects cliniques de la tuberculose chez les patients infectés par le VIH, l'atteinte pulmonaire était typique avec une prédominance opacités cavitaires lobaires supérieures chez les cas ayant des lymphocytes  $CD4 > 200 \text{ c/mm}^3$ . En revanche, chez les cas avec des  $CD4 < 200 \text{ c/mm}^3$ ,

on observe des formes atypiques : infiltrats des lobes moyens ou inférieurs, lymphadénopathie hilare ou médiastinale mais aussi les formes miliaires. Des radiographies thoraciques normales accompagnées de symptômes pulmonaires et d'une culture positive des expectorations ne sont pas exceptionnelles, en particulier en cas d'immunodépression avancée. Les épanchements pleuraux surviennent quel que soit le nombre de CD4.(122)

Ceci concorde avec une étude de Havlir D *et al.*, chez les patients coinfectés dont le nombre de cellules CD4 est supérieur ou égal à  $200 \text{ c/mm}^3$ , la radiographie thoracique révèle des infiltrats et des opacités cavitaires lobaires supérieures. Chez les patients coinfectés dont le nombre de cellules CD4 est inférieur à  $200 \text{ c/mm}^3$ , l'adénopathie médiastinale est fréquente. Environ 5% des patients infectés par le VIH atteints de tuberculose pulmonaire ont des radiographies thoraciques normales bien que les résultats de l'examen microscopique direct étaient positifs. (123)

Selon une étude en Afrique subsaharienne, les caractéristiques de la tuberculose primitive au stade de la primo–infection par le VIH ressemblent à celles observées chez les séronégatifs. La radiographie pulmonaire révèle une destruction extensible des poumons, une cavitation et une atteinte des lobes supérieurs ; la recherche des BAAR dans les expectorations est positive. (124)

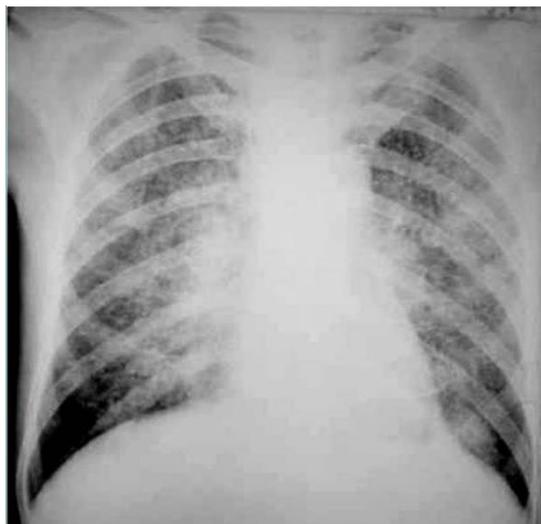
Selon une étude en Amérique du Nord sur 23 patients séropositifs, uniquement 26% de cas présentaient un aspect typique de cavitation dans le lobe supérieur. Dix–huit d'entre eux avaient un taux de  $\text{CD4} < 200 \text{ c/mm}^3$  et 4 avaient un taux de  $\text{CD4} > 200 \text{ c/mm}^3$ . Seuls 11% des cas avec des  $\text{CD4} < 200 \text{ c/mm}^3$  présentaient des radiographies

du thorax compatibles avec une tuberculose primitive, alors que les 4 patients dont les CD4 étaient  $>200\text{c}/\text{mm}^3$  présentaient des radiographies du thorax typique. (125)

Lors d'une étude au centre hospitalier universitaire (CHU) d'Abidjan, l'opacité excavée prédomine chez les patients présentant un taux de CD4 supérieur à  $350/\text{mm}^3$ . Les radiographies normales étaient les plus fréquentes chez les patients présentant un taux de CD4 inférieur à  $200/\text{mm}^3$  avec une différence significative. Les lésions associées (ADP médiastinale et pleurésie) étaient d'autant plus fréquentes que le malade était davantage immunodéprimé. (82)

Selon une étude réalisée à Dakar, les images radiologiques chez les patients coinfectés étaient polymorphes et aspécifiques, la radiographie pulmonaire était normale dans 28,4% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par la défaillance du système immunitaire qui devient incapable de déclencher la réaction inflammatoire génératrice du granulome responsable de la nécrose tissulaire. Les infiltrats et les miliaires étaient les lésions parenchymateuses les plus observées avec respectivement 16,1% et 13,7%. Ces résultats s'expliqueraient par l'immunodépression qui est un facteur favorisant la dissémination rapide du Bacille de Koch. Les cavernes étaient retrouvées dans seulement 0,8% des cas. Ce fait serait dû à l'altération de l'immunité à médiation cellulaire qui a pour conséquence une perturbation des mécanismes de formation des cavernes. (126)

Dans notre étude, les anomalies radiologiques étaient présentes chez 15 cas chez lesquels le taux de CD4 est inférieur à  $200\text{ c}/\text{mm}^3$ , elles sont prédominées par le syndrome interstitiel à raison de 17,3% alors qu'elles sont présentes que chez 5 cas avec un taux de CD4 supérieur à  $200\text{ c}/\text{mm}^3$ .



**Figure 59 : Miliaire tuberculeuse chez un patient VIH+ avec ADP hilaires (127)**

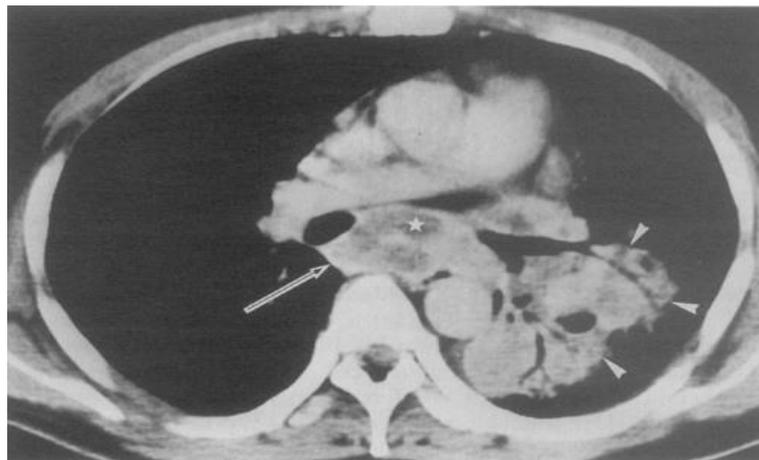


**Figure 60 : Image de caverne et infiltrats chez un patient VIH+ (CD4 à 363 c/mm<sup>3</sup>) (121)**

### **6.3.2- Scanner thoracique :**

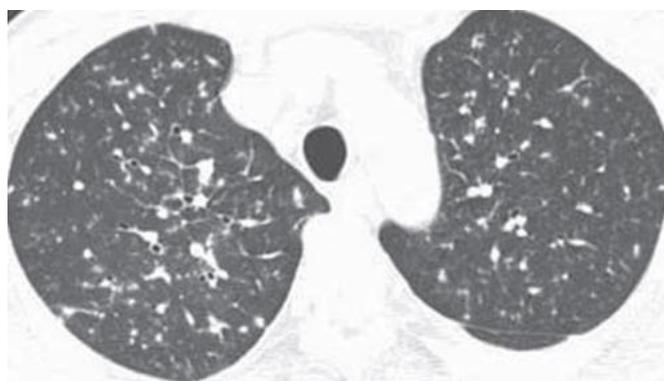
La radiographie thoracique est souvent suffisante pour le diagnostic de tuberculose pulmonaire, le scanner thoracique étant réservé aux images difficilement interprétables sur les clichés standards (par exemple : miliaire tuberculeuse). (83)

Les manifestations radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez les patients atteints du SIDA dépendent du degré d'atteinte de l'immunité cellulaire. Au stade de primo infection, les résultats radiologiques sont généralement compatibles avec une réactivation tuberculeuse. En revanche, lorsque le nombre de lymphocytes T CD4 diminue, l'apparence est plus compatible avec une primo-infection. (128)



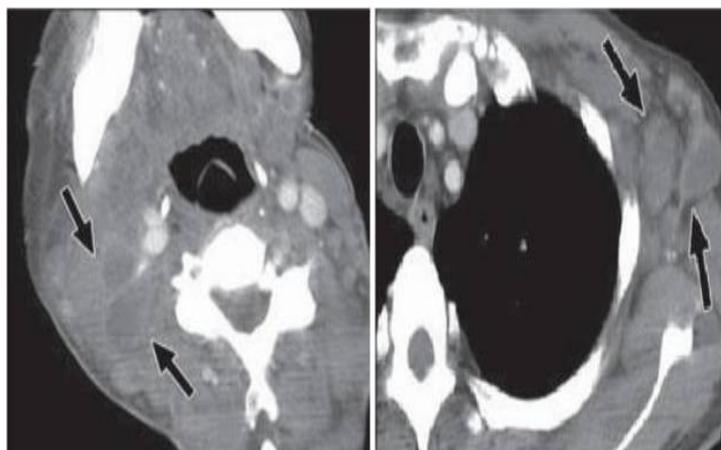
**Figure 61: TDM thoracique chez un homme de 35 ans coinfecté (CD4 < 40c/mm<sup>3</sup>)**  
**(128)**

On note la consolidation dense de l'espace aérien du lobe inférieur gauche (têtes de flèches) et la lymphadénopathie sous-carénale (rangée d'arcs), contenant des zones de nécrose de caséification centrale (astérisque).(128)



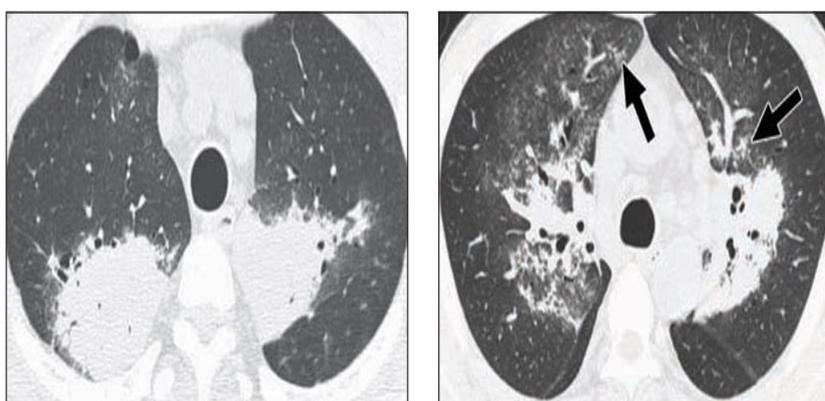
**Figure 62 : TDM thoracique en coupe axiale, fenêtre parenchymateuse chez un homme de 42 ans coinfecté (CD4 < 64 c/mm<sup>3</sup>) (129)**

On objective des petits nodules de distribution aléatoire, associés à un épaissement des septaux interlobulaires. (129)



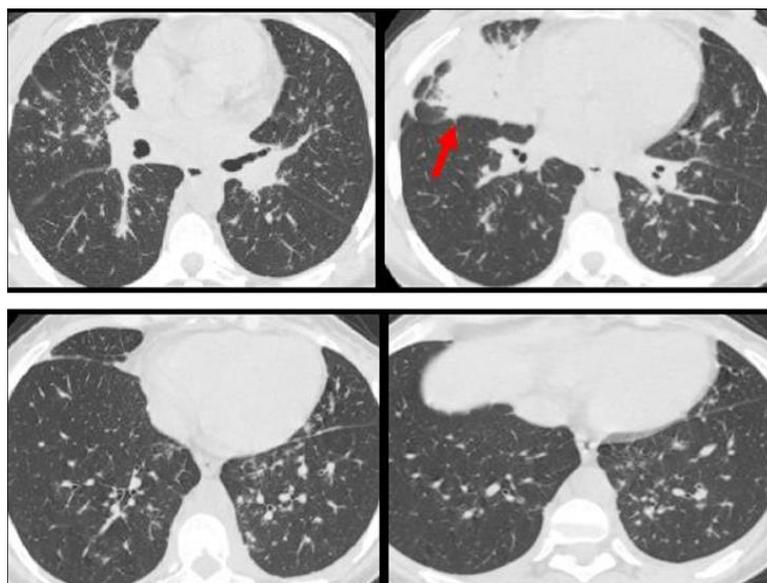
**Figure 63: TDM thoracique fenêtre médiastinale chez le même malade (129)**

On objective des ganglions lymphatiques hypertrophiés (flèches), une nécrose centrale et un rehaussement des bords périphériques dans le cou droit et l'aisselle gauche. (129)



**Figure 64: TDM thoracique fenêtre parenchymateuse chez un patient de 51 ans atteint de VIH (CD4 à 4 c/mm<sup>3</sup>) et de TP (129)**

On note une consolidation massive de l'espace aérien avec des bronchogrammes aériens, de petits nodules centro-lobulaires et une opacité en verre dépoli dans les deux lobes supérieurs.(129)



**Figure 65 : TDM thoracique, coupes axiales, fenêtre parenchymateuse, chez une patiente coinfectée, montrant un foyer alvéolaire du lobe moyen systématisé (flèche) avec multiples lésions nodulaires diffuses. (129)**

### **6.3.3– Autres modalités :**

Selon les symptômes, la localisation de la tuberculose et la disponibilité, d'autres modalités d'imagerie peuvent être utiles pour poser le diagnostic. L'imagerie extra-thoracique est le plus souvent indispensable au diagnostic des TEP, en particulier, l'échographie abdominale. (83)

La tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique ont aussi leur place dans l'imagerie du système nerveux central et pour la lymphadénopathie, où l'hypodensité centrale due à la nécrose caséuse est souvent révélée. (122)

### **6.4– Examen histologique :**

Tous les cliniciens connaissent le caractère non spécifique du granulome tuberculoïde et giganto-cellulaire qui peut s'observer dans des syndromes aussi divers que le corps étranger, la sarcoïdose, les connectivites et la tuberculose. La

spécificité du granulome épithélioïde de la tuberculose est l'association d'une réaction épithélio–gigantocellulaire et de nécrose caséuse. Aucune autre affection que la tuberculose ne donne une telle image à l'examen histologique. (130)

L'examen anatomopathologique est donc un bon moyen de faire le diagnostic indirect de la tuberculose à condition que l'anatomopathologiste soit prudent et rigoureux. Ce diagnostic est confirmé lorsqu'il y a présence de bacilles acido–alcoolo–résistants visibles sur les coupes histologiques.

L'aspect histologique diffère selon le taux des lymphocytes TCD4 : lésions granulomateuses et caséuses peu ou pas de BAAR lorsque le déficit est peu avancé, présence de nombreux BAAR et d'une faible réaction cellulaire en cas de déficit immunitaire profond. La littérature rapporte que l'examen anatomopathologique met en évidence les granulomes épithélioïdes et gigantocellulaires avec nécrose caséuse dans 10 à 40 %. (131)

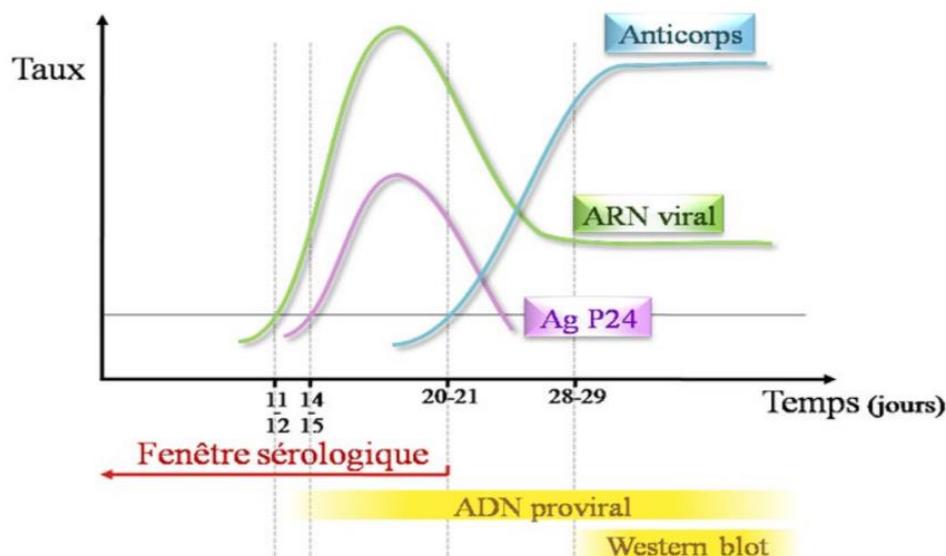
La tuberculose provoque une réaction tissulaire caractéristique chez les personnes immunocompétentes. Un spectre de changements dans les lésions tuberculeuses ait été décrit chez les personnes séropositives. L'aspect des lésions histologiques de la TB extrapulmonaire varie en fonction du stade d'immunodépression. De ce fait, plus le déficit immunitaire est avancé, plus la formation de granulomes tuberculeux est rare. (132)

## 7. Bilan immuno-virologique :

La sérologie VIH doit être demandée devant toute tuberculose quel que soit sa localisation. (76)

Bien que le VIH puisse compliquer le diagnostic de la tuberculose, il n'y a pas de preuve d'association entre le VIH et la détection des anticorps IgG ou IgM. (124)

Le diagnostic d'infection à VIH est retenu devant un test de dépistage positif par la méthode du dosage d'immuno-absorption enzymatique : enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) et une confirmation par Western Blot. Le bilan immuno-virologique standard du suivi des patients infectés par le VIH/Sida comprend un typage des lymphocytes T CD4 et une quantification de l'ARN viral au niveau du plasma (charge virale plasmatique). (51)



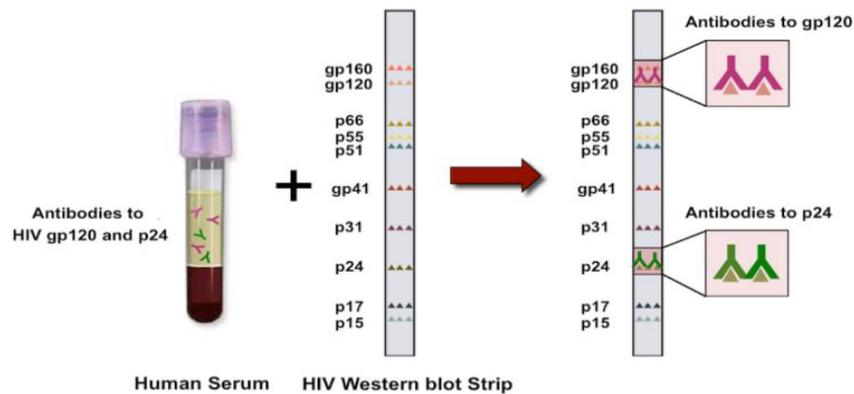
**Figure 66: Cinétique d'apparition des marqueurs biologiques du VIH (133)**

Plusieurs tests de différents formats, conceptions d'antigènes basés sur l'amplification de détection de signal ont été établis et évalués sur le terrain pour apprécier leur précision de test, la couverture des souches virales ainsi que son adéquation au terrain. (131)

L'actuel test de dépistage combiné (4e génération) analyse l'anticorps dirigé contre le VIH et l'antigène du VIH (antigène p24).

Les résultats du dosage des anticorps sont négatifs au cours des premières semaines suivant l'infection (fenêtre sérologique). Toutefois, les résultats du dosage de l'antigène p24 peuvent être positifs 2 semaines après l'infection initiale. Les tests combinés peuvent être réalisés rapidement par un laboratoire. Si les résultats sont positifs, un test pour distinguer le VIH-1 du VIH-2 et un test pour détecter la quantité d'ARN du VIH dans le sang (charge virale) seront réalisés. (134)

Le test de dépistage combiné est plus rapide et moins complexe que les anciens tests de dépistage, qui utilisent le dosage d'immuno-absorption enzymatique (ELISA), pour détecter les anticorps dirigés contre le VIH, puis confirment les résultats positifs avec un test spécifique plus précis tel que le test Western Blot. Le Western Blot est onéreux, car il nécessite l'intervention de techniciens formés et il faut plusieurs jours à plusieurs semaines pour obtenir les résultats. La plupart des établissements utilisent désormais un test spécial appelé test de différenciation VIH-1 /VIH-2 pour confirmer un résultat de test positif initial. (134)



**Figure 67 : Technique du Western Blot (135)**

Si une infection par le VIH est suspectée (par exemple, dans les premières semaines suivant l'infection) malgré un test de dépistage négatif, il est possible de mesurer l'ARN du VIH dans le plasma. Les tests d'amplification des acides nucléiques utilisés sont très sensibles et spécifiques. Les dosages de l'ARN du VIH requièrent des techniques de pointe telles que la PCR par transcription inverse (RT-PCR), qui est très sensible à de faibles niveaux d'ARN VIH. La détection de l'antigène p24 du VIH par ELISA est moins sensible et moins spécifique que la détection directe de l'ARN du VIH dans le sang. (134)

La tuberculose peut se développer à n'importe quel stade de l'infection par le VIH. L'immunosuppression augmente son incidence. Par conséquent, le degré d'immunosuppression est un indicateur de diagnostic important, le critère principal étant le nombre de CD4. (81)

### **7.1 – Taux de CD4 :**

Des études ont mis en évidence le fait que le nombre de cellules CD4 est plus faible chez les patients coinfectés que chez les patients infectés par le VIH seul, ce qui entraîne une immunosuppression plus importante.

En Iran (69), les résultats ont montré que la coinfection par le VIH et la tuberculose était plus fréquente chez les personnes dont le nombre de CD4 était inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>. Plus le nombre de cellules CD4 est faible, plus le système immunitaire est affaibli, ce qui constitue un bon indicateur pour surveiller le degré d'immunosuppression. Les patients séropositifs dont le nombre de cellules CD4 est faible courent un risque plus élevé de contracter des infections opportunistes.

Selon une étude descriptive–analytique transversale visant à identifier les facteurs contribuant à la coinfection tuberculeuse chez les PVVIH à Papouasie en Indonésie, les PVVIH dont le nombre de CD4 est inférieur à 350 cellules/mm<sup>3</sup> ont un risque 17,8 fois plus élevé de coinfection TB–VIH. (136)

Selon une étude en Afrique de Sud sur le rôle de la réplication du VIH en tant que facteur de risque d'apparition de la tuberculose après le début de la thérapie antirétrovirale, les patients qui ont développé une tuberculose avaient une moyenne de cellules CD4 plus faible au départ par rapport à ceux qui n'ont pas développé la TB (117 c/mm<sup>3</sup> contre 161 c/mm<sup>3</sup>). La moyenne de cellules CD4 était de 156 c/mm<sup>3</sup>. (137)

En Ethiopie (138), le taux moyen des CD4 des participants à l'étude était de 325 cellules/mm<sup>3</sup>. Au Népal (57), la prévalence de la tuberculose était comparativement élevée chez les PVVIH dont le nombre de cellules CD4 était inférieur à 200 c/mm<sup>3</sup>. Au Vietnam (61), la moyenne de cellules CD4 était de 78,5 c/mm<sup>3</sup>. En Tanzanie (49), la moyenne était de 94,5 c/mm<sup>3</sup>.

Dans notre série, la moyenne de CD4 était de 127,5 c/mm<sup>3</sup>.

**Tableau 38 : Comparaison de la moyenne des cellules CD4 selon la littérature**

Série	Moyenne de cellules CD4 (c/mm <sup>3</sup> )
Fenner L et al. Afrique de Sud (137)	156
Ayana GM et al. Ethiopie (138)	325
Mai TQ et al. Vietnam (61)	78,5
Mugusi SF et al. Tanzanie (49)	94,5
Notre série (Meknès)	127,5

## 7.2– Charge virale :

Selon l'étude de Widiyanti M *et al.*, sur les cellules CD4<sup>+</sup> et la charge virale et leur rôle dans la coinfection tuberculeuse chez les PVVIH. Il a été démontré que les personnes dont la charge virale est supérieure à 10 000 copies/ml ont 12,1 fois plus de chances d'être coinfectées par la tuberculose et le VIH que celles dont la charge virale est inférieure à 10 000 copies/ml.(136)

Dans une étude de cohorte observationnelle d'adultes séropositifs, la charge virale de VIH a été comparée entre des personnes ayant connu un épisode de tuberculose au cours du suivi et des sujets témoins. Elle était plus élevée dans le groupe ayant un épisode de TB que dans le groupe témoin non tuberculeux (4,73 log<sub>10</sub> copies/ml contre 4,24 log<sub>10</sub> copies/ml). (139)

En Afrique de Sud, les patients qui ont développé une tuberculose avaient des charges virales médianes de VIH plus élevées (111 000 copies/ml) contre ceux qui n'ont pas développé la tuberculose (50 000 copies/ml) et avaient des stades plus avancés de la maladie. La moyenne était de 58 000 copies/ml. (137)

Une étude rétrospective menée auprès de 471 patients séropositifs en Éthiopie a montré une association significative entre l'incidence de la tuberculose et l'évolution de la charge virale chez les adultes atteints du VIH/SIDA. Une augmentation d'une unité ( $\log_{10}/\text{ml}$ ) de la charge virale, augmente l'incidence de la tuberculose de 67% (138). En Tanzanie (49), la moyenne était de 5,8  $\log_{10}$  copies/ml.

Dans notre étude, la moyenne était de 6,3  $\log_{10}$  copies/ml.

**Tableau 39 : Comparaison de la moyenne de la charge virale selon la littérature**

Série	Charge virale moyenne (copies/ml)
Day JH et al. (139)	4,37 $\log_{10}$
Fenner L et al. Afrique de Sud (137)	5,04 $\log_{10}$
Mugusi SF et al. Tanzanie (49)	5,8 $\log_{10}$
Notre série (Meknès)	6,3 $\log_{10}$

## **8. Modalités thérapeutiques :**

### **8.1 – Les antibacillaires :**

La prise en charge de la tuberculose non résistante repose sur un traitement standard de minimum six mois associant plusieurs antituberculeux. L'objectif est d'améliorer l'observance et de bénéficier de l'action complémentaire des antituberculeux sur les différentes populations bacillaires, ce qui permet d'obtenir la guérison complète, d'éviter les rechutes et la survenue de résistance. (140)

#### **8.1.1– Le régime thérapeutique :**

Le traitement de la tuberculose du patient infecté par le VIH n'est pas à priori différent du traitement d'une personne séronégative et repose sur un traitement

combiné : deux mois de quadrithérapie intensive associant Rifampicine, Isoniazide (INH), Ethambutol et Pyrazinamide (PZA) et quatre mois de bithérapie de consolidation associant rifampicine et isoniazide pour une durée totale de six mois. En cas d'atteinte du système nerveux central, comme chez le sujet immunocompétent, la prolongation du traitement à douze mois est conseillée. (8)

Pour faciliter la prise des médicaments et améliorer l'observance au traitement, il existe plusieurs associations d'antibacillaires à doses fixes (ADF), qui permettent d'avoir en une seule prise plusieurs molécules. (124)

**Tableau 40 : ADF disponibles au Maroc et nombre de comprimé à prendre selon le poids, chez l'adulte (141)**

Tranche de poids en Kg	Nombre de comprimés		
	Phase intensive	Phase de continuation	
	RHZE 150/75/400/275 mg ou RHZ 150/75/400 mg selon le régime	RH 300/150 mg et RH 150/75 mg	
[25 -37]	2	1	0
[38 - 54]	3	1	1
≥ 55	4	2	0

**Tableau 41: Posologies journalières des antituberculeux de première ligne (141)**

Médicament	Enfant		Adolescent et adulte	
	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg	Dose journalière recommandée (Plage de dose) en mg/kg	Dose maximale journalière en mg
Isoniazide (H)	10 (7-15)	300	5 (4-6)	300
Rifampicine (R)	15 (10-20)	600	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (Z)	35 (30-40)	1600	25 (20-30)	2000
Ethambutol (E)	20 (15-25)	1200	15 (15-25)	1200

**Tableau 42 : Régimes de traitement préconisés selon la localisation de la tuberculose (25)**

Catégorie	Régime de traitement	Diagnostics
<b>Nouveau patient</b>	Schéma initial avec médicaments de 1 <sup>ère</sup> ligne	TP bactériologiquement confirmée
		TP avec lésions parenchymateuses importantes ou pas, diagnostiquée cliniquement
		TEP simple ou sévère (exceptés : TB méningée, colonne vertébrale et ostéo-articulaire) diagnostiquées cliniquement ou confirmée
		TB avec sérologie VIH positif et autres cas d'immunodépression grave concomitante
	<b>2RHZE /10RH</b>	
	Schéma initial avec médicaments de 1 <sup>ère</sup> ligne	<u>TEP grave</u> : TB méningée, colonne vertébrale et ostéo-articulaire
<b>Patient en retraitement</b>	Le schéma thérapeutique de catégorie II ne devrait plus être prescrit et un test de pharmacosensibilité devrait être réalisé afin de guider le choix du schéma thérapeutique	Patients en rechute, Patients traités après un échec thérapeutique, Patients traités après avoir été perdus de vue, autres cas déjà traités.

### 8.1.2- Effets indésirables :

Les antibacillaires sont généralement tolérés. Les effets indésirables des antibacillaires sont plus fréquents et sévères chez les sujets infectés par le VIH et traités pour la tuberculose maladie. (142)

L'Isoniazide (INH) a une toxicité hépatique en augmentant les transaminases. La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique responsable de réactions immunoallergiques sévères et de troubles gastro-intestinaux. La Pyrazinamide (PZA) a une hépatotoxicité et peut occasionner des réactions immuno-allergiques. L'Ethambutol peut être responsable de névrite optique sévère.

Les hépatites, les neuropathies sont les plus fréquents, des toxidermies à type de syndrome de Lyell ont été décrites dans la littérature. (143,144)

Selon une étude réalisée à Londres sur les effets indésirables des antibacillaires chez les patients VIH positifs en comparaison chez les patients VIH négatifs. Les effets secondaires à type de neuropathie optique et vomissements étaient plus fréquents chez 40% des cas et seulement chez 26% des patients séronégatifs. Le rash cutané était présent chez les deux groupes à la même fréquence. L'interruption du traitement était de fréquence similaire chez les deux groupes (VIH +: 13%, VIH- : 15%) la cause principale était l'hépatotoxicité. (145)

Selon Nunn P *et al.*, une intolérance médicamenteuse a été enregistrée chez 26% des patients infectés par le VIH qui suivaient un traitement antituberculeux à quatre médicaments et elle survient souvent avant le deuxième mois après le début du traitement. L'intolérance médicamenteuse la plus fréquente est observée avec la Rifampicine (10 %), suivie par l'Isoniazide (3–6 %) et, plus rarement, par l'Ethambutol et le Pyrazinamide. (146)

Les effets secondaires de la Rifampicine, l'Isoniazide ou du Pyrazinamide s'observent chez 20 à 40% des patients infectés par le VIH et surviennent dans les 2 premiers mois de traitement. Par ordre de fréquence, ce sont le Pyrazinamide, l'Isoniazide et la Rifampicine qui, étant métabolisés par le foie, entraînent une cytolyse hépatique.(147)

Selon Lopes C *et al.*, les schémas thérapeutiques chez les coinfectés étaient variables mais comportaient toujours l'isoniazide et la rifampicine. Un cas de toxicité médicamenteuse à l'INH sous forme d'une hépatite cytolitique réversible à l'arrêt du

médicament et un cas de toxidermie au PZA qui a été remplacé par une ciprofloxacine. La durée moyenne de traitement était de 9mois. (148)

Dans une étude réalisée au service des maladies infectieuses à l'Hôpital Saint Louis à Paris sur 64 patients coinfectés, 86% des cas en reçu en quadrithérapie antituberculeuse. Les effets secondaires sont apparus chez 27% des patients, surtout lors du premier mois, à type de toxicité hépatique principalement.(149)

Dans une étude à Abidjan, le traitement des cas coinfectés comportait une phase initiale, quotidienne et non supervisée de 2 mois associant Rifampicine–Isoniazide–Pyrazinamide, puis un relai par une phase d'entretien de 4 mois de rifampicine et isoniazide. Les hépatites médicamenteuses et l'hyperuricémie étaient plus élevées chez les tuberculeux coinfectés, avec respectivement 17% et 91,5% versus 6,3% et 77,7% pour les séronégatifs au VIH. (150)

Selon une étude à Paris sur 111 patients coinfectés, une toxicité médicamenteuse a été observée dans 29 % des cas dont hépatotoxicité (13,5 %), cytopénie (6 %), troubles digestifs (3,5 %), troubles neurologiques (3 %), et éruption cutanée (3 %). (151)

Selon une étude réalisée au CHU de Fès à propos de 4 cas de coinfection tuberculose–VIH, le régime préconisé était 2RHZE/4RH chez tous les cas. Une patiente a présenté une intolérance médicamenteuse à la rifampicine sous forme de lésions érythémateuses prurigineuses, et elle a été mise sous un schéma de 2HZE/10HE pendant un an. (152)

La résistance in vitro à la rifampicine nécessite d'associer l'Isoniazide, l'Ethambutol et le Pyrazinamide pour une durée prolongée. Elle aggrave donc le pronostic et retarde la négativation des expectorations. (153)

Dans notre étude, le régime 2RH/4RHZE est préconisé chez 69,5% des patients. Les effets secondaires étaient présents chez 26% de cas à type de toxicité hépatique, rash cutané, arthralgies et prurit. La prise en charge des effets indésirables a consisté en une réduction des doses de Pyrazinamide en plus du traitement symptomatique.

**Tableau 43 : Effets indésirables des antibacillaires selon la littérature**

Série	Effets indésirables
Breen R et al. Londres (145)	Neuropathie optique – vomissements
Pozniak AL et al. (147)	Cytolyse hépatique
Lopes C et al. (148)	Cytolyse hépatique – toxidermie
Denis B et al. Paris (149)	Toxicité hépatique
Domoua K et al. Abidjan (150)	Toxicité hépatique – hyperuricémie
Delcey V et al. Paris (151)	Hépatotoxicité – cytopénie
Notre série (Meknès)	Toxicité hépatique – rash cutané

## **8.2– Les antirétroviraux :**

Tout patient coinfecté est d'emblée éligible aux ARV quel que soit le taux de CD4 et le traitement doit être démarré au moins 15 jours après le début du traitement antituberculeux.

Le traitement ARV est un traitement à administrer toute la vie, car il n'élimine pas le virus de l'organisme mais seulement bloque sa réplication.

L'objectif du traitement antirétroviral est de maintenir un taux de lymphocytes supérieur à  $500\text{c}/\text{mm}^3$  et de rendre la charge virale indétectable, ainsi le risque de transmission du VIH est diminué. (21)

### **8.2.1– Modalités thérapeutiques :**

Selon les recommandations, il faut associer trois ARV en première intention chez un patient coinfected, d'où l'appellation trithérapie. Le traitement antituberculeux doit être initié le premier, la priorité est de traiter la tuberculose. La mise sous traitement ARV peut être postposée. (21)

Une réaction paradoxale peut survenir chez un patient naïf aux ARV au moment du diagnostic de la tuberculose, appelé ainsi : syndrome de restauration immunitaire (IRIS). Mais aussi les interactions médicamenteuses, les effets secondaires et le défaut d'observance du traitement ARV et antituberculeux, d'où l'intérêt de bien choisir le moment d'introduction des ARV. (81)

Le TARV doit être débuté dès que possible au cours de 8 semaines du traitement TB. Les PVVIH avec une profonde immunosuppression (un taux de CD4 inférieur à  $50\text{c}/\text{mm}^3$ ) doivent recevoir le TARV dans les 2 premières semaines de la mise en route du traitement de la TB. Chez les malades dont les CD4 sont  $> 50\text{c}/\text{mm}^3$ , il est raisonnable de différer la prescription d'ARV jusqu'à la fin de la phase initiale du traitement antituberculeux (2 mois). Lorsque l'atteinte est extrapulmonaire et en particulier méningée, il semble souhaitable de retarder le début du TARV autour de la huitième semaine. (21)

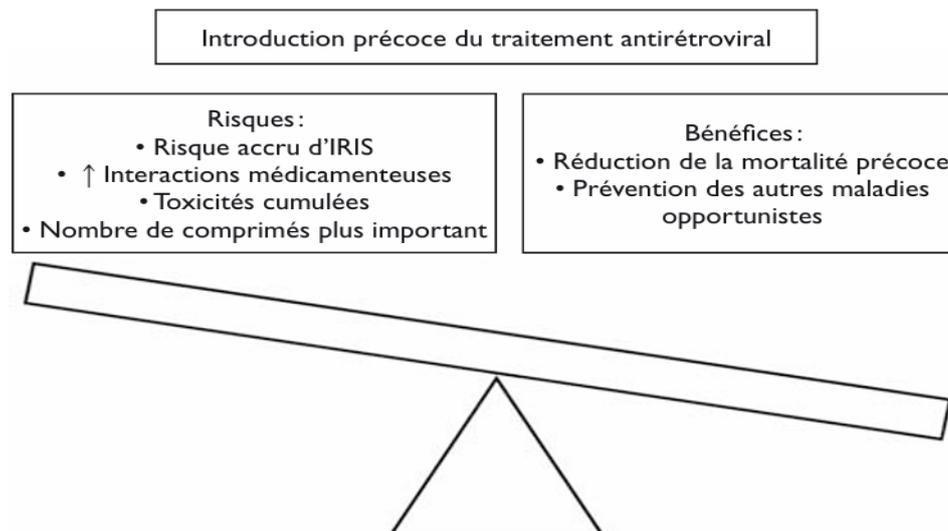
La trithérapie de première intention consiste en l'association de Tenofovir (TDF)+Lamivudine (3TC) +Efavirenz (EFV). Lors de la coinfection, la Névirapine

interfère avec la rifampicine. Ainsi, la Névirapine est remplacée par l’Efavirenz (EFV) mais le patient pourra revenir à la Névirapine après le traitement antituberculeux. En cas d’échec, le traitement de deuxième ligne est utilisé. (21)

**Tableau 44: Antirétroviraux de première et deuxième ligne chez l’adulte (21)**

schémas première ligne	schémas deuxième ligne
AZT+ 3TC+ EFV	TDF+ (3TC ou FTC) + (ATV/r ou LVP/r)
AZT+ 3TC+ NVP	
TDF+ (3TC ou FTC) + EFV	AZT+ 3TC + (ATV/r ou LPV/r)
TDF+ (3TC ou FTC) + NVP	

Les bénéfices et les risques d’introduction précoce du traitement antirétroviral sont représentés dans la figure ci-dessous, la balance penche vers l’introduction d’ARV entre la deuxième et la huitième semaine du début de traitement antituberculeux. (8)



**Figure 68 : Risques et bénéfices de l’introduction précoce du traitement antirétroviral lors d’une coinfection tuberculeuse (8)**

Selon l'étude SAPIT, randomisé et contrôlé mené à Durban, en Afrique du Sud, sur 642 patients coinfectés avec des  $CD4 < 500$  c/ml, assignés à commencer un traitement antirétroviral soit pendant le traitement de la tuberculose (thérapie intégrée), soit après la fin de ce traitement (thérapie séquentielle). On a constaté une réduction du taux de mortalité chez les patients des groupes de thérapie intégrée combinée (5,4 décès pour 100 années–personnes, soit 25 décès), par rapport aux patients du groupe de thérapie séquentielle (12,1 pour 100 années–personnes, soit 27 décès), soit une réduction relative de 56 %. L'instauration d'une thérapie antirétrovirale pendant le traitement de la tuberculose a considérablement amélioré le taux de survie et donne une nouvelle impulsion à l'intégration des services de lutte contre la tuberculose et le VIH. (154)

L'initiation précoce du traitement antirétroviral chez les patients dont les  $CD4 < 50$  c/mm<sup>3</sup> a augmenté la survie. Le report de l'initiation de l'ART aux 4 premières semaines de la phase de continuation de la thérapie antituberculeuse chez les patients dont le nombre de cellules T CD4 est plus élevé a réduit les risques d'IRIS et d'autres événements indésirables liés à l'ART, sans augmenter le risque de SIDA ou de décès.(155)

Ceci concorde avec une étude en Thaïlande qui confirme que la thérapie antirétrovirale réduit considérablement le taux de mortalité chez les personnes coinfectées. (156)

Selon une étude monocentrique réalisée sur 62 patients coinfectés en comparaison des patients sous traitement ARV au moment du diagnostic de TB et ceux naïfs de traitement ARV au moment du diagnostic. La tuberculose était l'apanage

des patients naïfs du TARV mais peut s'observer quelques patients sous traitement ARV. Ces derniers ont alors comparativement aux patients naïfs, une séropositivité plus ancienne, une ARN VIH plasmatique plus bas et un amaigrissement moins important. Les localisations cliniques étaient similaires dans les deux groupes. (157)

Dans notre étude le protocole TDF/3TC/DTG était le plus utilisé (39,1%) suivi de TDF/FTC/EFV chez 34,7%. La moyenne d'introduction du TARV après les antibacillaires est de 30 jours.

### **8.2.2– Interactions entre ARV et antibacillaires :**

Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse n'ont pas d'interactions médicamenteuses avec la rifampicine et leur prescription au cours d'un traitement antibacillaire ne nécessite aucune modification de leurs posologies. (81)

L'association de l'Efavirenz avec la Rifampicine est à l'origine d'une baisse de sa concentration plasmatique, les études plus récentes n'ont pas montré de bénéfice en augmentant la dose de l'Efavirenz à 800mg chez des patients recevant aussi la rifampicine. (158)

L'association du traitement par antirétroviraux et antituberculeux est à l'origine d'interactions médicamenteuses et de toxicités combinées. Les interactions médicamenteuses sont dues à l'induction ou l'inhibition d'enzymes hépatiques (les cytochromes 450). (159)

Les Rifamycines (Rifampicine, Rifabutine) interagissent avec la plupart des antirétroviraux (les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et les inhibiteurs de la protéase (IP)). Il faut adapter les posologies de chaque médicament prescrit dont les taux plasmatiques peuvent diminuer à des taux infra–

thérapeutiques et conduire à des échecs de contrôle de la virémie et donc à une perte de l'efficacité du traitement. Les effets indésirables sont principalement les atteintes hépatiques, les polynévrites dues aux analogues des nucléosides et à l'INH ; la néphrotoxicité est due aux aminosides et au Ténofovir. A l'inverse, il n'y a pas d'interaction significative entre la rifampicine et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (NRTI). (160)

Le choix d'un traitement doit donc prendre en compte ces différentes exigences : en Suisse actuellement, le premier choix chez un patient coinfecté et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral est la combinaison de Ténofovir, Emtricitabine et Efavirenz, ce traitement existant en combinaison à dose fixe et pouvant être employé avec la rifampicine sans ajustement posologique. L'autre traitement combiné parfois prescrit qui associe trois NRTI (Zidovudine, Abacavir, Lamivudine). Il s'agit également de l'association antirétrovirale la moins susceptible d'engendrer une atteinte hépatique. Son introduction ne peut cependant pas se faire si la charge virale initiale est élevée (100 000 copies/mm<sup>3</sup>), car cette combinaison est moins puissante que les associations antirétrovirales habituelles. (159)

Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI), l'Efavirenz est la molécule de choix si le génotype est sensible. L'Efavirenz peut être prescrite avec la rifampicine sans adaptation de dose, alors que la posologie de la Rifabutine doit être augmentée à 450 mg/jour si elle est employée conjointement. La névirapine s'est montrée moins efficace que l'Efavirenz lors d'une étude au Mozambique, elle n'est donc pas recommandée en première intention. (161)

**Tableau 45: Interactions médicamenteuses entre les traitements antirétroviraux et antituberculeux (8)**

Traitements VIH	Traitements TB	Interactions	Recommandations
<b>Antiprotéases (IP) (sans booster)</b>			
Atazanavir	Rifampicine	Plus de 80% de réduction de l'aire sous la courbe de l'atazanavir	Contre-indiqué
	Rifabutine	Augmentation des taux plasmatiques de rifabutine	A éviter, éventuellement diminuer la dose de rifabutine
<b>Antiprotéases (IP) (avec booster, ritonavir)</b>			
Atazanavir Lopinavir Darunavir	Rifampicine	Diminution significative des taux d'IP	Double dose d'IP parfois suggérée (! toxicité), association à éviter
	Rifabutine	L'association avec le ritonavir augmente le taux de rifabutine	Rifabutine diminuée à 150 mg/j ou 150 mg 3x/sem, dose IP inchangée
<b>NNRTI</b>			
Efavirenz	Rifampicine	Diminution des taux d'efavirenz d'environ 20%	Utilisation d'efavirenz sans modification de dose – discuter augmentation d'efavirenz à 800 mg selon taux plasmatiques
	Rifabutine	Elimination de la rifabutine augmentée de 30-40%	Augmenter la rifabutine à 450 mg 1 x/j ou 600 mg 3x/semaine
Névirapine	Rifampicine	Diminution des taux (AUC et Cmin) d'environ 50%	Coadministration possible mais suivi rapproché de la charge virale. Ne pas utiliser de dose de charge. Préférer l'efavirenz
	Rifabutine	Pas d'interactions majeures	Augmenter la dose de rifabutine à 600 mg 3x/sem. Préférer l'efavirenz
Etravirine	Rifampicine		Coadministration contre-indiquée
	Rifabutine		Rifabutine sans modification de dose. Attention : ne pas utiliser la darunavir en association
<b>Inhibiteur de l'intégrase</b>			
Raltégravir	Rifampicine	La rifampicine augmente le métabolisme avec réduction de 60% des concentrations résiduelles de raltégravir	Certains auteurs proposent de doubler la dose de raltégravir à 800 mg deux fois par jour si pas d'autre choix
	Rifabutine	Concentration résiduelle de raltégravir diminuée de 20% sans modifier l'AUC	Pas de modification de dose
<b>NRTI</b>			
Zidovudine	Rifampicine	La rifampicine diminue la concentration de zidovudine (aire sous la courbe) mais l'effet intracellulaire est non connu	Signification clinique inconnue, probablement insignifiante

### 8.2.3– Prophylaxie au cotrimoxazole :

La prophylaxie au cotrimoxazole, comprenant du Sulfaméthoxazole à 800 mg et du Triméthoprime à 160 mg, prévient et diminue la mortalité due aux maladies

opportunistes chez les patients immunodéprimés à savoir : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, diarrhée, paludisme, toxoplasmose, cryptococcose, épisode fébrile aigu et les septicémies. (162)

La prescription du cotrimoxazole est systématique en cas de coinfection VIH tuberculose vu que la tuberculose fait classer l'infection à VIH chez l'adulte à un stade avancé (au stade 3 de l'OMS pour la tuberculose pulmonaire ou stade 4 si c'est la forme extrapulmonaire. La prophylaxie au cotrimoxazole est indiquée chez toute PVVIH sauf en cas de contre-indication. Cette prescription doit être poursuivie après le traitement antituberculeux.(21)

La prophylaxie au cotrimoxazole s'arrête en cas de : remontée des lymphocytes CD4 au-dessus de 350 c/mm<sup>3</sup> ou d'effets indésirables sévères.

### **8.3– Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) :**

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) est une complication du traitement antirétroviral, qui résulte d'une réponse inflammatoire exagérée vis à vis des antigènes des agents infectieux opportunistes présents au moment du rétablissement du système immunitaire. Les facteurs de risque de survenue sont : un taux bas de lymphocytes CD4, une localisation disséminée ou extrapulmonaire de la tuberculose et un délai court entre le début du traitement antituberculeux et l'initiation des antirétroviraux. (8)

En fonction de la localisation de la tuberculose et le degré d'immunosuppression, l'IRIS peut prendre la forme d'une TB–IRIS paradoxale, d'une TB–IRIS démasquée ou d'une TB–IRIS du système nerveux central. Chaque forme de TB–IRIS a des implications spécifiques pour le diagnostic et le traitement. Des études

publiées récemment ont souligné l'importance des neutrophiles et des sous-types de cellules T dans la pathogenèse de la TB–IRIS, parallèlement au rôle reconnu des cellules T CD4 et des macrophages. Les corticostéroïdes restent la seule thérapie appuyée par des essais pour la prévention et la gestion de la TB–IRIS. (163)

L'IRIS dans sa forme paradoxale, décrite comme effet secondaire des thérapies antirétrovirales en présence de traitement antibacillaire associé, est une aggravation d'une manifestation clinique ou radiologique de la tuberculose pulmonaire ou extrapulmonaire dans les trois mois suivant l'introduction du TARV. (163)

En Inde (164), 4% des cas en développant l'IRIS paradoxal. Au Mozambique (161), 11% des ont développant l'IRIS sous névirapine et 7% sous éfavirenz.

Selon l'étude de Meintjes G *et al.* sur 80 patients atteints de TB–IRIS sans résistance à la rifampicine, 59 % présentaient des symptômes abdominaux, 56 % une hépatomégalie, 9 % une splénomégalie et 5 % une pleurésie. Des ganglions abdominaux étaient présents chez 77% de ceux qui ont bénéficié d'une échographie abdominale. 85% des patients ont présenté des symptômes généraux. La perturbation du bilan hépatique, en particulier la cholestase, était fréquente aussi.(165)

Le TB–IRIS démasquant est une complication de plus en plus reconnue de l'initiation d'un TARV chez un patient atteint d'une infection tuberculeuse subclinique ou occulte.

Le patient ne reçoit pas de traitement antituberculeux au moment de l'instauration du TARV et présente une tuberculose active dans les trois mois qui suivent le début du TARV. L'un des critères suivants doit être rempli : (166)

– Aggravation des manifestations cliniques.

– Une fois le traitement antituberculeux établi, l'évolution clinique se complique d'une réaction paradoxale.

L'IRIS–TB du système nerveux central est fréquent, survenant dans près de la moitié des cas de méningite tuberculeuse et représente l'étiologie la plus courante de détérioration neurologique après le début du TARV. La mortalité de l'IRIS est faible (<1 %) à l'exception des atteintes du système nerveux central où elle atteint 17 à 30 % au cours de la tuberculose. (167)

Dans la majorité des cas, l'IRIS évolue vers la régression spontanée dans un délai variable d'une à plusieurs semaines. La gravité des manifestations et la localisation (système nerveux central, compression des voies aériennes, détresse respiratoire) peuvent justifier une corticothérapie dont les doses et la durée restent empiriques. En dehors de ces cas, il n'a pas été démontré qu'un traitement anti-inflammatoire soit indiqué. (168)

Selon un essai prospectif randomisé en Afrique du Sud, une posologie de 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant deux semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant deux semaines puis arrêt, a montré un impact significatif sur la durée d'hospitalisation et la durée des manifestations de l'IRIS (cliniques, biologiques et radiologiques). (169)

La mortalité attribuable aux IRIS a été estimée à 0,7 % dans une étude en Afrique du Sud, elle est liée à des infections latentes du système nerveux central démasquées par le traitement ARV. (170)

L'IRIS doit bien sûr être distingué de l'aggravation de la maladie opportuniste ou des premières manifestations d'une nouvelle complication de l'immunodépression. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination. (168)

Selon l'étude effectuée à Paris à l'hôpital Lariboisière, un cas de réaction paradoxale de la TB et trois cas d'IRIS ont été observés.(151)

Dans une étude prospective réalisée en France sur des cas de coinfection mis sous TARV après traitement de la TB, la fréquence de l'IRIS était de 43%.(171)

Dans l'étude effectuée à l'hôpital Saint–Louis à Paris, le syndrome de restauration immunitaire était retrouvé chez 6% des cas.(149)

## **9. Evolution :**

Les données récentes de la littérature indiquent une réduction significative du taux de mortalité chez les patients tuberculeux coinfectés par le VIH et concomitamment traités par les antituberculeux et les antirétroviraux.(172)

Dans l'étude de Wa llunga *et al.*, le taux de succès thérapeutique chez les sujets avec coinfection TB–VIH était de 65,49 % pendant que chez les non coinfectés il s'élevait à 75,48 %. Le taux de mortalité global était 6,89 % alors que chez les sujets séronégatifs au VIH il était de 2,71 %. (173)

Selon Dagnra AY *et al.*, on ne retrouvait pas de différence statistiquement significative entre le taux de guérison chez les TB/VIH – et les TB/VIH+ avec un taux de  $CD4 > 200$  c/mm<sup>3</sup>. Le pourcentage de guérison dans le groupe de patient ayant un taux  $CD4 < 200$  c/mm<sup>3</sup> était de 47,8% par rapport à 84,4% dans le groupe ayant un taux de  $CD4 > 200$  c/mm<sup>3</sup>. Il a été conclu que le VIH accroît le décès des patients tuberculeux mais n'augmenterait pas les cas de tuberculose. Et du point de vue succès thérapeutique, il n'y aurait pas de différence significative entre les sujets tuberculeux séronégatifs et séropositifs.(174)

Une autre étude à Rabat avait démontré une évolution favorable chez 80% des cas, avec un seul cas de rechute après l'arrêt du traitement anti bacillaire et 17% de décès : les causes de décès étaient la coinfection TB–VIH, la TB multi systémique notamment cérébrale, le sepsis sévère et l'IRIS. (51)

Dans l'étude de Gonzalez JA *et al.*, l'évolution était favorable chez 44,8% de cas, 17,2 % ont été perdu de vue et 18,6 % de cas continuent encore leur traitement. (48)

Selon Abardazzou *et al.*, 58,9% des cas ont évolué favorablement, avec 17,2% de décès, 6 patients étaient perdus de vue et 1 cas d'échec thérapeutique.(58)

Dans notre étude, l'évolution était favorable chez la majorité des cas soit 61%, 5 cas ont été perdu de vue (22%) et 3 cas, soit 13%, sont décédés.

**Tableau 46: Evolution de la coinfection TB–VIH selon les séries**

Série	Favorable	Perdue de vue	Décès
Denis B et al. Paris (149)	84%	–	1,5%
Domoua K et al. Abidjan (150)	90%	–	10%
Bicart A et al. Toulouse (70)	20,08%	–	30,43%
Elkhachine et al. Rabat (51)	80%	–	17%
Abardazzou et al. Marrakech (58)	58,9%	20,6%	17,2%
Wa ILunga et al. Congo (173)	65,49%	–	6,89%
González–Duran JA et al. Colombie (48)	44,8%	17,2%	17,6%
Notre série (Meknès)	61%	22%	13%

## 10. Prévention :

L'infection à VIH a un effet indirect sur l'incidence de la tuberculose en augmentant le taux de transmission de MT. Bien que le risque de développer une tuberculose soit réduit de 70 à 90% chez les patients VIH positifs recevant un traitement antirétroviral, la tuberculose continue d'être un réel problème de santé publique.(175)

L'épidémie à VIH dans les pays en développement favorise l'accroissement de tuberculose avec une mortalité importante liée notamment à la fréquence accrue des formes extrapulmonaires et à l'émergence de souches résistantes aux antituberculeux. L'ensemble de ces facteurs font que l'association du sida et de la tuberculose réalise donc un énorme défi. (176)

Deux interventions réduisent efficacement le risque de tuberculose en cas d'infection par le VIH : le traitement de l'infection tuberculeuse latente et la thérapie antirétrovirale. Le traitement de l'infection tuberculeuse latente réduit le risque de tuberculose d'environ 60 % chez les personnes dont le test cutané à la tuberculine est positif, mais n'est pas efficace chez les personnes anergiques. La thérapie antirétrovirale combinée réduit l'incidence de la tuberculose d'environ 80 %. (122)

Le meilleur moyen pour prévenir la tuberculose est de diagnostiquer et traiter rapidement les patients afin de limiter la transmission de MT. (81)

Il faut aussi savoir demander un test VIH chez tout patient tuberculeux et chez tout patient récemment diagnostiqué pour tuberculose. (177)

L'isolement des patients suspects ou atteints de tuberculose et le port du masque au contact des patients VIH positifs limitent la transmission du MT.(83)

Le traitement préventif de la tuberculose, qui est identique à celui de l'infection tuberculeuse latente, est recommandé chez les sujets infectés par le VIH, ayant une IDR à la tuberculine positive et qui ne sont pas atteints de tuberculose évolutive. Le médicament de référence est l'INH en dose quotidienne auto-administrée à raison de 5 mg/kg/j pendant au moins 6 mois. Une monothérapie par rifampicine, l'association isoniazide–rifampicine pendant 3 mois sont aussi efficaces et moins hépatotoxiques. (83)

Plusieurs essais cliniques ont démontré que le traitement préventif à l'isoniazide (TPI) réduit de manière significative le risque de tuberculose active chez les personnes infectées par le VIH et séropositives à la tuberculine. Selon des études en Afrique du Sud et Italie, la chimioprophylaxie par isoniazide avant le début du traitement ARV réduisait de façon considérable le risque de survenue de tuberculose.(178,179)

Une méta-analyse sur l'intérêt de la chimioprophylaxie à Madrid a conclu que son bénéfice est plus grand chez les patients dont l'IDR est positive par rapport aux patients anergiques. Cependant, elle n'entraîne pas de réduction significative de la mortalité.(173)

Dans notre étude, aucun de nos malades dont le diagnostic de l'infection à VIH avait précédé celui de la tuberculose, n'avait reçu la prophylaxie par l'Isoniazide.

En raison du risque de bécégite généralisée, le BCG reste contre-indiqué chez tout patient atteint de VIH. (155)

## **11. Limites de l'étude :**

Notre étude de nature rétrospective a été confrontée à plusieurs contraintes notamment l'incomplétude des données de certains patients à savoir :

- La date de début de symptômes et le délai de consultation.
- Le statut sérologique du partenaire.
- Le mode de transmission de l'infection au VIH.
- Les conduites à risque.
- L'examen physique.
- Les bilans biologiques complets.
- Le délai entre la prise des ARV et le début du traitement antibacillaire chez un patient suivi pour VIH.

Notre étude est aussi limitée en matière de recherche des facteurs responsables de l'échec thérapeutique ou des complications puisque certains patients ne font pas leur suivi régulier et manquent d'observance au traitement d'où la difficulté de suivre l'évolution de ces malades sur le plan clinique, biologique et radiologique.

Cette étude est incapable de dresser un profil épidémiologique exhaustif sur la coinfection tuberculose–VIH dans la ville de Meknès puisque de nombreux patients chez lesquels la tuberculose révélait l'infection au VIH ont été nouvellement dépistés au CDTMR mais n'ont pas effectué leur suivi au centre référent régional de Meknès et par conséquent, leur devenir est resté inconnu.

## **12. Suggestions :**

Les résultats obtenus dans notre étude aspirent quelques suggestions impliquant tous les intervenants permettant ainsi un meilleur contrôle de l'épidémie et diminuer la mortalité due à cette coinfection :

- Proposer un dépistage régulier de VIH chez les personnes à risques. La répétition régulière de ce dépistage devrait permettre le diagnostic de primo infections et d'infections récentes et conduire à une prise en charge plus précoce.
- Proposer un dépistage systématique aux partenaires sexuels des PVVIH.
- Faire le suivi des patients qui ont été dépistés au CDTMR pour tuberculose et chez qui le test rapide de VIH est revenu positif pour éviter les perdus de vue et rompre la chaîne de transmission.
- La généralisation des techniques de biologie moléculaire notamment le GeneXpert pour éviter de sous-diagnostiquer les tuberculoses à bacilloscopies négatives.
- Prévenir et prendre en charge les complications métaboliques, lipidiques ou glucidiques, passant par l'éducation hygiéno-diététique et l'aide au sevrage tabagique ou des conduites à risque.
- Prescrire une prophylaxie à l'isoniazide chez les sujets à risque.
- Rechercher systématiquement une infection par le VHC et le VHB lors de la découverte d'une infection par le VIH et maintenir une surveillance sérologique régulière, chez les sujets séronégatifs dont l'exposition au risque persiste.
- Vacciner contre l'hépatite B.
- Renforcer les consultations dédiées à l'éducation thérapeutique.
- Renforcer des messages de prévention notamment chez les usagers de drogues et les homo- ou bisexuels.

# CONCLUSION

Depuis l'avènement de la pandémie de VIH/SIDA, le taux d'incidence de la tuberculose a augmenté au fil des années, représentant ainsi l'infection opportuniste la plus fréquente chez les personnes vivant avec le VIH.

L'association de ces deux pathologies : la tuberculose et l'infection par le VIH, aggrave le pronostic et augmente le taux de complications.

Cela est dû aux particularités de la tuberculose qui se présente le plus souvent sous forme disséminée ou dans des localisations extrapulmonaires. En outre, la pauvreté des signes respiratoires et radiologiques, les bacilloscopies négatives contribuent à un tableau atypique et le plus souvent incomplet rendant difficile le diagnostic d'où l'intérêt des techniques de biologie moléculaire.

L'état d'immunodépression sévère, les infections opportunistes co-existantes, les comorbidités, l'anémie, la dénutrition, ainsi que les effets secondaires des antirétroviraux et des antibacillaires compliquant davantage la prise en charge de ces malades.

Ceci révèle l'intérêt de dépistage précoce du VIH pour la mise en place de la trithérapie antirétrovirale grâce à laquelle la maladie VIH/SIDA est passée du statut de maladie quasi létale à celui d'une infection chronique. Ainsi que l'instauration de la prophylaxie au cotrimoxazole pour prévenir les infections opportunistes.

La prévention reste d'un intérêt capital dans la lutte contre ces deux fléaux. Une collaboration conjointe entre le programme national de lutte contre la tuberculose (PNLT) et le programme national de lutte contre le Sida (PNLS) s'avère nécessaire afin de mettre en place des stratégies de dépistage, de diagnostic et de traitement des malades coinfectés dans des centres spécialisés en maladies infectieuses.

La formation du personnel de santé sur la prise en charge de la coinfection tuberculose-VIH et l'éducation thérapeutique des malades sur l'importance de l'observance est l'un des éléments essentiels du succès thérapeutique.

# RESUMES

## RESUME

### Titre : La coinfection tuberculose–VIH dans la province de Meknès

**Mots-clés** : Coinfection – Epidémiologie – Diagnostic biologique – *Mycobacterium tuberculosis* – Immunodépression – Virus d’immunodéficience humaine

La coinfection tuberculose–VIH pèse une lourde charge sur les systèmes de santé dans le monde, en particulier dans les pays endémiques tel que le Maroc et altère la qualité de vie des malades. Le *Mycobacterium tuberculosis* et le virus d’immunodéficience humaine agissent en synergie posant ainsi, des difficultés diagnostiques et thérapeutiques particulières.

Dans le but d’analyser le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des patients coinfectés par la tuberculose et le VIH dans la province de Meknès, la présente étude, rétrospective, a été menée dans le centre de diagnostic et de traitement des maladies respiratoires de Meknès et le centre référent régional de Meknès, étalée sur une période de 5 ans allant de 2019 à 2023.

Nous rapportons les données colligées de 23 cas de coinfection, l’âge moyen de nos patients était de 40 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 60 ans. Une prédominance masculine est notée dans 74% des cas, avec un sexe ratio H/F de 2,83. Chez 52% de cas, la tuberculose était révélatrice de l’infection par le VIH. On a noté une localisation de tuberculose pulmonaire isolée chez 52% de cas et une localisation extrapulmonaire chez 35% de cas. La recherche de BAAR par examen direct a été réalisée chez 12 cas, revenue positive chez 34,7% des cas et négative chez 17,3% de cas. Le GeneXpert a été réalisé chez 10 cas dont 30,4% ont obtenu un résultat positif.

Aucun cas de pharmacorésistance n'a été détecté. L'étude histologique réalisée chez 17,3%, à partir de biopsie ganglionnaire, a montré un granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse chez 8,6% de cas. Le taux moyen de lymphocytes T CD4 au moment de coinfection était de 167 c/mm<sup>3</sup>. Le régime 2RHZE/4RH a été préconisé chez 69,5% de nos patients. Le délai moyen d'introduction des ARV était de 30 jours. La trithérapie à base de TDF/3TC/DTG a été prescrite chez 39,1% des cas.

A l'issue de suivi, l'évolution était favorable chez 61% de cas, 22% de cas ont été perdu de vue. Nous avons noté 13% de décès.

L'incidence de cette coinfection au Maroc reste élevée par rapport aux données internationales, soulignant ainsi la nécessité d'intensifier les efforts de prévention, dépistage et traitement.

Notre étude s'aligne avec les résultats nationaux et internationaux. En termes de facteurs socio-démographiques, les jeunes adultes qui constituent la grande partie de la population active professionnellement et sexuellement sont les plus touchés. Les comportements à risque tels que le tabagisme, l'alcoolisme et la toxicomanie favorisent la progression de cette coinfection. La biologie moléculaire par le test du GeneXpert s'est révélée comme outil impératif en matière de diagnostic de tuberculose chez les séropositifs pour le VIH.

Le contrôle de ces deux pathologies au Maroc reste largement influencé par plusieurs déterminants sociaux, économiques et environnementaux nécessitant ainsi une conjonction des efforts dans un cadre multisectoriel et une prise en charge

multidisciplinaire, en convergence avec la stratégie nationale de lutte contre la tuberculose et de lutte contre le SIDA.

## **ABSTRACT:**

**Title :** Tuberculosis–HIV coinfection in the province of Meknes

**Keywords :** Coinfection – Epidemiology – Biological diagnosis – Mycobacterium tuberculosis – Immunodepression – Human immunodeficiency virus

Tuberculosis–HIV co-infection places a heavy burden on healthcare systems worldwide, particularly in endemic countries such as Morocco. Mycobacterium tuberculosis and the human immunodeficiency virus act in synergy, posing particular diagnostic and therapeutic challenges.

With the aim of analyzing the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary profile of patients coinfecting with tuberculosis and HIV in the province of Meknes, the present retrospective study was conducted in the Meknes respiratory diseases diagnostic and treatment center and the Meknes regional referral center spread over a 5 years period from 2019 to 2023.

We report data from 23 cases of coinfection. The mean age of our patients was 40 years, with extremes ranging from 23 to 60 years. Male predominance was noted in 74% of cases, with a M/F sex ratio of 2.83. In 52% of cases, tuberculosis was indicative of HIV infection. Isolated pulmonary tuberculosis was noted in 52% of cases, and extrapulmonary tuberculosis in 35%. Direct examination for BAARs was carried out in 12 cases, with positive results in 34.7% and negative results in 17.3%. GeneXpert was carried out in 10 cases, with positive results in 30.4%. No cases of drug resistance were detected. Histological study of 17.3% of cases, based on lymph node biopsies, showed epithelio–gigantocellular granuloma with caseous necrosis in

8.6% of cases. The mean CD4 T-cell count at the time of coinfection was 127.5 c/mm<sup>3</sup>. The 2RHZE/4RH regimen was recommended in 69.5% of our patients. The mean time to initiation of ARVs was 30 days. TDF/3TC/DTG-based triple therapy was prescribed in 39.1% of cases.

At the end of follow-up, 61% of cases had a favorable outcome, while 22% were lost to follow-up. We noted 13% deaths.

The incidence of this co-infection in Morocco remains high compared with international data, underlining the need to intensify prevention, screening and treatment efforts.

Our study is in line with national and international findings. In terms of socio-demographic factors, young adults, who make up the bulk of the professionally and sexually active population, are the most affected. High-risk behaviours such as smoking, alcoholism and drug addiction also contribute to the progression of this co-infection. Molecular biology using the GeneXpert test has emerged as an essential tool for diagnosing tuberculosis in HIV-positive patients.

The control of these two diseases in Morocco remains largely influenced by a number of social, economic and environmental determinants, necessitating joint efforts within a multisectoral framework and multidisciplinary management, in convergence with the national strategy to combat tuberculosis and AIDS.

## ملخص

**العنوان: العدوى المشتركة بين السل وفيروس نقص المناعة البشرية في عمالة مكناس.**

**الكلمات المفتاحية: العدوى المشتركة - علم الأوبئة - التشخيص البيولوجي - المتفطرة السلية - تثبيط المناعة-**

### فيروس نقص المناعة البشري

تضع العدوى المشتركة بين السل وفيروس نقص المناعة البشرية عبئاً ثقیلاً على أنظمة الرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم، لا سيما في البلدان التي يتوطن فيها المرض مثل المغرب. يعمل السل وفيروس نقص المناعة البشرية بشكل متآزر، مما يشكل صعوبات تشخيصية وعلاجية خاصة .

بههدف تحليل الملامح الوبائية والسرييرية وشبه السرييرية والعلاجية والتطورية للمرضى المصابين بالسل وفيروس نقص المناعة البشرية في إقليم مكناس، أجريت هذه الدراسة بأثر رجعي في مركز تشخيص وعلاج الأمراض التنفسية بمكناس ومركز الإحالة الجهوي بمكناس على مدى 5 سنوات من 2019 إلى 2023.

نبلغ عن بيانات 23 حالة من حالات العدوى المشتركة. كان متوسط عمر مرضانا 40 عامًا، مع وجود حدود قصوى تتراوح بين 23 و60 عامًا. كانت الغلبة للذكور في 74% من الحالات، حيث بلغت النسبة بين الجنسين 2.83 في 52% من الحالات، كان السل يدل على الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. لوحظ وجود السل الرئوي المعزول في 52% من الحالات، والسل خارج الرئة في 35% من الحالات. تم إجراء الفحص المباشر لمرض السل الرئوي في 12 حالة، وكانت النتائج إيجابية في 34.7% وسلبية في 17.3%. تم إجراء فحص جين إكسبيرت الجيني في 10 حالات، وكانت النتيجة إيجابية في 30.4%. لم يتم اكتشاف أي حالات مقاومة للأدوية. أظهر الفحص النسيجي لخزعات العقد اللمفاوية في 17.3% من الحالات وجود ورم حبيبي ظهاري غيغانتوسيلاري مع نخر كيسي في 8.6% من الحالات. كان متوسط عدد الخلايا اللمفاوية التائية CD4 في وقت الإصابة بالعدوى المتزامنة 127.5 ج/ملم<sup>3</sup>. تمت التوصية بنظام 2RHZE/4RH في 69.5% من مرضانا. كان متوسط الوقت اللازم لبدء العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية 30 يومًا. تم وصف العلاج الثلاثي بعقار TDF/3TC/DTG في 39.1% من الحالات. في نهاية المتابعة، كان لدى 61% من المرضى نتائج إيجابية، وفقد 22% من المرضى للمتابعة. ولوحظت الوفاة في 13% من الحالات.

لا تزال نسبة الإصابة بهذه العدوى المشتركة في المغرب مرتفعة مقارنة بالبيانات الدولية، مما يؤكد الحاجة إلى تكثيف جهود الوقاية والفحص والعلاج .

تتماشى دراستنا مع النتائج الوطنية والدولية. فيما يتعلق بالعوامل الاجتماعية والديموغرافية، فإن الشباب البالغين، الذين يشكلون نسبة كبيرة من السكان الناشطين مهنيًا وجنسيًا، هم الأكثر تأثرًا. كما تساهم السلوكيات عالية الخطورة مثل التدخين وإدمان الكحول وإدمان المخدرات في انتشار هذه العدوى المشتركة. برزت البيولوجيا الجزيئية باستخدام اختبار جين إكسبيرت كأداة أساسية لتشخيص السل لدى المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية .

ولا تزال السيطرة على هذين المرضين في المغرب تتأثر إلى حد كبير بعدد من العوامل الاجتماعية والاقتصادية والبيئية، مما يستلزم تضافر الجهود في إطار متعدد القطاعات والإدارة متعددة التخصصات، بما يتماشى مع الاستراتيجية الوطنية لمكافحة السل والسيدا.

# ANNEXES

## Annexe1 : Fiche d'exploitation

Dossier n° :

### Identité

- Nom et prénom :
- Âge :
- Genre : Homme      Femme
- Profession :
- Lieu de résidence : Urbain      Rural
- Etat matrimonial : Marié      Veuf      Célibataire      Divorcé
- Niveau d'étude :

### Interrogatoire :

- ATCD médicaux : Diabète / HTA / Cardiopathie/ Asthme
- Conduites à risque : tabagisme, cannabisme, alcoolisme, utilisation de drogues
- Statut VIH : positif      négatif      inconnu
- Mode de découverte de VIH : fortuite      symptomatique
- Antécédents personnels de tuberculose : OUI      NON
- Antécédents de contagio tuberculeux : OUI      NON

### Examen clinique :

- Signes fonctionnels
- Signes physiques

### Résultats radiologiques :

- Radiographie thoracique : Normale      Opacité excavée      Caverne      Sd interstitiel  
ADP médiastinale      Miliaire
- Scanner
- IRM
- Echographie

**Bilan biologique :**

Hémogramme

CRP

VS

**Résultats bactériologiques :**

IDR à la tuberculine : oui      non

BK crachats : ED      Culture

GeneXpert : sensible      résistante      non réalisé

**Bilan immuno–virologique :**

Taux de CD4 :

Charge virale :

**TRAITEMENT :**

–Les antibacillaires :

–Les antirétroviraux :

**EFFETS INDESIRABLES :**

Présents      Absents

Si présents quel type

**Résultats de traitement :**

Guéri      Achevé      Pdv      Décédé      Transféré

### Annexe 2 : Autorisation de la délégation provinciale de Meknès

03/10/2024 16:23 0535622976

DRSPS FES MEKNES

المملكة المغربية  
+XHAET I HC4OZE  
وزارة الصحة والحماية الاجتماعية  
+C.L.O.0+ I +A80Z A BHOX o.CE  
المديرية الجهوية بجمعة فاس مكناس  
+C.L.O.0+ I +A80Z A BHOX o.CE

Royaume du Maroc  
Ministère de la Santé  
et de la Protection Sociale  
Direction Régionale à la Région  
Fès - Meknès

المملكة المغربية  
وزارة الصحة والحماية الاجتماعية  
المديرية الجهوية بجمعة فاس مكناس

Ministère de la Santé et de la Protection Sociale  
Direction Régionale Fès - Meknès  
Départ, le : 03 OCT 2024  
N° : 5996

Délégation du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale  
à la Préfecture de Meknès  
COINFECTION TUBERCULOSE  
Date : 04 OCT 2024  
N° d'enregistrement : 857

A

M. LE DELEGUE DU MINISTERE DE LA SANTE ET DE LA PROTECTION  
SOCIALE À LA PRÉFECTURE DE  
MEKNES

COURRIER ARRIVÉ  
B R E S  
Date : 06 OCT 2024  
N° d'enregistrement : 1990

Objet : Autorisation d'une demande pour la collecte des données.

Suite à la demande déposée par Mme BOKJIJ Houda pour la préparation d'une thèse en médecine sur Coïnfection Tuberculose-VIH dans la province de Meknès, je vous demande de bien vouloir accompagner l'intéressée pour la collecte des données d'une période de 3 mois à compter du 07/10/2024 selon la disponibilité de l'information et en respect de la déclaration sur l'honneur ci-joint.

Le Chef de Service du Réseau des Etablissements Sanitaires  
M. Dr. Mohamed HADJICHAOUA

Préfectoral  
Signé : Dr. Rachid TAKAROUT

Directrice Régionale  
Signé : Dr. SAASAA Salima

PI:  
-Déclaration sur l'honneur  
Ampliation :  
-Intéressée

Direction Régionale de la Santé Fès - Meknès sis à Dhar Mahraz ( Hopital Al Ghassani) - FES  
Tél : 05 35 62 35 82 - Fax : 05 35 62 29 76

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Bohórquez JA, Adduri S, Ansari D, John S, Florence J, Adejare O, et al. A novel humanized mouse model for HIV and tuberculosis co-infection studies. *Front Immunol*. 10 mai 2024;15:1395018.
2. Leite DI, de Castro Bazan Moura S, da Conceição Avelino Dias M, Costa CCP, Machado GP, Pimentel LCF, et al. A Review of the Development of Multitarget Molecules against HIV–TB Coinfection Pathogens. *Molecules*. janv 2023;28(8):3342.
3. Bruchfeld J, Correia–Neves M, Källenius G. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 26 févr 2015;5(7):a017871.
4. Organisation mondiale de la Santé; Rapport sur la tuberculose dans le monde 2020 : résumé d’orientation [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/337571>.
5. Abhatoo : Plan stratégique national pour la prévention et le contrôle de la tuberculose au Maroc : 2024–2030 [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <http://www.abhatoo.net.ma/maalama-textuelle/developpement-economique-et-social/developpement-social/sante/politique-sanitaire/plan-strategique-national-pour-la-prevention-et-le-contrôle-de-la-tuberculose-au-maroc-2024-2030>.
6. Maroc | ONUSIDA [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/regionscountries/countries/morocco>.
7. Gray JM, Cohn DL. Tuberculosis and HIV coinfection. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2013;34(1):32-43.
8. Charbonnier F, Janssens JP, Calmy A. Co-infection tuberculose et VIH : enjeux thérapeutiques. *Rev Med Suisse*. 23 nov 2011;318(42):2295-300.
9. HCP Direction Provinciale de Meknès [Internet]. [cité 26 déc 2024]. Disponible sur: [https://www.hcp.ma/region-meknes/Presentation-de-la-Direction-Provinciale\\_r20.html](https://www.hcp.ma/region-meknes/Presentation-de-la-Direction-Provinciale_r20.html).
10. Weiman S, Fox J. American Society for Microbiology; 2015. [Internet]. [cité 11 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519801/figure/fig1/>.

11. FARES asbl [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Histoire de la tuberculose. Disponible sur: <https://www.fares.be/tuberculose/a-propos-de-la-tuberculose/histoire-de-la-tuberculose>.
12. Dutau G. Petite histoire illustrée de la tuberculose. Archives de Pédiatrie. 1 août 2005;12:S88-95.
13. Caminero JA. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. Int J Tuberc Lung Dis. avr 2010;14(4):382-90.
14. Agarwal-Jans S. Timeline: HIV. Cell. oct 2020;183(2):550.
15. Jr CPCEPE. English: HIV-1. Transmission electron micrograph. [Internet]. 1985 [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV-1\\_Transmission\\_electron\\_micrograph\\_AIDS02bbb\\_lores.jpg?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:HIV-1_Transmission_electron_micrograph_AIDS02bbb_lores.jpg?uselang=fr).
16. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
17. Global tuberculosis report 2023 [Internet]. [cité 16 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>
18. Abhatoo : Portail de Recherche Documentaire du Centre National de Documentation [Internet]. [cité 31 janv 2025]. Disponible sur: <http://www.abhatoo.net.ma/maalamatextuelle/developpement-economique-et-social/developpementsocial/sante/maladies/plan-strategique-national-pour-la-prevention-et-lecontrole-de-la-tuberculose-au-maroc-plan-d-extension-2021-2023>.
19. BESP 80 – DELM .pdf [Internet]. [cité 1 févr 2025].
20. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2024/UNAIDS\\_FactSheet](https://www.unaids.org/fr/resources/documents/2024/UNAIDS_FactSheet).
21. Le VIH en chiffre – ALCS [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://alcs.ma/le-vih-en-chiffre/>.

22. VIH–Sida : La situation épidémiologique au Maroc en chiffres. [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://2m.ma//fr/news/VIH–Sida–La–situation–%C3%A9pid%C3%A9miologique–au–Maroc–en–chiffres–cl%C3%A9–20221201>.
23. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV co–infection. *PLoS Pathog*. févr 2012;8(2):e1002464.
24. Nair M, Gettins L, Fuller M, Kirtley S, Hemelaar J. Global and regional genetic diversity of HIV–1 in 2010–21: systematic review and analysis of prevalence. *Lancet Microbe*. nov 2024;5(11):100912.
25. GUIDE DE PRISE EN CHARGE DE LA COINFECTION TUBERCULOSE ET INFECTION A VIH/SIDA ET NOTION SUR LE ONE STOP SHOP. 2020;
26. AIDSinfo | UNAIDS [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://aidsinfo.unaids.org/>.
27. Global tuberculosis report 2017 [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565516>.
28. DR Y. PIRO DELM, LUTTE ANTITUBERCULEUSE AU MAROC. Ministère de la Santé Colloque sur la tuberculose Collectif National des Médecins Généralistes du Maroc RABAT, 27 MARS 2019. [Internet]. [cité 7 janv 2025].
29. Daoudi M, Boussaa S, Echchakery M, Boumezzough A. Risk mapping of human HIV–Leishmaniasis co–infection in Morocco. *Heliyon*. sept 2019;5(9):e02419.
30. Gupta RS. Commentary: Genome–Based Taxonomic Classification of the Phylum Actinobacteria. *Front Microbiol* [Internet]. 22 févr 2019 [cité 7 janv 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.00206/full>.
31. Vincent V. Taxonomie des mycobactéries. *Revue Française des Laboratoires*. 1 févr 1995;1995(273):27-31.
32. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:814943.

33. Henderson HJ, Dannenberg AM, Lurie MB. PHAGOCYTOSIS OF TUBERCLE BACILLI BY RABBIT PULMONARY ALVEOLAR MACROPHAGES AND ITS RELATION TO NATIVE RESISTANCE TO TUBERCULOSIS. *J Immunol.* oct 1963;91:553-6.
34. Bermudez LE, Sangari FJ, Kolonoski P, Petrofsky M, Goodman J. The efficiency of the translocation of *Mycobacterium tuberculosis* across a bilayer of epithelial and endothelial cells as a model of the alveolar wall is a consequence of transport within mononuclear phagocytes and invasion of alveolar epithelial cells. *Infect Immun.* janv 2002;70(1):140-6.
35. Chen M, Gan H, Remold HG. A mechanism of virulence: virulent *Mycobacterium tuberculosis* strain H37Rv, but not attenuated H37Ra, causes significant mitochondrial inner membrane disruption in macrophages leading to necrosis. *J Immunol.* 15 mars 2006;176(6):3707-16.
36. Rogez S. Structure, réplication et variabilité des virus de l'immunodéficience humaine. *Actualités Pharmaceutiques.* 1 sept 2022;61(618):22-6.
37. Furelaud G. Le virus du sida | Planet–Vie [Internet]. 2002 [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/le-virus-du-sida>.
38. TB/VIH : manuel clinique, 2e éd [Internet]. [cité 17 nov 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9241546344>
39. Luetkemeyer AF. Current issues in the diagnosis and management of tuberculosis and HIV coinfection in the United States. *Top HIV Med.* 2010;18(4):143-8.
40. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV–1 and *Mycobacterium tuberculosis* co–infection. *Nat Rev Microbiol.* févr 2018;16(2):80-90.
41. Yang Q, Han J, Shen J, Peng X, Zhou L, Yin X. Diagnosis and treatment of tuberculosis in adults with HIV. *Medicine (Baltimore).* 2 sept 2022;101(35):e30405.
42. El Mahtal M. Épidémiologie de la tuberculose dans la province de Fès :2021–2023.

43. Profil épidémiologique, aspects diagnostiques et évolutifs des patients tuberculeux au centre de diagnostic de la tuberculose et des maladies respiratoires de Settat, Maroc [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/42/185/full/>.
44. El Qarh nada. Tuberculose dans la région d'Agadir : Epidémiologie et méthodes de diagnostic microbiologique. 2023.
45. Sylla A, Marchou B, Kassi N, Ello N, Aba T, Kouakou G, et al. Co-infection tuberculose/VIH : à propos de 717 cas suivis dans un service de maladies infectieuses en Afrique subsaharienne. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2017;47(4, Supplement):S137-8.
46. Fall N, Ngom-Gueye NF, Diop NM, Touré-Badiane N, Dia Kane Y, Diatta A, et al. Co-infection tuberculose/VIH. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2014;31:A157.
47. Kolamou R, Bah BSS, Kalivogui S, Diallo BM, Barry AA. Prévalence de la co-infection tuberculose pulmonaire/VIH entre 2018–2020 dans le Centre de Diagnostic et de Traitement de la tuberculose de Damakania, République de Guinée. 3 juin 2023;17(2):683-8.
48. González-Duran JA, Plaza RV, Luna L, Arbeláez MP, Deviaene M, Keynan Y, et al. Delayed HIV treatment, barriers in access to care and mortality in tuberculosis/HIV co-infected patients in Cali, Colombia. *Colomb Med (Cali)*. 52(4):e2024875.
49. Mugusi SF, Ngaimisi E, Janabi MY, Mugusi FM, Minzi OMS, Sasi PG, et al. Risk factors for mortality among HIV-positive patients with and without active tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. *Antivir Ther*. 2012;17(2):265-74.
50. Ihibbane F, Idalene M, Tassi N. MYCOBACT–13 – La coinfection tuberculose VIH : à propos de 75 cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2016;46(4):82.
51. El Khachine I, Soualhi M, Zehraoui R, Marc K, Bourkadi JE. La co-infection tuberculose VIH : à propos de 30 cas. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2024;16(1):164-5.

52. Kettani AE, Jebbar S, Takourt B, Maaloum F, Diraa O, Farouqi B, et al. Co-infection VIH chez les tuberculeux suivis au service des maladies infectieuses du CHU Ibn Rochd–Casablanca. *The Pan African Medical Journal* [Internet]. 16 août 2018 [cité 8 janv 2025];30(276). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com//content/article/30/276/full>.
53. Méda ZC, Sombié I, Sanon OWC, Maré D, Morisky DE, Chen YMA. Risk factors of tuberculosis infection among HIV/AIDS patients in Burkina Faso. *AIDS Res Hum Retroviruses*. juill 2013;29(7):1045-55.
54. Cui Z, Lin M, Nie S, Lan R. Risk factors associated with Tuberculosis (TB) among people living with HIV/AIDS: A pair-matched case-control study in Guangxi, China. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173976.
55. Duarte R, Lönnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Muñoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018;24(2):115-9.
56. Jiamsakul A, Lee MP, Nguyen K, Merati T, Cuong D, Ditangco R, et al. Socio-economic status and risk of tuberculosis: a case-control study of HIV-infected patients in Asia. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1 févr 2018;22:179-86.
57. Adhikari N, Bhattarai RB, Basnet R, Joshi LR, Tinkari BS, Thapa A, et al. Prevalence and associated risk factors for tuberculosis among people living with HIV in Nepal. *PLoS One*. 28 janv 2022;17(1):e0262720.
58. Abardazzou A, Tassi N. La tuberculose chez les patients infectés par le VIH et suivis au CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2007 et 2012. 2007.
59. Perriot J, Underner M, Peiffer G. Le tabagisme et l'aide à l'arrêt du tabac des patients atteints de tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 1 déc 2018;74(6):391-9.
60. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Tabac et tuberculose maladie. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 oct 2012;29(8):978-93.

61. Mai TQ, Martinez E, Menon R, Anh NTV, Hien NT, Lan NH, et al. Tuberculosis risk factors and Mycobacterium tuberculosis transmission among HIV–infected patients in Vietnam. *Tuberculosis*. mars 2019;115:67-75.
62. Saita NM, Andrade RL de P, Bossonário PA, Bonfim RO, Nogueira J de A, Netto AR, et al. Determinants of coinfection tuberculosis and HIV in prisons in Brazil. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 7 mars 2021;15(02):263-9.
63. Berkchi M, Daoudi M, Soualhi M, Zahraoui R, Marc K, Benamor J, et al. Profil de la co–infection VIH et tuberculose. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 1 janv 2020;12(1):162.
64. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis – a systematic review. *BMC Public Health*. 14 août 2008;8:289.
65. Matulyte E, Davidaviciene E, Kancauskiene Z, Diktanas S, Kausas A, Velyvyte D, et al. The socio–demographic, clinical characteristics and outcomes of tuberculosis among HIV infected adults in Lithuania: A thirteen–year analysis. *PLoS One*. 2023;18(3):e0282046.
66. Deiss RG, Rodwell TC, Garfein RS. Tuberculosis and illicit drug use: review and update. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2009;48(1):72-82.
67. van der Werf MJ, Ködmön C, Zucs P, Hollo V, Amato–Gauci AJ, Pharris A. Tuberculosis and HIV coinfection in Europe: looking at one reality from two angles. *AIDS*. 28 nov 2016;30(18):2845-53.
68. Rodrigues AL, Ruffino–Netto A, de Castilho EA. [Spatial distribution of M. tuberculosis–HIV coinfection in São Paulo State, Brazil, 1991–2001]. *Rev Saude Publica*. avr 2006;40(2):265-70.
69. Mirahmadizadeh A, Sharafi M, Hassanzadeh J, Seif M. Prevalence and risk factors associated with tuberculosis and HIV coinfection in Iran: A multivariate firth logistic regression for rare events. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 31 déc 2023;17(12):1775-81.

70. Bicart–See A, Marchou B, Bauriaud R, Louis D, Obadia M, Auvergnat JC. Particularités de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 oct 1995;25(10):991-7.
71. Rego de Figueiredo I, Branco Ferrão J, Dias S, Vieira Alves R, Drummond Borges D, Torres M, et al. Tuberculosis infection in HIV vs. non–HIV patients. *HIV Med*. sept 2021;22(8):775-9.
72. Driver CR, Munsiff SS, Li J, Kundamal N, Osahan SS. Relapse in persons treated for drug–susceptible tuberculosis in a population with high coinfection with human immunodeficiency virus in New York City. *Clin Infect Dis*. 15 nov 2001;33(10):1762-9.
73. Daley CL, Small PM, Schechter GF, Schoolnik GK, McAdam RA, Jacobs WR, et al. An outbreak of tuberculosis with accelerated progression among persons infected with the human immunodeficiency virus. An analysis using restriction–fragment–length polymorphisms. *N Engl J Med*. 23 janv 1992;326(4):231-5.
74. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV–associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2010;50(10):1377-86.
75. May T, Bevilacqua S. Aspects cliniques actuels de la tuberculose. *EMC – Radiologie*. 1 févr 2005;2(1):116-20.
76. Valin N, Chouaïd C. La tuberculose en France en 2010 : épidémiologie, clinique et microbiologie. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2012;29(2):267-76.
77. LOT F, PINGET R, CAZEIN F, PILLONEL J, LECLERC M, HAGUY H, et al. Fréquence et facteurs de risque de la tuberculose inaugurale de sida en France. *Bull épidémiol hebd*. 2009;(12-13):110-3.
78. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. janv 2017;5(1).
79. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection–related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2010;50 Suppl 3:S223–230.
80. Harmouche H, Ammouri W. La co–infection VIH – Tuberculose. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2009;30:S273-6.

81. Takhar RP, Mirdha K, Purohit G, Maan L, Bainara MK. Impact of HIV Co–Infection on Clinical Presentation in Patients with TB and Correlation of the Findings with Level of Immune Suppression. *Tanaffos*. mars 2018;17(3):188-97.
82. Kouassi B, N’Gom A, Horo K, Godé C, Ahui B, Emvoudou NML, et al. Corrélations des manifestations de la tuberculose pulmonaire avec le degré d’immunodépression au VIH. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 sept 2013;30(7):549-54.
83. Médecine tropicale [Internet]. [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <http://medecinetropicale.free.fr/enseignement.html>.
84. Hudson CP, Wood R, Maartens G. Diagnosing HIV–associated tuberculosis: reducing costs and diagnostic delay. *Int J Tuberc Lung Dis*. mars 2000;4(3):240-5.
85. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, et al. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 5 mars 1992;326(10):668-72.
86. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H, Thi Tuong Oanh D, Thi Cam Thoa N, et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. *J Infect Dis*. 15 déc 2005;192(12):2134-41.
87. Shafer RW, Edlin BR. Tuberculosis in patients infected with human immunodeficiency virus: perspective on the past decade. *Clin Infect Dis*. avr 1996;22(4):683-704.
88. Liberato IR de O, de Albuquerque M de FPM, Campelo ARL, de Melo HRL. Characteristics of pulmonary tuberculosis in HIV seropositive and seronegative patients in a Northeastern region of Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37(1):46-50.
89. Jones BE, Young SM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis*. nov 1993;148(5):1292-7.

90. Toujani S, Ben Salah N, Cherif J, Mjid M, Ouahchy Y, Zakhama H, et al. La primo-infection et la tuberculose pulmonaire. *Revue de Pneumologie Clinique*. 1 avr 2015;71(2):73-82.
91. Iseman M. A Clinician's Guide to Tuberculosis. In 2000 [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Clinician%27s-Guide-to-Tuberculosis-Iseman/6668e164c409d5ddc1343382dbbac820c0c8dc0e>.
92. De Cock KM, Soro B, Coulibaly IM, Lucas SB. Tuberculosis and HIV infection in sub-Saharan Africa. *JAMA*. 23 sept 1992;268(12):1581-7.
93. Abay F, Yalew A, Shibabaw A, Enawgaw B. Hematological Abnormalities of Pulmonary Tuberculosis Patients with and without HIV at the University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia: A Comparative Cross-Sectional Study. *Tuberc Res Treat*. 2018;2018:5740951.
94. AmiloG I, Meludu S, EleP U, Ezechukwu C, Onyenekwe C, Ifeanyichukwu M. Haematologic Indices in Pulmonary Tuberculosis with or without HIV Co-Infection in South Eastern Nigeria. *Advances in Life Science and Technology [Internet]*. 2013 [cité 8 janv 2025]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Haematologic-Indices-in-Pulmonary-Tuberculosis-with-AmiloG.-Meludu/5d0607fb3a7a092f756e7257d7524d2a268f4592>.
95. Saathoff E, Villamor E, Mugusi F, Bosch RJ, Urassa W, Fawzi WW. Anemia in adults with tuberculosis is associated with HIV and anthropometric status in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. juill 2011;15(7):925-32.
96. Denis F, Ploy MC, Martin C, Cattoir V, éditeurs. Front matter. In: *Bactériologie Médicale (Troisième Édition) [Internet]*. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294746161099908>.
97. Procop GW. Laboratory Diagnosis and Susceptibility Testing for Mycobacterium tuberculosis. *Microbiol Spectr*. déc 2016;4(6).
98. Jabri H, Lakhdar N, El Khattabi W, Afif H. Les moyens diagnostiques de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique*. 1 oct 2016;72(5):320-5.

99. Lumb R. The Handbook – Laboratory Diagnosis of Tuberculosis by Sputum Microscopy.
100. Mugusi F, Villamor E, Urassa W, Saathoff E, Bosch RJ, Fawzi WW. HIV co-infection, CD4 cell counts and clinical correlates of bacillary density in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* juin 2006;10(6):663-9.
101. Techniques de coloration des mycobactéries – [Internet]. [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <https://microbiologiemedicale.fr/coloration-mycobacteries-ziehl-auramine/>.
102. Saeed M, Hussain S, Riaz S, Rasheed F, Ahmad M, Iram S, et al. GeneXpert Technology for the diagnosis of HIV-associated tuberculosis: Is scale-up worth it? *Open Life Sciences.* 1 janv 2020;15(1):458-65.
103. Truffot-Pernot C, Veziris N. Les tests bactériologiques de la tuberculose maladie : standards et perspectives. *Revue des Maladies Respiratoires.* 1 oct 2011;28(8):1034-47.
104. Tankeshwar A. Microbe Online. 2016 [cité 11 févr 2025]. Löwenstein-Jensen (LJ) Medium: Preparation, Uses • Microbe Online. Disponible sur: <https://microbeonline.com/preparation-uses-lowenstein-jensen-lj-medium/>
105. Slim-Saidi L, Mehiri-Zeghal E, Ghariani A, Tritar F. Nouvelles méthodes de diagnostic de la tuberculose. *Revue de Pneumologie Clinique.* 1 avr 2015;71(2):110-21.
106. Guillet-Caruba C, Martinez V, Doucet-Populaire F. Les nouveaux outils de diagnostic microbiologique de la tuberculose maladie. *La Revue de Médecine Interne.* 1 déc 2014;35(12):794-800.
107. Référentiel en microbiologie Médicale [Internet]. Société Française de Microbiologie. [cité 8 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/boutique/remic-v7-2022/>.
108. Luneau A. L'intérêt des test IGRA par rapport au test intradermique pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente.
109. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) ou test à la tuberculine. *Médecine et Maladies Infectieuses.* août 2004;34(8-9):358-63.

110. Le Palud P, Herrmann JL, Bergot E. Les tests de détection de l'interféron gamma (IGRA). *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 sept 2018;35.
111. Bergot E, Abiteboul D, Andréjak C, Antoun F, Barras E, Blanc FX, et al. [Practice recommendations for the use and interpretation of interferon gamma release assays in the diagnosis of latent and active tuberculosis]. *Rev Mal Respir*. oct 2018;35(8):852-8.
112. Hochedez P, Zeller V, Truffot C, Ansart S, Caumes É, Tubiana R, et al. Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la tuberculose ganglionnaire observée chez des patients infectés ou non par le VIH. *Pathologie Biologie*. oct 2003;51(8-9):496-502.
113. Horo K, N'Guessan R, Koffi MO, Kouamé–N'Takpé N, Koné A, Samaké K, et al. Test Xpert® MTB/RIF et dépistage des nouveaux cas de tuberculose pulmonaire en routine dans une zone de haute endémicité tuberculeuse. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 sept 2017;34(7):749-57.
114. Hillemann D, Rüsç–Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol*. avr 2011;49(4):1202-5.
115. Morel F, Jaffré J, Sougakoff W, Aubry A, Véziris N. Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic de la tuberculose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 mai 2020;37(5):412-6.
116. Tankeshwar A. *Microbe Online*. 2016 [cité 11 févr 2025]. GeneXpert MTB/RIF Assay · *Microbe Online*. Disponible sur: <https://microbeonline.com/genexpert-mtbrif-assay-principle-procedure-results-interpretations/>.
117. Theron G, Peter J, van Zyl–Smit R, Mishra H, Streicher E, Murray S, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in a high HIV prevalence setting. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2011;184(1):132-40.
118. Boehme CC, Nabeta P, Hillemann D, Nicol MP, Shenai S, Krapp F, et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med*. 9 sept 2010;363(11):1005-15.

119. Sorsa A, Kaso M. Diagnostic performance of GeneXpert in tuberculosis–HIV co-infected patients at Asella Teaching and Referral Hospital, Southeastern Ethiopia: A cross sectional study. PLOS ONE. 27 janv 2021;16(1):e0242205.
120. Lupande D, Kaishusha D, Mihigo C, Itongwa M, Yenga G, Katchunga P. GeneXpert MTB/RIF dans le dépistage de la tuberculose pulmonaire à l'Hôpital Provincial Général de Référence de Bukavu, à l'Est de la République Démocratique du Congo: quelles leçons tirées après 10 mois d'utilisation? Pan Afr Med J. 8 août 2017;27:260.
121. KAMAMFU G, NIKOYAGIZE E, NDAYIRGIJE A, MUCIKIRE E, NZEYIMANA H, Aubry P. ASPECTS RADIOLOGIQUES DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE ASSOCIEE A L'INFECTION A VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE (V.I.H.). MedAfrNoire. 1 janv 1990;37.
122. Nachege J. Clinical aspects of tuberculosis in HIV–infected adults. In 2009. p. 524-31.
123. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 4 févr 1999;340(5):367-73.
124. Harries AD, Maher D, Nunn P. An approach to the problems of diagnosing and treating adult smear–negative pulmonary tuberculosis in high–HIV–prevalence settings in sub–Saharan Africa. Bull World Health Organ. 1998;76(6):651-62.
125. Asimos AW, Ehrhardt J. Radiographic presentation of pulmonary tuberculosis in severely immunosuppressed HIV–seropositive patients. Am J Emerg Med. juill 1996;14(4):359-63.
126. Aspects radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH hospitalisés au service des maladies infectieuses et tropicales de Fann de Dakar, Sénégal. APIDPM Santé tropicale. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.santetropicale.com/manelec/fr/https%3A%2F%2Fwww%2Easantetropicale%2Ecom%2Fmanelec%2Ffr%2Fresume%5Foa%2Easp%3Fid%5Farticle%3D2901>.
127. Milière tuberculeuse soutien pneumologique. [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.soutien-pneumologique.org/>.

128. Im JG, Itoh H, Han MC. CT of pulmonary tuberculosis. *Semin Ultrasound CT MR.* oct 1995;16(5):420-34.
129. Ameurtesse H. L'apport de la TDM dans la tuberculose thoracique chez l'adulte ( A propos de 40 cas ). 18 mars 2010.
130. Grosset J. Place des examens microbiologiques et anatomopathologiques dans la décision diagnostique et thérapeutique. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 mars 1995;25(3):327-33.
131. Beyene D, Lumc Franken K, Yamuah L, Aseffa A, Wiker HG, Kolk A, et al. Serodiagnosis of tuberculous lymphadenitis using a combination of antigens. *J Infect Dev Ctries.* 8 mars 2010;4(2):96-102.
132. Kitinya JN, Richter C, Perenboom R, Chande H, Mtoni IM. Influence of HIV status on pathological changes in tuberculous pleuritis. *Tuber Lung Dis.* juin 1994;75(3):195-8.
133. VIH : cinétique d'apparition des marqueurs biologiques [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.memobio.fr/html/viro/vi\\_vih\\_ci.html](https://www.memobio.fr/html/viro/vi_vih_ci.html)
134. Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les enfants et les adolescents – Problèmes de santé infantile. *Manuels MSD pour le grand public* [Internet]. [cité 8 janv 2025].. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/>.
135. Western Blot HIV Images, Photos | Mungfali [Internet]. [cité 12 févr 2025]. Disponible sur: <https://mungfali.com/explore/Western-Blot-HIV>.
136. Widiyanti M, Adiningsih S, Kridaningsih TN, Fitrianingtyas R. Viral Load and CD4+ Markers as Determinants of Tuberculosis Coinfection Among People Living with HIV/AIDS in Papua Indonesia. *Asia Pac J Public Health.* nov 2023;35(8):510-5.
137. Fenner L, Atkinson A, Boulle A, Fox MP, Prozesky H, Zürcher K, et al. HIV viral load as an independent risk factor for tuberculosis in South Africa: collaborative analysis of cohort studies. *J Int AIDS Soc.* 23 juin 2017;20(1):21327.
138. Ayana GM, Akalu TY, Ayele TA. Joint Modeling of Incidence of Tuberculosis and Change in Viral Load Over Time Among Adult HIV/AIDS Patients on Anti-

- Retroviral Therapy at Zewditu Memorial Hospital in Addis Ababa, Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021;13:239-49.
139. Day JH, Grant AD, Fielding KL, Morris L, Moloji V, Charalambous S, et al. Does tuberculosis increase HIV load? *J Infect Dis*. 1 nov 2004;190(9):1677-84.
140. Gayout M, Ballouhey J, Melloni B. Modalités de traitement de la tuberculose. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 sept 2017;56(568):30-7.
141. Programme national de lutte antituberculeuse – Guide national de prise en charge de la tuberculose chez l'enfant et l'adolescent, à l'usage des professionnels de la santé, 2020. [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sante.gov.ma/>.
142. Lanternier F, Dalban C, Perez L, Bricaire F, Costagliola D, Caumes E. Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1 nov 2007;11:1203-9.
143. Perriot J, Chambonnet É, Eschalier A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 avr 2011;28(4):542-55.
144. Kouassi B, Horo K, Vilasco B, Koffi N, Kouamé Y, Ahui B, et al. Syndrome de Lyell chez trois malades VIH (+) sous traitement antituberculeux. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 mars 2010;27(3):247-50.
145. Breen R a. M, Miller RF, Gorsuch T, Smith CJ, Schwenk A, Holmes W, et al. Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection. *Thorax*. sept 2006;61(9):791-4.
146. Nunn P, Brindle R, Carpenter L, Odhiambo J, Wasunna K, Newnham R, et al. Cohort Study of Human Immunodeficiency Virus Infection in Patients with Tuberculosis in Nairobi, Kenya: Analysis of Early (6-Month) Mortality. *Am Rev Respir Dis*. oct 1992;146(4):849-54.
147. Pozniak AL, Miller R, Ormerod PL. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons: *Aids*. mars 1999;13(4):435-45.

148. Lopes C, Alves H, Rabadão E, Oliveira J, Pombo V, Saraiva da Cunha JG, et al. Infection à VIH et tuberculose, à propos de 32 cas. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 1995;25(6):830-4.
149. Denis B, Pavie J, Wargnier A, Porcher R, Molina JM. M-07 Évolution et pronostic de la co-infection VIH–tuberculose (TB) sur une cohorte de 64 patients. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juin 2008;38:S168.
150. Domoua K, Coulibaly G, N'Dhartz M, Traore F, Kanga K, Konan JB, et al. Le nouveau visage de la tuberculose dans le contexte de l'association Tuberculose–VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Tubercle and Lung Disease*. 1 déc 1995;76(6):505-9.
151. Delcey V, Diemer M, Sellier P, Raskine L, Fihman V, Champion K, et al. Étude descriptive de 111 patients co-infectés VIH–tuberculose. *La Revue de Médecine Interne*. 30 juin 2007;28:106.
152. Nfissi L, Elotmani FZ, Boumzaoued S, Serraj M, Amara B, Elbiaze M, et al. Les particularités radiocliniques et bactériologiques de la tuberculose au cours de l'infection par le VIH. *Revue des Maladies Respiratoires*. janv 2012;29:A126-7.
153. Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr>.
154. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 25 févr 2010;362(8):697-706.
155. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 20 oct 2011;365(16):1492-501.
156. Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis–coinfecté patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. sept 2006;43(1):42-6.

157. Abraham B, Marie L, Maréchal E, Thévenet S, Rossier A, Chakevatdze E, et al. CL4–01 Tuberculose et VIH: étude rétrospective monocentrique depuis l'ère des multithérapies anti-rétrovirales. *Médecine et Maladies Infectieuses*. juin 2004;34:579.
158. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*. 23 sept 2005;19(14):1481-6.
159. Huchon G. Tuberculose : Infection et maladie. EMC – Pneumologie. 1 oct 2012;9:1-22.
160. Schutz C, Meintjes G, Almajid F, Wilkinson R, Pozniak A. Clinical management of tuberculosis and HIV–1 co-infection. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*. 1 déc 2010;36:1460-81.
161. Bonnet M, Bhatt N, Baudin E, Silva C, Michon C, Taburet AM, et al. Nevirapine versus efavirenz for patients co-infected with HIV and tuberculosis: a randomised non-inferiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 1 avr 2013;13(4):303-12.
162. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A, et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*. 10 avr 2010;375(9722):1278-86.
163. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell FV, et al. Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease. *Life (Basel)*. 29 oct 2020;10(11):262.
164. Karmakar S, Sharma SK, Vashishtha R, Sharma A, Ranjan S, Gupta D, et al. Clinical characteristics of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in North Indian population of HIV/AIDS patients receiving HAART. *Clin Dev Immunol*. 2011;2011:239021.
165. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, Rebe K, Morroni C, Pepper DJ, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory

- syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2009;48(5):667-76.
166. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis–associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource–limited settings. *Lancet Infect Dis*. août 2008;8(8):516-23.
167. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire –[Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/syndrome-inflammatoire-de-reconstitution-immune/>.
168. Séréni D, Bourgarit A. Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. *La Revue de Médecine Interne*. juin 2009;30:S15-6.
169. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo–controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis–associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 24 sept 2010;24(15):2381-90.
170. Castelnuovo B, Manabe YC, Kiragga A, Kanya M, Easterbrook P, Kambugu A. Cause–specific mortality and the contribution of immune reconstitution inflammatory syndrome in the first 3 years after antiretroviral therapy initiation in an urban African cohort. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2009;49(6):965-72.
171. Bourgarit A, Carcelain G, Martinez V, Lascoux C, Delcey V, Gicquel B, et al. Explosion of tuberculin–specific Th1–responses induces immune restoration syndrome in tuberculosis and HIV co–infected patients. *AIDS*. 9 janv 2006;20(2):F1–7.
172. Velasco M, Castilla V, Sanz J, Gaspar G, Condes E, Barros C, et al. Effect of Simultaneous Use of Highly Active Antiretroviral Therapy on Survival of HIV Patients With Tuberculosis. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. févr 2009;50(2):148-52.
173. Wa Ilunga EN, Muya RK, Kaponda AA, Kaput CMA, Kalonji SM, Chiribagula VB, et al. [Prevalence of HIV–Tuberculosis co–infection and HIV impact on patients

- with tuberculosis in the Lubumbashi Health Zone from 2014 to 2015]. *Rev Pneumol Clin.* févr 2018;74(1):9-15.
174. Dagnra AY, Adjoh K, Tchaptchet Heunda S, Patassi AA, Sadzo Hetsu D, Awokou F, et al. [Prevalence of HIV–TB co–infection and impact of HIV infection on pulmonary tuberculosis outcome in Togo]. *Bull Soc Pathol Exot.* déc 2011;104(5):342-6.
175. d’Arminio Monforte A, Sabin CA, Phillips A, Sterne J, May M, Justice A, et al. The changing incidence of AIDS events in patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med.* 28 févr 2005;165(4):416-23.
176. Lawn SD, Bekker LG, Middelkoop K, Myer L, Wood R. Impact of HIV infection on the epidemiology of tuberculosis in a peri–urban community in South Africa: the need for age–specific interventions. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2006;42(7):1040-7.
177. DELM [Internet]. [cité 2 févr 2025]. Disponible sur: [https://www.sante.gov.ma/Pages/ADM\\_Centrale/DELM.aspx](https://www.sante.gov.ma/Pages/ADM_Centrale/DELM.aspx).
178. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, Thsabangu N, Moshabela M, Struthers H, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV–infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS.* 13 mars 2009;23(5):631-6.
179. Antonucci G, Girardi E, Raviglione M, Vanacore P, Angarano G, Chirianni A, et al. Guidelines of tuberculosis preventive therapy for HIV–infected persons: a prospective, multicentre study. GISTA (Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS). *Eur Respir J.* août 2001;18(2):369-75.





أطروحة رقم 25/064

سنة 2025

# العدوى المشتركة بين السل وفيروس نقص المناعة البشرية في عمالة مكناس

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2025/02/24

من طرف

السيدة بوقجيج هدى

المزداة في 15 يناير 1999 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

## الكلمات الأساسية :

العدوى المشتركة - علم الأوبئة - التشخيص البيولوجي - المنفطرة السلية - تثبيط المناعة -  
فيروس نقص المناعة البشري

## اللجنة

الرئيس

السيد ورساني عزيز  
أستاذ في علم الأمراض الرئوية

المشرف

السيد السبيطي محمد  
أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

أعضاء

السيد الرامي محمد  
أستاذ في علم الفطريات

السيد الحمادي خالد  
أستاذ في علم المناعة

السيد البناي جلال  
أستاذ في الأمراض الجلدية





أطروحة رقم 25/064

سنة 2025

## العدوى المشتركة بين السل وفيروس نقص المناعة البشرية في عمالة مكناس

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2025/02/24

من طرف

السيدة بوقجيج هدى

المزداة في 15 يناير 1999 بمكناس

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

#### الكلمات المفتاحية

العدوى المشتركة - علم الأوبئة - التشخيص البيولوجي - المتفطرة السلية - تثبيط المناعة  
فيروس نقص المناعة البشري

#### اللجنة

السيد ورساني عزيز ..... الرئيس

أستاذ في أمراض الرئة

السيد السبيطي محمد ..... المشرف

أستاذ في علم الإحياء الدقيقة

السيد الرامي محمد ..... أعضاء

أستاذ في علم الطفيليات

السيد الحمادي خالد ..... أعضاء

أستاذ في علم المناعة

السيد البناي جلال ..... أعضاء

أستاذ في طب الأمراض الجلدية