

Université de Lille

Année Universitaire 2017/2018

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenu publiquement le 14 mai 2018

Par Mme CLARET Sophie

VIH et tuberculose en Guadeloupe

Membres du jury :

Président : Monsieur Christophe Carnoy, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie à Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Madame Anne Goffard, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille Praticien Hospitalier au CHRU de Lille.

Assesseur(s) : Monsieur Gervois Phillippe, Maître de Conférences en Biochimie, à la Faculté de Pharmacie de Lille. Madame Emilie DELEDEUILLE, Docteur en Pharmacie.

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules

Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie

M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	<u>GRAVE</u>	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie

M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Remerciements

A **Madame Goffard**, ma directrice de thèse.

Je vous exprime une profonde reconnaissance et un grand respect. Merci de m'avoir guider tout au long de ma thèse, merci de votre gentillesse et de votre disponibilité malgré la distance.

A **Monsieur Carnoy**, mon président du jury.

Je tiens à vous présenter mes sincères remerciements pour avoir accepté de présider mon jury de thèse, et de m'avoir accompagner dans les démarches administratives.

A **Monsieur Gervois**, d'avoir accepter de faire partie du jury de ma thèse. Merci d'accepter de juger mon travail.

A **Emilie Deledeuille**, merci d'avoir été à mes côtés pendant toutes ces années d'études, et d'avoir accepter de participer au jury de ma thèse.

A **mes parents**, Je tiens à vous remercier pour tous les sacrifices, le soutien, l'amour que vous m'avez apporté chaque jour. Sans vous je n'aurais jamais pu réaliser ce projet, partir en métropole et réaliser mes études. Sans vous rien n'aurait été possible. Je vous dédie cette thèse.

A **mon frère**, Celui qui a toujours cru en moi, qui m'a toujours soutenu, celui a qui je dois une grande partie de ce que je suis aujourd'hui.

A **mon conjoint**, Celui qui m'a accompagné, soutenu, épaulé, qui a toujours été présent à mes côtés, celui qui m'a donné la force et le courage d'aller jusqu'au bout. Cette thèse marque la fin de mes études, une page se tourne et une nouvelle vie en Guadeloupe commence pour nous.

A **ma famille, mes beaux-parents, mes amis** de Guadeloupe et de Métropole, toujours là pour moi.

Abréviation

TB : tuberculose

MT : Mycobacterium tuberculosis

VIH : Le virus de l'immunodéficience humaine

MDR-TB : Multidrug-resistant TB

XDR-TB extensively drug resistant tuberculosis

RX : radiographie

BAAR : bacilles acido-alcool-résistants

PCR : "Polymerase Chain Reaction", réaction de polymérisation en chaîne

IDR : intradermoréaction

LT : lymphocyte T

IFN γ : interféron gamma

Tuberculose-MR : tuberculose multi résistante

Tuberculose-UR : tuberculose ultra résistante

DASTRI : déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés

CV: charge virale

INTI: inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse

TDF : tenofovir disoproxil fumarate

Table des matières

REMERCIEMENTS	10
ABREVIATION	11
INTRODUCTION	14
I GENERALITES SUR LE VIH ET MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	15
1.1 HIV.....	15
1.1.1 <i>Historique de la pandémie</i>	15
1.1.2 <i>Classification et structure</i>	16
1.1.3 <i>Le cycle de réplication</i>	18
1.2 TUBERCULOSE	19
1.2.1 <i>Histoire de la pandémie</i>	19
1.2.2 <i>Classification et structure</i>	20
II HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIH	21
2.1 HIV	21
2.1.1 <i>Modes de transmission</i>	21
2.1.2 <i>Clinique</i>	23
2.1.3 <i>Méthodes de diagnostic</i>	26
2.2 TUBERCULOSE	33
2.2.1 <i>Modes de transmission</i>	33
2.2.2 <i>Clinique</i>	36
2.2.3 <i>Méthodes de diagnostic</i>	39
III TRAITEMENTS	45
3.1 HIV	45
3.1.1 <i>Principes des traitements antirétroviraux</i>	45
3.1.2 <i>Effets indésirables et interactions médicamenteuses</i>	55
3.2 TUBERCULOSE	56
3.2.1 <i>Principes des traitements</i>	56
3.2.2 <i>Effets indésirables et contre indication</i>	65
3.2.3 <i>Résistance aux antibiotiques</i>	67
3.3 CO-INFECTION VIH ET TUBERCULOSE	70
VI SITUATION EN GUADELOUPE	72
4.1 SITUATION DES INFECTIONS :	72
4.1.1 <i>VIH</i>	74
4.1.2 <i>Tuberculose</i>	80
4.1.3 <i>Co-infection Vih et tuberculose</i>	86
4.2 PRISE EN CHARGE EN GUADELOUPE	88

4.2.1 Dépistage.....	88
4.2.1.1 VIH.....	88
4.2.1.2 Tuberculose.....	92
4.2.2 Prévention.....	93
4.2.2.1 VIH.....	93
4.2.2.2 Tuberculose.....	100
4.3 SUIVI DES PATIENTS:	105
4.3.1 Tuberculose.....	105
4.3.2 VIH.....	106
4.3.3 Observance et automédication.....	109
4.3.4 Rôle du pharmacien.....	110
CONCLUSION	112
BIBLIOGRAPHIE.....	114
ANNEXES 117	

Introduction

En Guadeloupe, le taux de séropositivité est une fois et demie plus élevé qu'au niveau national.(1) De plus, le VIH et la tuberculose, accélèrent mutuellement leur progression et forment une association meurtrière. La tuberculose est une cause majeure de mortalité chez les personnes vivants avec le VIH. Elle est responsable de 13% environ des décès dus au SIDA dans le monde. En 2015, il y avait environ 10,4 millions de cas de tuberculose à l'échelle mondiale, dont 1,2 millions (11%) chez les personnes vivant avec le VIH. (2)

La tuberculose (TB) et l'infection à virus d'immunodéficience humaine (VIH) constituent deux problèmes majeurs de santé publique. Dans l'évolution naturelle de l'infection par le VIH, à mesure que l'infection progresse et que l'immunité décline, la sensibilité aux infections telles que la TB augmente. Par ailleurs, le *Mycobacterium tuberculosis* (MT) augmente le risque d'évolution de l'infection à VIH vers la maladie avec aggravation de l'immunodéficience.

En Guadeloupe, le taux de déclaration de tuberculose a connu un pic en 2010 puis commence à se stabiliser, tandis que le VIH reste à des taux très élevés par rapport à la métropole.

La prise en charge de la co-infection TB-VIH requiert l'administration concomitante des antirétroviraux et des antituberculeux. Il est établi qu'il existe des interactions synergiques négatives entre les deux infections et que les interventions ciblant conjointement la TB et le VIH permettent d'en réduire les taux de morbidité et de mortalité. Cependant, les programmes de lutte contre ces deux affections sont généralement mis en œuvre séparément dans beaucoup de pays.

Les personnes vivant avec le VIH sont confrontées aux menaces émergentes de tuberculose résistante aux médicaments, telle que la tuberculose multi-résistante (MDR-TB) et la tuberculose ultra-résistante (XDR-TB). À travers le monde, on estimait à environ 310 000 personnes le nombre d'individus atteints de la MDR-TB parmi toutes les personnes signalées comme atteintes de la tuberculose pulmonaire en 2011. (3)

Qu'elles sont les statistiques en Guadeloupe pour la tuberculose et le VIH ? Qu'elles sont les freins à la baisse des taux d'infections ? Quelles sont les actions mises en place pour lutter contre les infections ? Comment améliorer la prise en charge ?

En premier lieu, nous allons étudier les généralités, l'histoire naturelle et les traitements du VIH et de la tuberculose puis de la co-infection VIH et tuberculose. En second lieu, nous allons étudier la situation des infections, l'épidémiologie, les croyances, le dépistage, la prévention et le suivi en Guadeloupe. Nous verrons également tout au long de l'étude le rôle du pharmacien d'officine.

I Généralités sur le VIH et *Mycobacterium tuberculosis*

1.1 HIV

1.1.1 *Historique de la pandémie*

Le point de départ a été localisé en Afrique centrale, plus précisément dans l'ancien Congo belge, devenu Zaïre, aujourd'hui République démocratique du Congo. Il ne faisait pas de doute que le VIH était une forme ayant évolué à partir d'un virus du singe, passé à l'homme, et sorti de la forêt. Les premières publications sur des cas de SIDA remontent à 1981. En effet, les premiers cas sont reconnus à San Francisco. En Californie, une nouvelle maladie frappe des hommes homosexuels. Ils présentent une pneumocystose pulmonaire associée à une immunodépression sévère. Ils décèdent rapidement. Progressivement, d'autres cas sont décrits aussi bien aux Etats-Unis que dans d'autres pays du monde. La maladie existe aussi chez les hémophiles, les toxicomanes... La communauté scientifique arrive assez rapidement à la constatation que cette maladie est une infection, contagieuse, transmissible par voie sanguine et sexuelle. Dans les mois suivants, on va découvrir que la maladie touche déjà tous les continents.

En 1982, un nom est donné à cette maladie : le Syndrome d'Immuno-déficience Acquise. L'idée d'une maladie virale fait son apparition mais demande encore à être démontrée. En 1983, le virus du VIH-1 est découvert par L.Montagné, F. Barré-Sinoussi et JC Schermann. Et en 2008 L. Montagné et F. Barré-Sinoussi reçoivent le prix Nobel de Médecine en révélant un nouveau virus différent de ceux jusque-là suspects d'être responsables du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). En 1987, c'est l'apparition du premier composé antirétroviral, l'AZT, et son cortège d'effets secondaires. 1996 semble dans un premier temps signer l'arrêt de mort du VIH : les trithérapies permettent de réduire le virus quasiment à néant. On le dit indétectable dans le sang. Les premières années, les effets secondaires du

traitement sont très lourds, le malade doit avaler des dizaines de comprimés par jour. Et en 2007, la trithérapie ce n'est parfois que deux comprimés par jour, facilement oubliés. Mais le virus est toujours là. Il suffit d'arrêter les médicaments pour qu'il prolifère à nouveau dans le corps. Pourtant, les comportements se relâchent et les médecins constatent chaque jour une recrudescence du nombre de contaminations ou de comportements à risque.

La présence d'Haïtiens venus travailler au Congo-Kinshasa, qui venaient d'accéder à l'indépendance en 1960, explique que certains d'entre eux aient importé le virus dans leur pays à leur retour, aux environs de 1964. A partir de là, le virus a gagné les Etats-Unis et les caraïbes, tandis que dans le même temps, il se propageait à d'autres pays d'Afrique subsaharienne. Le virus a infecté 75 millions d'individus à travers le monde et a causé la mort de 36 millions de personnes.

1.1.2 Classification et structure

Le virus de l'immunodéficience humaine appartient à la famille des *Retroviridae*, genre *Lentivirus*. Il fait parti de l'espèce *Human Immunodeficiency virus 1 et 2* (VIH-1 et VIH-2). Le VIH-1 est présent sur l'ensemble des continents alors que le VIH-2 est présent surtout en Afrique de l'Ouest.

Les VIH se définissent par leur structure. Ce sont des particules enveloppées de 100 nm de diamètre, possédant un génome fait de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) simple brin (fig 1). Il est constitué de 3 régions codantes : gag, pol, env qui codent respectivement les antigènes de la nucléocapside, les enzymes assurant la réplication virale (rétrotranscriptase, intégrase et protéase) et les protéines de surface du virion.

Le génome est diploïde, il est composé de 2 ARN (+) monocaténaïres identiques.

On distingue, une enveloppe virale, formée d'une double couche lipidique d'origine cellulaire, et de deux glycoprotéines (gp) virales. La glycoprotéine transmembranaire, appelée glycoprotéine de fusion (gp41) traverse la double couche lipidique. Elle est attachée à la glycoprotéine d'enveloppe externe, appelée glycoprotéine de surface, (gp120), qui fait saillie à la surface du virus sous forme de spicules (4) La gp120 est l'élément viral qui viendra reconnaître le CD4 lors de l'attachement du virus. Elle joue le rôle de récepteur viral de la molécule membranaire CD4 des cellules hôtes. L'enveloppe dérive de la cellule hôte : il en résulte qu'elle contient quelques protéines membranaires de cette dernière. A l'intérieur de l'enveloppe, se trouve une

matrice protéique composée de la protéine p17 et, encore à l'intérieur, la capside composée de protéines p24. La capside est formée par l'assemblage de la protéine p24. Elle contient le génome viral et des enzymes.

Par ailleurs, la capside contient des enzymes virales : la transcriptase inverse, l'intégrase et la protéase. Leur particularité est la capacité de l'enzyme transcriptase inverse de rétrotranscrire l'ARN génomique en ADN proviral. Il va s'intégrer au génome humain sous la forme d'un ADN proviral.

La variabilité génétique des VIH est importante. Une classification des VIH-1 en trois groupes distincts a été établie (5). Le groupe M, majoritaire, regroupant 9 sous-types VIH-1(A-D, F-H, J et K). Au niveau mondial, les sous types C sont majoritaires, et en France, c'est le sous type B qui est majoritaire ; Le groupe O (outlier) identifié au Cameroun et au Gabon, beaucoup plus rare. Et, le groupe N identifié au Cameroun. La possibilité de co-infection par des sous-types VIH-1 différents est l'origine de nouveaux virus recombinants. Par exemple il peut y avoir une co-infection d'un virus du groupe O plus un virus du groupe M. (5)

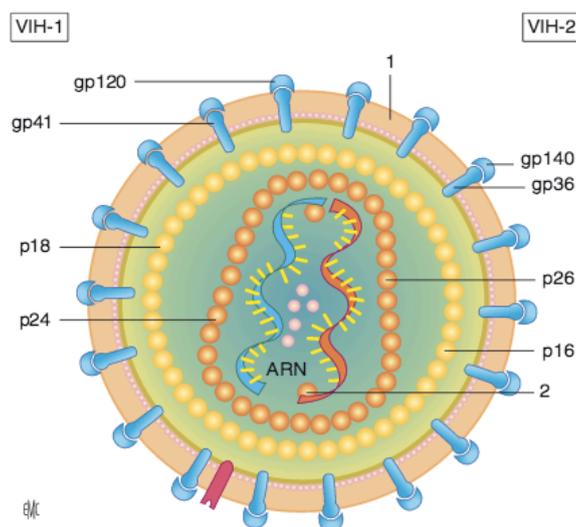


Figure 1. Structure des virus de l'immunodéficience humaine (VIH) Les différents poids moléculaires des protéines structurales du VIH-1 sont indiqués sur la gauche de la figure, et du VIH-2 sur la droite. ARN : acide ribonucléique ; gp : glycoprotéine. 1. Double couche lipidique ; 2. transcriptase inverse (4)

1.1.3 Le cycle de réplication

Leur mode de réplication est très spécifique :

La réplication du VIH chez l'homme a lieu dans tous les tissus (ganglions, intestins, cerveau..) et les liquides biologiques (sang, sperme...) dans lesquels les cellules cibles sont présentes. Les cellules cibles du VIH doivent exprimer à leur surface la molécule CD4. Le récepteur CD4, en effet, présente une haute affinité pour la molécule gp120. Outre les lymphocytes TCD4+, les monocytes-macrophages, les cellules folliculaires dendritiques, les cellules de Langerhans cutanées et les cellules de la microglie cérébrale qui expriment ce récepteur, peuvent être contaminés.

Le cycle de réplication du virus peut être divisé en deux étapes. La première, qui se termine par l'intégration du virus dans le génome cellulaire, la deuxième, qui comprend la synthèse de nouveaux virions. Chaque étape de la réplication des VIH peut être la cible d'intervention thérapeutique (4). Le VIH pénètre dans la cellule cible après reconnaissance par l'enveloppe virale (gp 120) de récepteurs spécifiques : l'antigène CD4 ayant une forte affinité pour la gp 120.

Cette reconnaissance entraîne une modification de la conformation de la gp120, permettant la reconnaissance et la liaison de cette molécule aux co-récepteurs CCR5 et CXCR4 permettant ainsi la fusion cellulaire.

Le tropisme CCR5 ou CXCR4 du VIH est fonction de l'évolution de l'infection dans le temps : plus l'infection est avancée, plus le VIH développe un tropisme pour le CXCR4. La capsidie pénètre dans le cytoplasme cellulaire et libère les deux brins d'ARN. Cette étape est spécifique aux rétrovirus. L'ADN proviral est ensuite produit par la copie de l'ARN viral via la transcriptase inverse. Il est ensuite intégré au génome de la cellule hôte grâce à l'intégrase virale.

L'ADN bicaténaire pénètre dans le noyau cellulaire, selon un processus actif encore mal compris.

Une particularité de la transcriptase inverse est de ne pas être fidèle dans sa transcription et de souvent faire des erreurs. C'est la raison pour laquelle le VIH a une très grande variabilité génétique. Les étapes suivantes conduisent à la production de nouvelles particules virales : la transcription du provirus en ARN messenger, la synthèse de protéines virales, l'assemblage des polyprotéines virales clivées et l'encapsidation de l'ARN viral.

Tout ceci aboutit à la formation de nouvelles particules virales bourgeonnant à la surface des cellules et libérées dans le milieu extracellulaire afin d'infecter de nouvelles cellules. La réplication virale est constante, avec un renouvellement permanent des virions circulants (109 virions par jour). (5).

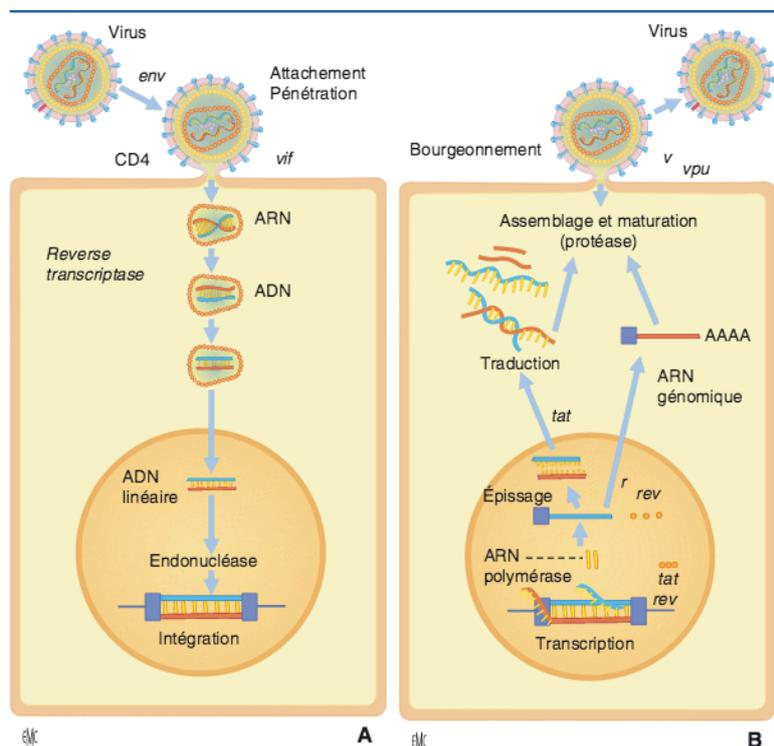


Figure 2. Cycle de réplication des virus de l'immunodéficience humaine (VIH). (5)

A. La première partie du cycle débute par l'attachement du virus à la molécule CD4 et se termine par l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) proviral dans le génome cellulaire.

B. La deuxième partie du cycle débute par la transcription de l'ADN proviral et se termine par la sortie de nouveaux virions par bourgeonnement à la surface de la cellule.

1.2 Tuberculose

1.2.1 Histoire de la pandémie

L'ancienneté de la tuberculose est attestée par l'existence de lésions osseuses caractéristiques du mal de Pott, découvertes sur des squelettes très anciens comme certains datés du néolithique ou chez des momies de l'Égypte ancienne. Les Grecs nommaient la tuberculose "phtisie".

Polichinelle, avec sa bosse, n'est qu'une version moderne de la gibbosité pottique (tuberculose osseuse qui atteint les vertèbres). Les anciens connaissaient tant les formes osseuses que les formes viscérales de la tuberculose car ils existent dans l'iconographie et les textes anciens des civilisations méditerranéennes, orientales, extrême-orientales et aussi dans des poteries de l'Amérique précolombienne. Plus récemment, c'est par un privilège de la monarchie française que le roi " guérissait " le jour de son sacre des écrouelles c'est-à-dire les adénites cervicales tuberculeuses fistulisées. Enfin, certaines formes de la maladie n'ont été individualisées que tardivement : ainsi la description de la méningite tuberculeuse ne remonte qu'au milieu du XVIIIème siècle.

La tuberculose est entrée dans l'ère scientifique au début du XIXème siècle grâce à Laennec. Celui-ci découvrit non seulement l'auscultation médiate (le stéthoscope), mais surtout, il individualisa la tuberculose en tant qu'entité anatomo-clinique ce que confirmera l'histologie, quelques dizaines d'années plus tard. La transmissibilité de la tuberculose a été démontrée en 1866 par Villemin, déjà défendue par Frascator en Italie au XVIème siècle. La tuberculose devient un véritable fléau à la fin du 18ème et au début du 19ème siècle. A cette époque, la cure "hygiéno-diététique" et le repos dans des établissements spécialisés (sanatoria) étaient la seule chance de guérison pour les tuberculeux, car il n'existait pas encore de traitement médicamenteux.(6)

Enfin, les progrès décisifs ont découlé des découvertes successives de la nature bactérienne de la tuberculose par Robert Koch en 1882, de la mise au point du BCG en 1921 par Calmette et Guérin, de la découverte de la streptomycine en 1943 par Waksman et, plus récemment, du séquençage complet du génome de *M. tuberculosis* en 1998.(7)

1.2.2 Classification et structure

Les bactéries du genre *Mycobacterium* appartiennent à la famille des *Mycobacteriaceae* et à l'ordre des *Actinomycetales*. La tuberculose est la conséquence d'une contamination par *Mycobacterium tuberculosis*, les cas secondaires à *Mycobacterium bovis* étant exceptionnels.

Une trentaine d'espèces pathogènes pour l'homme est bien caractérisée, et de nombreuses autres ne sont pas encore classées, d'où l'ancien terme de «

mycobactérie atypique » ou de « mycobactérie anonyme ». Parmi les espèces pathogènes, c'est le *M. tuberculosis* (bacille de Koch) qui provoque la tuberculose, tout comme le font *M. bovis* et *M. africanum*.

M. tuberculosis n'existe que dans l'espèce humaine. De nombreuses autres espèces de mycobactéries sont pathogènes pour l'homme; citons *M. leprae*, agent de la lèpre, classée à part, et les mycobactéries dites non tuberculeuses, dont la détermination est devenue familière du fait de leur pathogénie opportuniste. (8)

La richesse en acide mycolique confère une résistance particulière à son enveloppe extérieure, la protégeant de son environnement. Sa couche interne est composée de peptidoglycane relié à l'arabinogalactane, lui-même estérifié par des acides mycoliques responsables des propriétés d'hydrophobie, une très faible perméabilité et de ce fait une absence d'efficacité de la plupart des antibiotiques. Elle est protégée par une enveloppe très épaisse, peu perméable et exceptionnellement riche en lipides. C'est la structure de la paroi cellulaire qui confère au bacille tuberculeux ses capacités acido-alcool-résistantes.

Ces bactéries se colorent très mal par les techniques conventionnelles du fait de la richesse en lipides des parois gênant la pénétration des colorants. (9) Les bacilles tuberculeux sont caractérisés par une croissance très lente, avec un temps de génération de 24 heures. Ce bacille intègre des moyens de défense permettant sa survie et sa multiplication dans les macrophages. Après phagocytose, il est capable d'inhiber l'acidification et la fusion entre phagosome et lysosome, ce qui lui permet de prospérer à l'intérieur du phagosome. Il est équipé d'un système de détoxification des radicaux libres et de chélation du fer facilitant sa survie dans les macrophages.

M. tuberculosis ne libère aucune toxine et la maladie résulte essentiellement de la prolifération des mycobactéries et de leur interaction avec les cellules de l'hôte. (8)

II Histoire naturelle de l'infection VIH

2.1 HIV

2.1.1 Modes de transmission

Le VIH peut se transmettre de trois façons, par voie sexuelle, sanguine ou par transmission fœtale. (fig 3)

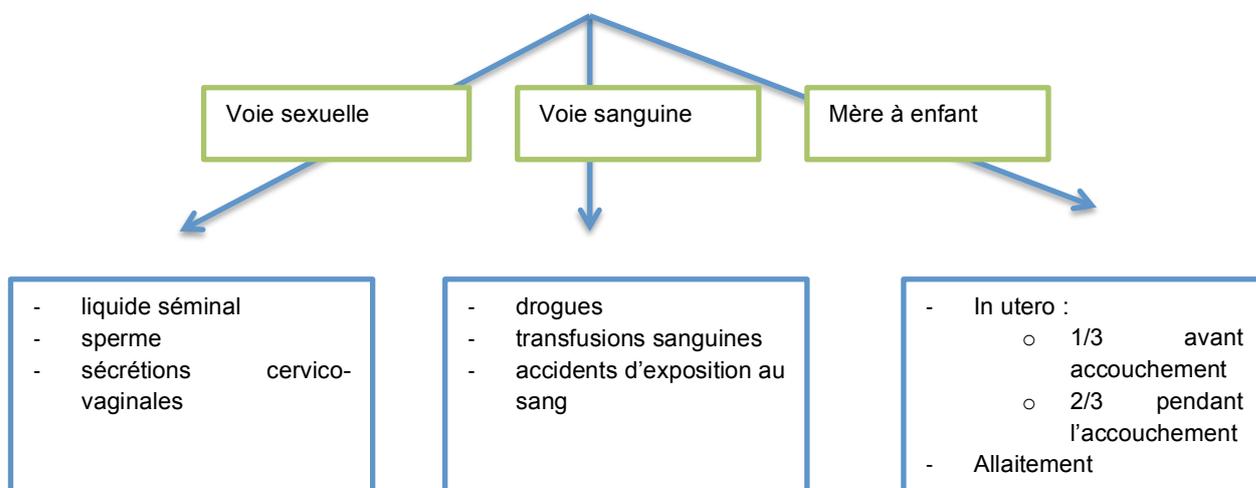


Figure 3. Différents modes de transmission du VIH (2)

2.1.1.1 Transmission par voie sexuelle

Les virus VIH sont présents dans les sécrétions vaginales et le sperme. Ils sont transmis lors des rapports homosexuels ou hétérosexuels non protégés. En effet, le risque de transmission dépend du type de relation sexuelle et aussi de la quantité du virus présent dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales(2). C'est le mode de contamination le plus fréquent, avec un risque estimé de transmission du VIH si le partenaire est séropositif de 0.04% en cas de rapport oral, 0.3-3% en cas de rapport anal réceptif et 0.05-0.15% en cas de rapport vaginal réceptif. (5) Le moyen le plus efficace de prévention contre le VIH est le préservatif masculin ou féminin, y compris lors des rapport oro-génitaux, qui permet également une protection contre les autres IST. (5)

2.1.1.2 Transmission par voie sanguine

Le risque le plus important de transmission est chez les usagers de drogues intraveineuses. La transmission des VIH par le sang peut être effectuée lors d'une transfusion de sang ou de dérivés sanguins, lors de l'exposition percutanée à

du sang infecté (personnel soignant), ou lors d'usage de drogues par voie intraveineuse (toxicomanes).

La transmission par transfusion de sang ou de dérivés sanguins est devenue presque nulle suite au dépistage systématique lors des dons de sang, et aux améliorations techniques liées au dépistage.(2)

2.1.1.3 Transmission de la mère à l'enfant

Elle a lieu surtout pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement. Le taux de transmission maternofoetal du VIH-1, en l'absence de traitement, est de l'ordre de 20%. Avec la trithérapie préventive, ce taux a chuté jusqu'à 2%.(2)

2.1.2 Clinique

L'infection par le VIH va évoluer en 3 phases :

Tout d'abord la primo infection, elle se traduit par une quantité de virus dans le sang très élevée et une forte immunodépression. Il existe une réplication virale précoce et massive entraînant une dissémination très large du virus dans les organes lymphoïdes et le tissu nerveux central, avec possibilité d'une évolution rapidement défavorable de la maladie.

Cette étape est symptomatique dans 50% des cas (c'est la phase de la réplication du virus et de la destruction des CD4+). C'est un tableau clinique non spécifique : fièvre, adénopathie, odynophagie (douleur pharyngée) avec pharyngite érythémateuse, angine, éruption maculo-papuleuse ou vésiculeuse prédominant au visage, au tronc et aux extrémités, myalgie, asthénie, céphalées. Plus rarement, méningite voire encéphalite. Sur le plan biologique, on observe un syndrome mononucléosique (apparition de nombreux lymphocytes basophiles de grandes tailles) avec hyperlymphocytose.

Il y a une augmentation du nombre des lymphocytes TCD8+ et une déplétion des lymphocytes TCD4+. Durant la phase aiguë de l'infection VIH, il y a une augmentation de la charge virale circulante. Cette charge virale croissante est responsable de la diminution progressive des lymphocytes TCD4+ par un effet cytopathogène direct et indirect(5).

En fin de primo-infection, on observe une diminution progressive mais incomplète du nombre de particules virales dans le sang du fait de la mise en place de la réponse immunitaire. Les lymphocytes TCD8+ cytotoxiques détruisent les lymphocytes TCD4+ infectés, et les anticorps neutralisants empêchent l'infection des lymphocytes TCD4+ par les virions libérés.

Il existe de multiples facteurs semblant jouer un rôle dans l'évolution lente de la maladie. En dépit d'une réponse immunitaire intense de l'hôte, l'infection à VIH est persistante, probablement du fait de la réplication constante du virus in vivo et des organes lymphoïdes qui sont un réservoir important du virus. En absence de traitement antirétroviral, la charge virale circulante se stabilise ainsi à un niveau plus ou moins élevé au cours de la phase chronique de l'infection, augmentant de nouveau lors de la survenue des infections opportunistes (5).

Ensuite, s'installe une phase de latence ou une phase asymptomatique pendant laquelle le système immunitaire semble contrôler la réplication virale. Le dépistage de l'infection à ce stade est essentiel, permettant de proposer à chaque patient une prise en charge et un traitement, si besoin. Cette prise en charge précoce est optimale avant l'installation des complications cliniques de l'infection.

C'est une phase cliniquement silencieuse mais biologiquement active. La réplication virale est constatée dans les organes lymphoïdes ; l'ARN viral est présent dans le plasma et les lymphocytes circulant chez près de 90% des patients, facteur de dissémination de la maladie. La destruction progressive du système immunitaire détermine l'apparition des manifestations cliniques de la phase symptomatique, qui survient ensuite (10).

Ces manifestations cliniques survenaient dans un délai moyen de 8 ans après la contamination, variable de 0 à 15 ans selon divers facteurs avant l'ère des trithérapies avec inhibiteurs de protéase. Leur risque de survenue a été divisé par cinq à dix par ces nouveaux traitements. Aujourd'hui, grâce aux traitements antirétroviraux, la phase asymptomatique a été considérablement allongée.

Enfin, la maladie SIDA avec une immunodépression de plus en plus forte et une grande quantité de virus dans le sang (*fig 4*). Elle apparaît en moyenne au bout de 10 ans (en absence de traitement). Elle se caractérise par un taux de lymphocytes

TCD4+ < 200/mm³, une quantification de l'ARN viral plasmatique élevée et la survenue d'infections opportunistes qui permettent de classer la maladie.

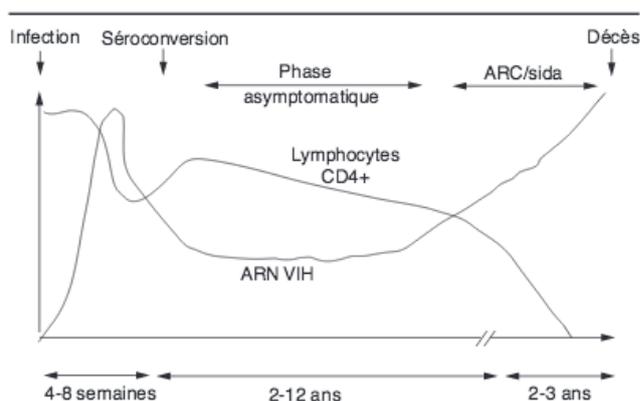


Figure 4. Evolution de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (10)

Selon l'OMS, on peut distinguer 4 stades de l'infection par le VIH en fonction des symptômes. Chaque stade correspond à un grade qui va du grade 1 où le patient est asymptomatique jusqu'au grade 4 où le patient est alité plus de la moitié de la journée (fig 5). Cette classification va permettre notamment de savoir quand commencer le traitement et quel traitement utiliser.

Stade	Symptomatologie	Grade
I	Asymptomatique Adénopathie généralisée persistante	Grade 1 de l'échelle d'activité: asymptomatique, activité normale
II	Perte de poids <10 % du poids corporel Atteintes cutanéomuqueuses mineures (dermatite séborrhéique, prurigo, onychomycose, ulcérations buccales récurrentes, chéilite angulaire) Infection herpétique au cours des cinq dernières années Infections récurrentes des voies respiratoires supérieures (sinusite bactérienne)	Et/ou grade 2 de l'échelle d'activité: symptomatique, activité normale
III	Perte de poids >10 % du poids corporel Diarrhée chronique inexpliquée >1 mois Fièvre prolongée inexpliquée (intermittente ou permanente) >1 mois Candidose buccale (muguet)	Et/ou grade 3 de l'échelle d'activité: alitement <50 % de la journée au cours du dernier mois

	<p>Leucoplasie chevelue de la langue Tuberculose pulmonaire au cours de l'année passée Infections bactériennes graves (à savoir pneumonie, pyomyosite)</p>	
IV	<p>Syndrome cachectique du SIDA, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention^a 15. Pneumopathie à <i>Pneumocystis carinii</i> Toxoplasmose cérébrale Cryptosporidiose accompagnée de diarrhée >1 mois 18. Cryptococcose extra pulmonaire Cytomégalovirose avec atteinte organique autre que hépatique, splénique ou ganglionnaire Infection herpétique, cutanéomuqueuse >1 mois, ou viscérale quelle que soit sa durée Leucoencéphalopathie multifocale progressive Toute mycose endémique généralisée (telle que histoplasmosse, coccidioidomycose) Candidose de l'œsophage, de la trachée, des bronches ou des poumons Mycobactériose atypique généralisée Septicémie à <i>Salmonella</i> non typhoïdique Tuberculose extra pulmonaire Lymphome Sarcome de Kaposi Encéphalopathie à VIH, selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention.</p>	<p>Et/ou grade 4 de l'échelle d'activité: alitement >50 % de la journée au cours du dernier mois</p>

Figure 5. Classification des stades de l'infection et de la maladie à VIH chez l'adulte et l'adolescent selon l'OMS (11)

2.1.3 Méthodes de diagnostic

2.1.3.1 tests de dépistages indirects sérologiques

2.1.3.1.1 Tests rapides

Par définition, ce sont des tests le plus souvent unitaires qui donnent des résultats très rapidement (moins de 30 minutes) (4). Les tests de dépistages rapides sont des tests à lecture visuelle, réalisés à partir d'un prélèvement sanguin. Ils sont basés sur

des méthodes d'immunochromatographies avec une filtration ou une migration du sérum sur une membrane ou un support recouvert d'antigènes recombinants VIH-1 et VIH-2. En cas de positivité, les résultats doivent être confirmés par une méthode ELISA combinée (4)

2.1.3.1.2 Test ELISA

Il est basé sur la détection d'anticorps synthétisés par l'organisme contre les antigènes ou contre les protéines de structure du VIH.

La recherche d'anticorps anti VIH repose principalement sur des tests immuno-enzymatiques.

Ils sont nombreux et se basent sur l'utilisation d'une phase solide avec des billes ou des puits de micro-plaques sur laquelle sont fixés des antigènes du VIH. La majorité des tests utilisent des protéines recombinantes produites par génie génétique ou des peptides synthétiques. Ces tests ELISA possèdent une excellente sensibilité et une bonne spécificité.

Depuis juin 2010 il existe des tests combinés antigène-anticorps : Appelés aussi tests de 4^{ème} génération, ces tests ELISA permettent la détection des anticorps et de l'antigène p24 du VIH-1 à partir d'échantillon de sang (2).

Les tests ELISA de 4^{ème} génération (fig 7) permettent un dépistage précoce de l'infection, en moyenne 2 à 4 jours plus tôt que les tests ELISA dépistant les seuls anticorps (12). Ils sont fiables 6 semaines après exposition au risque avec une sensibilité proche de 100%.

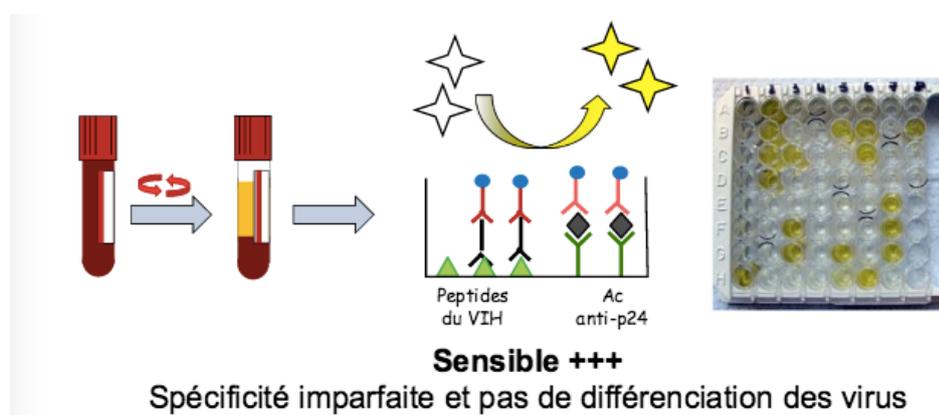


Figure 6. Principe du test Elisa de 4^{ème} génération (13)

L'antigène p24 est une protéine virale (capside) qui est sécrétée dans le sang au cours de l'infection. Au cours d'une primo infection on peut détecter cette protéine dans le sang grâce à des techniques ELISA. (Fig 7)

Ensuite, des anticorps sont synthétisés, notamment des anticorps anti p24 qui vont se complexer à la protéine p24 : elle ne sera plus détectable par les tests ELISA la recherche de l'antigène p24 est donc le marqueur de la primo infection par le VIH. (Fig 7)

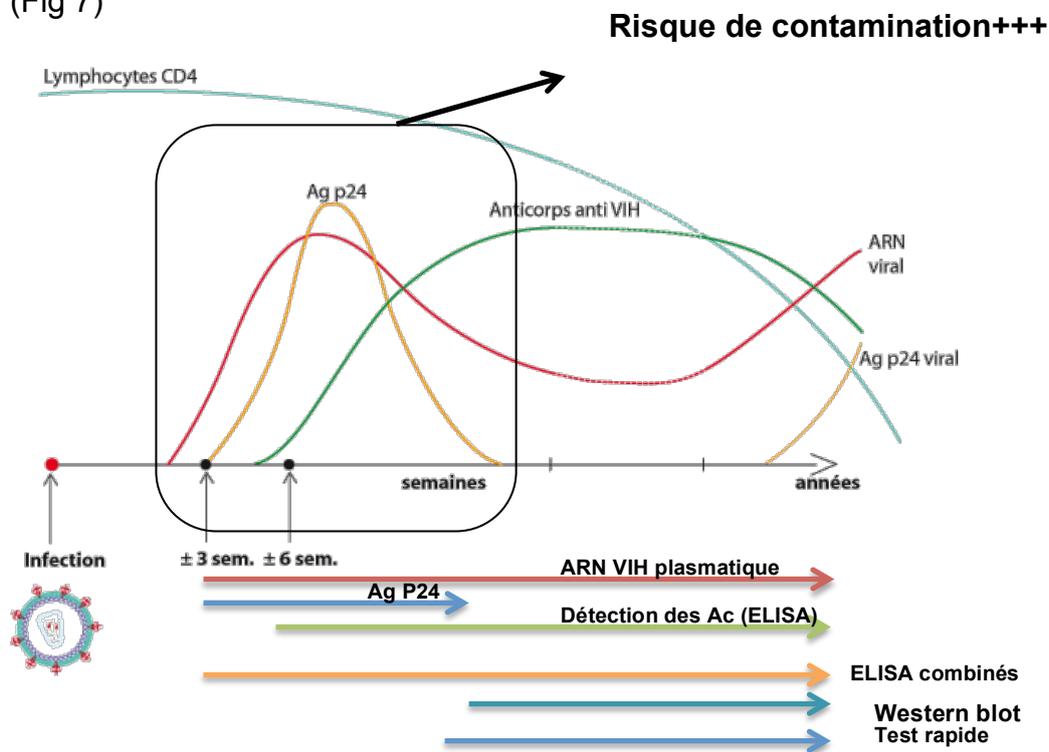


Figure 7. Evolution des différents marqueurs au cours de l'évolution de la maladie (13)

2.1.3.1.3 La technique du Western-Blot

Cette technique permet de confirmer l'infection du VIH. Le western blot met en évidence et distingue les anticorps dirigés contre les différentes protéines constitutives du VIH-1 ou du VIH-2.

Le sérum est mis en contact avec différents antigènes viraux séparés en fonction de leurs tailles. Les résultats sont quantitatifs et qualitatifs. Les critères d'interprétation sont proposés par divers organismes internationaux. Selon les recommandations de la HAS, pour le VIH-1, la présence d'au minimum deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160, gp120, gp41) associés à au moins un anticorps anti- protéine interne du virus (anti-p24, p55, p17, p68, p34) est indispensable pour considérer un sérum comme certainement positif. (14)

La positivité sera probable si un anticorps anti-p24 et un anticorps anti-gp160 sont retrouvés ou si deux anticorps anti-enveloppe (anti-gp160 et anti-gp120) sont identifiés. Un résultat sera considéré comme négatif en l'absence de toute bande ou en cas d'anticorps anti-p17 isolé. (14)

En conclusion, le western blot sera positif s'il y a des anticorps dirigés contre 2 gp d'enveloppe (Gp 160, 120,40) et contre une autre protéine virale, n'importe laquelle.

Si le western blot est incomplet le diagnostic n'est pas certain : il peut s'agir d'une fausse positivité, ou d'une séroconversion VIH-1 en cours. En cas de suspicion d'une séroconversion, il faut rechercher l'ARN VIH-1 plasmatique (charge virale) par PCR détectable précocement à partir du 5^{ème} jour.

2.1.3.2 tests de dépistages direct sérologiques

2.1.3.2.1 Test de détection de l'antigène P24

L'antigène p24 est un marqueur direct de la multiplication virale active. Il peut être détecté très précocement, deux à trois semaines après la contamination ou plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie.

2.1.3.2.2 Techniques de biologie moléculaire

Quantification de l'ARN viral plasmatique. C'est une recherche quantitative de l'ARN du VIH plasmatique par RT-PCR en temps réel (13)

La mesure de la charge virale comporte une étape d'extraction de l'ARN-VIH plasmatique suivie de l'étape d'amplification et de détection qui se fait grâce à la PCR en temps réel. Les résultats sont donnés en nombre de copies/ml de plasma et en log 10 du nombre de copie/ ml de plasma. Il est nécessaire que chez un même patient les mesures soient effectuées avec la même technique.

Il est indiqué lors du suivi virologique des patients, pour le diagnostic de la primo-infection et pour le diagnostic du nouveau né de mère séropositive. La charge virale représente le facteur prédictif le plus déterminant sur le risque de la survenue du SIDA, d'une infection opportuniste ou du décès, il est aussi un bon marqueur pour évaluer l'efficacité d'un traitement antirétroviral.

2.1.3.3 Confirmation de l'infection par le VIH

Tout d'abord, lorsqu'on recherche une infection par le VIH, on commence par rechercher les anticorps anti VIH-1 et VIH-2 et l'antigène p24 par le test ELISA de 4^{ème} génération.

S'il est négatif il n'y a pas d'infection (cependant cette technique ne détecte que les infections survenues dans les 6 semaines précédentes le test). S'il est positif, une déclaration est obligatoire et il va falloir faire un test de confirmation, le Western Blot. S'il est négatif ou suspect il faudra mettre en évidence le virus par un test de biologie moléculaire. De nouveau, s'il est négatif il n'y a probablement pas d'infection, il faudra refaire un western blot 6 semaines plus tard.

Dans le cas où le western blot était positif, il faut faire un second prélèvement et recommencer le test ELISA. En cas de négativité, il s'agit d'une erreur d'identification alors que s'il est positif l'infection VIH est confirmée. (fig 8).

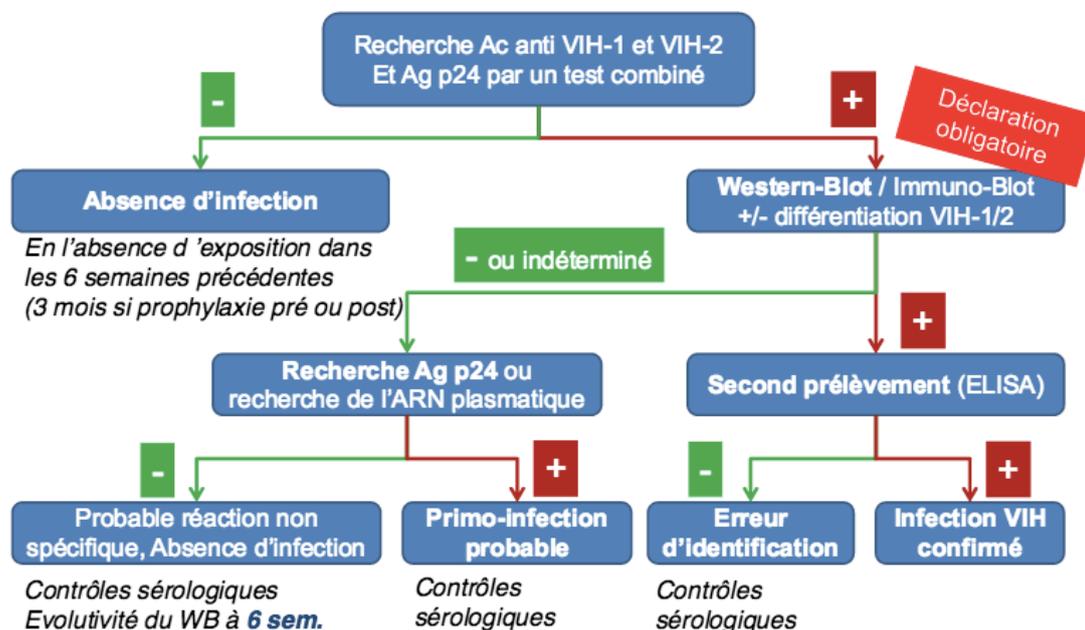


Figure 8. Schéma des étapes de dépistage du VIH (13)

2.1.3.4 Déclaration obligatoire

La déclaration en France métropolitaine et en Guadeloupe est la même.

L'objectif est de connaître le nombre et les caractéristiques des personnes découvrant leur séropositivité VIH, en suivre l'évolution, et fournir des données

permettant d'estimer le nombre de nouvelles contaminations, c'est-à-dire l'incidence du VIH.

Tout biologiste qui diagnostique une infection par le VIH, pour la première fois dans son laboratoire (même si la personne a pu avoir auparavant une sérologie positive dans un autre laboratoire) doit déclarer. De même, tout médecin ayant prescrit une sérologie ayant donné lieu à un diagnostic d'infection VIH, ou prenant en charge une personne dont la séropositivité vient d'être découverte

Cette notification, mise en place en 2003, est initiée par les biologistes qui doivent déclarer en créant un code d'anonymat toute personne dont la sérologie VIH est confirmée positive pour la première fois pour leur laboratoire. Les informations cliniques et épidémiologiques sont complétées par le médecin prescripteur du test (ou en l'absence de prescription, par le médecin prenant en charge le patient). Les notifications sont adressées aux médecins des Agences régionales de santé (ARS) qui les transmettent ensuite à l'InVS.

Les doublons (plusieurs déclarations pour une même personne) sont détectés à l'InVS grâce au code d'anonymat, ce qui permet de ne pas les compter comme de nouveaux cas mais de compléter la notification initiale.

En application de la loi informatique et libertés, chaque personne dont la maladie est déclarée doit être informée individuellement par son médecin. Cette information porte sur la finalité de la notification, les informations transmises, les garanties de protections de l'anonymat et le droit d'accès et de rectification de la personne aux données qui la concernent. (15)

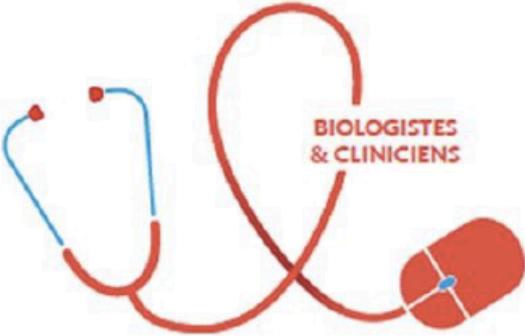
La dématérialisation de la déclaration obligatoire est en cours de déploiement sous la forme d'une application en ligne nommée « e-DO ». Ce nouvel outil va progressivement remplacer l'ancien dispositif de déclaration des maladies à déclaration obligatoire et a pour objectif de (fig 9) :

- Simplifier le processus de notification et les échanges entre les différents acteurs de la DO
- Renforcer l'adhésion des professionnels de santé
- Réduire les délais de transmission des déclarations
- Améliorer la traçabilité et renforcer la sécurité des échanges d'information.

L'application est dans un premier temps dédiée à la déclaration de l'infection par le VIH et du Sida, les autres MDO seront progressivement intégrées à cette application.

Aux Antilles, les principaux services déclarants et laboratoires ont reçu les formations d'utilisation de l'outil en ligne. En Guadeloupe elles ont été faites en 2017.





**e-DO,
LE PLUS
COURT CHEMIN
DU DIAGNOSTIC
À LA
DÉCLARATION...**

Maintenant, je déclare sur
www.e-do.fr tout cas d'infection
par le VIH ou tout cas de sida.



**LES AVANTAGES
DE e-DO**

UN POINT D'ENTRÉE UNIQUE
DES DÉCLARATIONS

DES DÉLAIS
DE TRANSMISSION
RÉDUITS

DES ÉCHANGES
SÉCURISÉS
entre les acteurs
grâce à une
authentification
forte

DES DONNÉES
DE QUALITÉ
pour mieux cibler
les actions de santé
publique.

**e-DO est, dans un premier temps,
destiné à la déclaration du VIH
et du sida. Il sera ensuite déployé
pour les autres MDO.**

Figure 9. Affiche concernant le nouvel outil de déclaration en ligne pour les maladies à déclarations obligatoire.(15)

2.2 Tuberculose

2.2.1 Modes de transmission

La transmission de *M. tuberculosis* est presque exclusivement interhumaine, le plus habituellement par voie aérienne à d'autres personnes par un patient atteint de tuberculose pulmonaire infectieuse.

Dans le passé, la voie digestive constituait une source fréquente d'infections, et venait du lait non stérilisé de vache atteinte de mammite tuberculeuse, contaminé par *M. bovis*. Les mesures quasi généralisées de pasteurisation et de stérilisation du lait, tout comme l'élimination de la tuberculose chez les bovins, ont fait disparaître ce mode de contamination. Les bacilles bovins ingérés provoquaient un chancre d'inoculation au niveau des amygdales (avec adénopathies cervicales satellites), ou plus souvent dans la région iléocœcale (avec adénopathies mésentériques).

Il existe d'autres voies de transmission du bacille tuberculeux, la voie transcutanée (piqûre anatomique) ou transplacentaire, ou par inhalation de liquide amniotique infecté (tuberculose congénitale). Elles sont inhabituelles et le plus souvent sans signification épidémiologique. Les sécrétions infectées (urines, produits de fistules ou d'abcès) peuvent entraîner elles aussi, mais de façon exceptionnelle, des contaminations aériennes ou transcutanées, voire digestives.

Les bacilles tuberculeux sont le plus souvent émis dans de microgouttelettes d'eau (gouttelettes de Flügge), surtout lors de la toux, mais aussi de l'éternuement ou lors d'une conversation. Ces petites gouttelettes chargées de bacilles s'évaporent rapidement ; les plus petites (moins de 5 à 10 µm) peuvent rester sous forme de microaérosol en suspension dans l'air plusieurs heures avant d'être inhalées par l'entourage, transmettant ainsi l'infection dans les régions les mieux ventilées du poumon. Les plus grosses particules précipitent sur le sol ou sont arrêtées dans les voies aériennes supérieures ou l'arbre trachéobronchique, et rejetées sans provoquer de contamination.

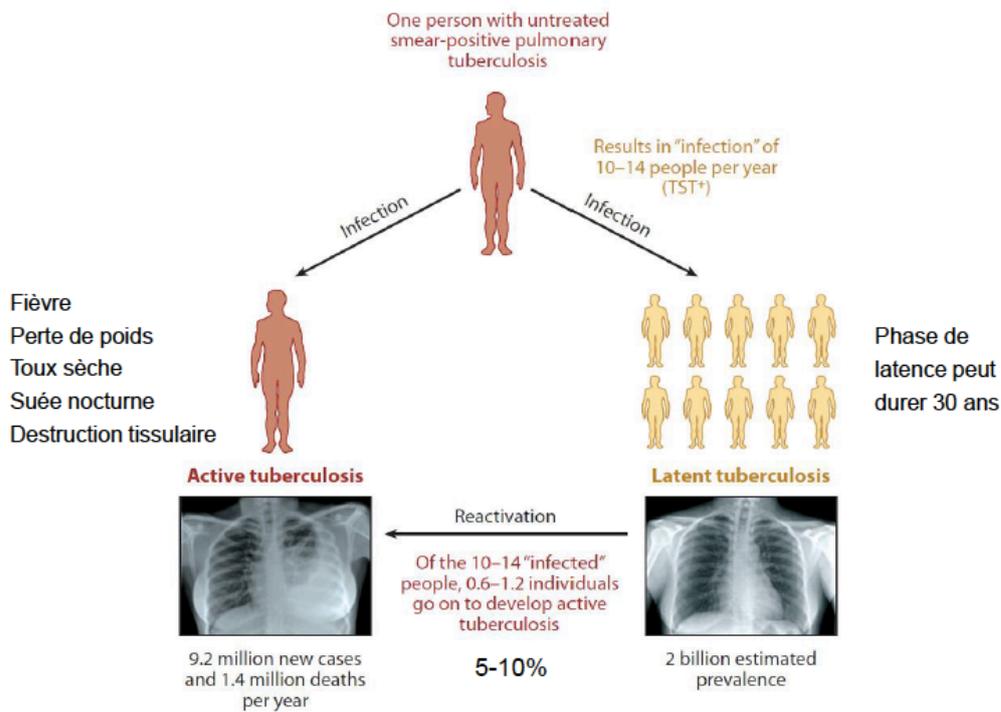
Les bacilles desséchés restent eux-mêmes infectieux pendant de longs mois. Une ventilation adéquate ainsi que la lumière du jour, réduisent le risque de contagion. En effet, les mycobactéries sont sensibles à l'irradiation ultraviolette.

Lorsqu'il y a inhalation par les voies respiratoires, *M. tuberculosis* va subir une phagocytose par les macrophages alvéolaires, le début de l'infection est classique. Cependant, *M.tuberculosis* a développé un mécanisme de résistance à la

tuberculose, il va rester dans les macrophages alvéolaire. Certains germes seront prit en charge par le système immunitaire en déclenchant une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Il y aura la formation d'un granulome (amas de cellule épithélioïde entourés de lymphocytes). Ensuite il y a trois actions possibles : soit la bactérie est éliminée par le système immunitaire ; soit elle rentre en dormance sous la forme d'un granulome ou si le système immunitaire n'arrive pas à combattre l'infection il y aura une dissémination de la bactérie dans l'organisme.

Le nombre de bacilles émis lors de la toux, de l'expectoration ou de la conversation, tout comme la fréquence de ces émissions, sont corrélés avec le degré de contagiosité. Une chimiothérapie antituberculeuse adéquate supprime en général cette contagiosité en 2 semaines, en diminuant à la fois le nombre des bacilles et la fréquence de la toux. Une toux peut ainsi produire 3 000 germes, et une expectoration jusqu'à 100 000 germes par millilitre de crachat, un à trois germes suffisant à infecter un individu au niveau de l'alvéole pulmonaire. (8)

Lorsqu'une personne est infectée par la tuberculose pulmonaire active, on estime qu'elle va infecter entre 10 et 14 personnes, une fois contaminée le bacille peut soit rentrer en période de latence, cette période peut durer jusqu'à 30 ans ou dans certains cas, il peut y avoir le développement direct de la tuberculose maladie. (Fig 10). Lorsqu'on est atteint d'une tuberculose latente, il est possible au bout d'un certain nombre d'année de développer la forme active.



O'Garra, Annu Rev Immunol 2013,31:475-527

Figure 10. Transmission de la tuberculose. (16)

L'utilisation des termes corrects en rapport avec la tuberculose est très importante parce que des mots similaires peuvent signifier des choses différentes. Une différence importante tient à la différence entre l'infection tuberculeuse (tuberculose latente) et la tuberculose-maladie.

L'infection tuberculeuse ou l'infection tuberculeuse latente signifie qu'une personne a inspiré les bactéries de la tuberculose et que celles-ci sont dans le corps de cette personne. Toutefois, le système immunitaire du corps a empêché les bactéries de se développer et elles ne causent aucune maladie, elles sont latentes ou dormantes (endormies). Une personne atteinte de l'infection tuberculeuse ne se sent pas malade, ne présente pas les symptômes de la tuberculose et ne peut pas propager la tuberculose à qui que ce soit. La plupart des personnes qui sont infectées de la tuberculose ne développent jamais la tuberculose-maladie. Leurs corps sont à même de maintenir la tuberculose dormante tout au long de leur vie.

Lorsqu'on parle de la tuberculose-maladie ou de la tuberculose active, cela signifie qu'une personne a été infectée et qu'au lieu que les bactéries soient jugulées par le système immunitaire du corps, elles se multiplient dans le corps et entraînent la maladie. Certaines personnes développent la tuberculose peu après avoir été infectées (en l'espace de quelques semaines ou de quelques mois), parce que leurs

corps ne peuvent lutter efficacement contre les bactéries, tandis que d'autres peuvent tomber malades plusieurs années plus tard lorsque leurs systèmes immunitaires s'affaiblissent pour une raison ou pour une autre. Lorsqu'une personne présentant la tuberculose active tombe malade, elle peut propager les bactéries à d'autres personnes si les poumons ou la gorge sont le foyer de la maladie. (3)

2.2.2 Clinique

Tout d'abord il y a la primo infection (ou tuberculose infection) :

Elle est le plus souvent silencieuse cliniquement mais peut parfois se traduire par une fièvre modérée ou une légère altération de l'état général. La radiographie pulmonaire est le plus souvent normale. La traduction la plus constante de cette infection récente est la positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine témoignant de l'apparition d'une immunité cellulaire. L'évolution se fait vers la guérison spontanée dans 95% des cas en l'absence d'immunodépression, mais le risque de réactivation vers la tuberculose maladie existe pendant toute la vie chez les sujets infectés.

Dans 5 à 10% des cas, la primo infection se complique par une tuberculose maladie avec une atteinte pulmonaire préférentielle. Selon l'organisation mondiale de la santé, 30% de la population mondiale serait primo-infectée par le bacille de Koch.

Parfois elle peut se compliquer en tuberculose maladie. Elle est due à la remultiplication des bacilles à partir du foyer de primo-infection. Le diagnostic de tuberculose est évoqué suite à un examen complémentaire ou du fait d'un contexte épidémiologique particulier. La tuberculose-maladie peut se développer des années après la primo-infection, à l'occasion d'une immunodépression (traitement immunosuppresseur, vieillissement, VIH ...)

Elle peut se développer sous plusieurs formes, pulmonaire (la plus courante) ou extra-pulmonaires.

2.2.2.1 Formes pulmonaires

Les formes pulmonaires, elles peuvent avoir des expressions très variables en fonction de l'âge du patient, de son statut immunitaire et du stade de l'infection.

Dans les formes latentes, il n'y a aucun signe clinique et radiologique. Les symptômes de la tuberculose maladie ne sont pas spécifiques et peuvent retarder d'autant le diagnostic dans des populations à faibles prévalence, notamment en

France. Les symptômes évocateurs sont, une toux persistante depuis plus de 2 semaines, une perte de poids objective depuis 2 mois, une altération de l'état général avec une asthénie importante. Un autre signe significatif est le *wheezing* (Bruit respiratoire audible sans stéthoscope), caractéristique de l'obstruction bronchique, associé à une gêne respiratoire, une fièvre, la baisse de l'appétit et un amaigrissement.

2.2.2.2 Formes extrapulmonaires

Les localisations extrapulmonaires sont diverses et variables selon les pays. En Europe, certains pays ont remarqué une augmentation paradoxale de ces présentations chez les migrants.

2.2.2.2.1 Pleurésie

La forme la plus fréquente est la pleurésie, c'est une atteinte pleurale. C'est la conséquence de la rupture d'une lésion tuberculeuse sous-pleurale. L'épanchement pleural est de type exsudatif, lié à une réaction d'hypersensibilité retardée au *M. tuberculosis*. Un petit nombre de bacilles tuberculeux crée une réaction granulomateuse qui guérit le plus souvent spontanément, mais rechute dans 60% des cas. Le diagnostic repose sur la réaction cutanée tuberculique et l'analyse du liquide pleural.

2.2.2.2.2 Méningite tuberculeuse

Elle constitue une atteinte spécifique aux formes graves. Elle survient précocement après la primo-infection. Elle est responsable d'une mortalité importante. La phase d'état associe les signes méningés classiques avec les symptômes d'atteintes basilaires (inégalité pupillaire, troubles vasomoteurs, irrégularités du pouls, globe vésical).

2.2.2.2.3 Tuberculose ganglionnaire

La plus commune est la localisation cervicale avec la formation d'une écrouelle. Les autres localisations concernent des ganglions intra-abdominaux (mésentériques et para-aortiques), les ganglions intra-thoraciques médiastinaux, plus rarement axillaires, inguinaux.

Les écrouelles, c'est l'adénopathie cervicale tuberculeuse chronique elle provoque des fistules purulentes localisées sur les ganglions lymphatiques du cou.

2.2.2.2.4 Tuberculose ostéoarticulaire

La dissémination est le plus souvent hémato-gène, atteignant de proche en proche l'enveloppe synoviale, la plaque sous-chondrale, et le cartilage de conjugaison. La constitution d'abcès froid et de séquestres osseux faisant suite à la formation de géodes est caractéristique de l'affection. Le pronostic fonctionnel, articulaire notamment, peut être engagé. Il y a quatre tableaux principaux :

- Atteinte rachidienne, dont le mal de Pott est le plus représentatif avec une atteinte prédominante sur le rachis dorsal et lombaire;
- Atteinte périphérique et ostéoarticulaire;
- ostéomyélite;
- ostéosynovite et bursite.

2.2.2.2.5 Tuberculose cutanée

On distingue plusieurs formes. Le chancre tuberculeux est très rare et résulte de l'inoculation cutanée directe de *M.tuberculosis* à partir d'une plaie souillée. Le scrofuloderme ou écrouelle est une lésion beaucoup plus caractéristique. C'est un abcès froid satellite d'un foyer ganglionnaire ou ostéoarticulaire qui fistulise à la peau.

2.2.2.3 Autres localisations

De très nombreux organes peuvent être le siège d'un développement du bacille tuberculeux. Les formes abdominales aux dépens des adénopathies mésentériques pouvant être responsables d'une appendicite perforée évoluant vers une péritonite. Les péricardites constrictives compliquent souvent l'atteinte de cette séreuse dans les pays en voie de développement. D'autres localisations plus rares font l'objet de publications spécifiques, comme les atteintes urogénitales, thyroïdiennes, oculaires.

2.2.3 Méthodes de diagnostic

2.2.3.1 Diagnostic clinico-radiologique

2.2.3.1.1 La clinique

Les symptômes sont peu spécifiques, il y a une toux chronique, des expectorations parfois teintées de sang, une hémoptysie franche, des douleurs thoraciques, des sudations nocturnes, une fièvre, un amaigrissement, et souvent une fatigue.

Il est difficile de faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies en se basant uniquement sur ces symptômes. D'autres examens sont nécessaires dont, en première instance, la radiographie du thorax.

Toutefois le diagnostic de tuberculose doit absolument être évoqué si ces symptômes apparaissent ou persistent chez un sujet «à risque», c'est-à-dire s'il est originaire d'un pays à haute prévalence de tuberculose ; s'il y a un contexte socio-économique défavorisé; s'il est immunodéprimé des suites d'une maladie ou d'un traitement ; s'il a été en contact avec un malade tuberculeux contagieux; s'il a des antécédents de tuberculose non ou mal traitée. La vigilance doit être également de mise face à un malade atteint d'une infection pulmonaire traînante ou d'une fièvre persistante ne répondant pas à une antibiothérapie classique. (17)

2.2.3.1.2 La radiographie du thorax (RX) de face et de profil

Les images radiologiques de la tuberculose peuvent prendre différents aspects. Il peut être utile de les comparer à des clichés précédents et de demander un CT-scan. Cette radiographie montrera des anomalies dans les poumons ou dans la zone autour des poumons qui peuvent être une indication de la tuberculose. Toutefois, une radiographie pulmonaire à elle seule n'est pas suffisante pour faire un diagnostic, dans la mesure où de nombreuses affections peuvent causer des radiographies pulmonaires anormales. Les radiographies pulmonaires peuvent sembler très différentes chez les personnes vivant avec le VIH et ne peuvent confirmer que le problème qui se pose est celui de la tuberculose.(18)

Une confirmation par des examens bactériologiques doit toujours être demandée. Si le protocole radiologique est peu contributif (anomalies non spécifiques) chez un patient à risque de tuberculose et cliniquement suspect, il faut toujours demander des examens bactériologiques.

2.2.3.1.3 Les examens bactériologiques des expectorations

Ils permettent de confirmer la présence de BK et de juger de la contagiosité du patient afin d'adapter la prise en charge de l'entourage. Ils doivent être systématiquement effectués en présence d'une RX suspecte ainsi que chez tout patient à risque de tuberculose dont la clinique est fortement évocatrice de la maladie même si la RX est normale ou peu contributive.

L'examen microscopique de frottis d'expectoration est la méthode la plus courante et la moins chère de diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Il est souvent utilisé pour dépister la tuberculose au niveau des centres de santé. Il est demandé à une personne présentant les symptômes de la tuberculose de cracher au moins deux et parfois trois spécimens d'expectoration provenant du plus profond de ses poumons dans de petits récipients appelés gobelets à expectoration. Les prélèvements sont ensuite étalés sur une lame en verre, séchés, badigeonnés de teinture, traités et examinés au microscope. En cas de présence de bactéries de la tuberculose, elles se présenteront sous forme de baguettes (bacilles) sur la lame, indiquant que le spécimen est à frottis positif et que la personne est atteinte de la tuberculose. Si les lames ne montrent aucun bacille de tuberculose, la personne est déclarée comme étant à frottis négatif. Avoir un frottis négatif ne signifie pas nécessairement qu'une personne n'a pas la tuberculose. Cela signifie simplement qu'aucun bacille de la tuberculose n'a été détecté dans les prélèvements.

D'avantage de tests doivent être faits pour confirmer ou infirmer la tuberculose maladie chez une personne dont le frottis est négatif. Malheureusement, les personnes vivant avec le VIH sont plus susceptibles de présenter un frottis négatif, de sorte que leur diagnostic prend plus de temps, ce qui signifie qu'il faut également plus de temps pour que leur traitement démarre. Les difficultés que posent l'examen microscopique du frottis d'expectoration tiennent notamment du fait que la personne malade doit retourner au centre de santé deux ou un plus grand nombre de fois pour fournir des spécimens et obtenir les résultats, les spécimens doivent aussi être de bonne qualité pour obtenir des résultats exacts. (3)

En l'absence de crachats, il revient au spécialiste de décider de la pertinence de recourir à deux techniques alternatives requérant des conditions strictes de protection du personnel : l'induction d'expectorations à l'aide d'un aérosol de solution saline hypertonique à 10 % ou le lavage bronchique (ou broncho-alvéolaire) par fibroscopie. (17)

Afin d'obtenir le résultat de l'examen direct dans les 24 heures, il est important de mentionner sur le réquisitoire adressé au laboratoire que le patient est fortement suspect de tuberculose et/ ou a des antécédents de cette maladie.

Si l'examen microscopique direct est négatif, d'autres investigations peuvent être envisagées en attendant le résultat de la culture. Un traitement antituberculeux est toutefois prescrit d'emblée en cas de forte suspicion radio-clinique. Si celle-ci est moins évidente, l'avis d'un spécialiste est recommandé afin d'établir la pertinence de ce type de traitement.

2.2.3.1.4 Diagnostic bactériologique

Le délai d'obtention de la culture est d'environ 3 à 4 semaines en milieu solide de Löwenstein-Jensen et de 10-15 jours en milieu liquide. Ce délai est d'autant plus réduit que le prélèvement mis en culture est riche en bacilles.

Une culture solide est un test précis qui peut confirmer la tuberculose. Un prélèvement d'expectoration est traité et déposé dans un tube à essai contenant un aliment pour permettre à toute bactérie présente de se développer. Le technicien de laboratoire vérifiera le tube pour voir si les bactéries se développent. La difficulté avec la culture solide tient au temps qu'il faut pour obtenir un résultat. Étant donné que la tuberculose se développe très lentement, il peut falloir plusieurs semaines, voir jusqu'à deux mois, pour obtenir un résultat, période durant laquelle le malade peut attendre pour obtenir un diagnostic et un traitement. Le délai d'obtention de la culture est d'environ 3 à 4 semaines en milieu solide de Löwenstein-Jensen et de 10-15 jours en milieu liquide. Ce délai est d'autant plus réduit que le prélèvement mis en culture est riche en bacilles. (3)

Les méthodes de culture liquide deviennent de plus en plus courantes. On utilise couramment pour la culture liquide un appareil dénommé Tube Indicateur de Croissance Mycobactérienne (MGIT). Cette méthode est similaire à la culture solide, sauf que le spécimen est cultivé dans un aliment liquide et les résultats sont disponibles bien plus rapidement (dans un laps de temps d'environ sept à dix jours). La difficulté qui se pose avec la culture liquide tient au fait qu'il est relativement coûteux, requiert d'avantage de formation pour le technicien de laboratoire. De surcroît, il existe un plus grand risque que les spécimens soient contaminés, de sorte que les résultats peuvent ne pas être corrects.

2.2.3.1.5 Biologie moléculaire

Si l'examen direct est négatif, des tests moléculaires tels que les PCR (Polymerase Chain Reaction) peuvent être envisagés au cas par cas pour aider le clinicien dans des situations urgentes ou graves. En outre, en présence d'un examen direct positif, ils peuvent aider à différencier des mycobactéries non tuberculeuses de celles du complexe *M. tuberculosis*.

L'amplification génique par PCR du complexe tuberculosis directement dans les prélèvements à visée diagnostique s'avère particulièrement sensible et spécifique dans les prélèvements respiratoires positifs à l'examen microscopique (sensibilité et spécificité voisines de 100%). Elle est un peu moins sensible dans les prélèvements respiratoires négatifs à l'examen microscopique (sensibilité entre 70-80%, taux de faux négatifs entre 20 et 30%). Dans les formes extra-pulmonaires de TB qui sont souvent pauci-bacillaires la sensibilité de la PCR est encore plus faible (environ 50 à 60%, taux de faux négatifs entre 50 et 40%)(19)

2.2.3.1.6 Diagnostic de l'infection latente par intradermoréaction à la tuberculine.

L'intra-dermo réaction ou IDR à la tuberculine, appelé également le test de Mantoux. En France n'est disponible que le Tubertest®. La tuberculine est un composant antigéniques de *M.tuberculosis*. Dans le tuberstest® ce sont des protéines purifiées de tuberculine PPD - S.

L'inoculation de la tuberculine se fait par voie intradermique à la face antérieure de l'avant bras. Le résultat est lu par mesure du diamètre d'induration (en mm) selon le plus grand diamètre au point d'injection à la 72^{ème} heure après l'inoculation. La rougeur n'est pas prise en compte. Le développement de l'induration est lent (hypersensibilité retardée, elle prend 48 à 72 heures). L'induration est liée à l'infiltration de la peau par les macrophages et les LT. La positivité de l'IDR témoigne d'un contact avec le bacille tuberculeux ou une vaccination par le BCG.

Trois situations peuvent se présenter de signification clinique variable :

- Si le diamètre est < 5 mm, l'IDR est négative
- Si le diamètre est entre 5 et 15mm, l'IDR est positive mais dans une zone d'incertitude il faudra l'interpréter en fonction de la notion de vaccination par le BCG ou la probabilité d'infection récente ou d'immunodépression.
- S'il est > 15 mm l'IDR est positive, et l'infection est certaine.(19)

2.2.3.1.7 Diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ (tests IGRA) (*IFN γ release assay*), Quantiféron gold it [®], QFT TB gold IT[®] ou T-SPOT.TB[®]

Le diagnostic de l'infection latente par les tests de libération d'IFN γ (tests IGRA), il est réalisé à partir d'un tube de sang chez les personnes exposées aux bacilles tuberculeux. Cette technique consiste à doser l'IFN γ ou les LT producteurs d'IFN γ en réponse à la présence d'antigènes spécifiques de *M.tuberculosis* (ESAT-6 et CFP-10). L'avantage est qu'il n'y a pas de réponse positive en cas de vaccination par le BCG.

Comme l'intradermo-réaction, ils ne permettent pas de faire la différence entre une infection tuberculeuse latente et une tuberculose active. Ils ont donc peu d'intérêt dans le diagnostic d'une tuberculose pulmonaire mais peuvent toutefois être contributifs chez les immunodéprimés (particulièrement ceux infectés par le VIH) ou les patients vaccinés par le BCG chez qui l'interprétation de l'ID est plus problématique.

Cette technique n'est pas encore disponible au CHU de Pointe à Pitre. Les démarches sont en cours pour son acquisition.

2.2.3.1.8 Nouvelles méthodes de diagnostic

La mise en évidence de la tuberculose repose à présent en grande partie sur des méthodes de biologie moléculaire, soit directement à partir de l'échantillon clinique soit dès la positivité de la culture.

Les priorités mondiales sont d'améliorer la détection des cas de manière plus précoce, y compris lorsqu'il y a un frottis négatif. De plus ces cas sont souvent associés à une co-infection par le VIH et à un jeune âge. Une autre priorité est de renforcer la capacité à diagnostiquer la tuberculose multi résistante. Il est urgent de disposer de méthodes de diagnostic rapide.

Actuellement aucun test diagnostique ne satisfait à lui seul l'ensemble des exigences de « rapidité », « faible coût » et « facilité d'utilisation ». Les techniques qui existent, si elles sont rapides, elles sont onéreuses et leur réalisation complexe. De plus, elles nécessitent de disposer d'infrastructures de laboratoire sophistiquées et de personnel qualifié.

De 1996 à 2010 et avec le soutien des Instituts Nationaux de la Santé des Etat Unis d'Amérique et de la fondation Bill et Melinda Gates, la fondation pour des outils

diagnostiques nouveaux et novateurs s'est associée à Cepheid et à *University of Medicine and Dentistry of New Jersey* pour la tuberculose, fonctionnant sur le système multimaladies GeneXpert*. Lancé en 2004, il permet de simplifier la réalisation des tests moléculaires en intégrant et en automatisant entièrement les trois opérations nécessaires pour les tests moléculaires basés sur la PCR en temps réel. (Préparation des échantillons, amplification et détection). Le système se compose d'un appareil, d'un ordinateur, d'un lecteur de code-barres et d'un logiciel préinstallé ; les cartouches jetables à usage unique contiennent les réactifs sous forme lyophilisée, les tampons et les solutions de rinçage. La détection et la caractérisation de la cible se font en temps réel à l'aide d'un dispositif laser à six couleurs.

Achevée en 2009, la mise au point du test Xpert* MTB/RIF pour le système GeneXpert est considérée comme une avancée importante dans la lutte antituberculeuse. Pour la première fois, un test moléculaire est suffisamment simple et robuste pour être introduit et utilisé en dehors du cadre des laboratoires classiques.

Cette technique permet la détection de *M.tuberculosis* ainsi que des mutations conférant la résistance à la rifampicine en utilisant trois amorces spécifiques et cinq sondes moléculaires uniques garantissant un haut degré de spécificité. Les résultats sont obtenus directement à partir des expectorations en moins de deux heures. Le système GeneXpert et le test Xpert MTB/RIF restent le seul système de test de détection de l'ADN entièrement automatisé basé sur une cartouche formant un ensemble complet permettant la détection à la fois de la tuberculose et de la résistance à la rifampicine avec exactitude et en moins de deux heures.

D'autres tests moléculaires (GenoType MTBDRsl, Hain Life Sciences) viennent d'être commercialisés pour détecter la résistance aux fluoroquinolones, aux aminoglycosides et à l'éthambutol.

La biologie moléculaire à partir de cultures de mycobactéries n'est pas seulement utilisée pour la détection des gènes de résistances mais aussi pour identifier les différentes espèces de mycobactéries.

En Guadeloupe, il y a 3 techniques utilisées, la coloration des cultures pour le diagnostic direct, la culture en milieu liquide et la biologie moléculaire (test MTBDR+).

III Traitements

3.1 HIV

3.1.1 Principes des traitements antirétroviraux

3.1.1.1 Objectif des traitements

L'objectif principal du traitement antirétroviral est d'empêcher la progression vers le SIDA en restaurant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 500/mm³.

Dans la Collaboration Européenne de cohortes COHERE, la mortalité des hommes ayant un nombre de CD4 > 500/mm³ depuis plus de trois ans est comparable à celle des hommes de la population générale.(20) Pour atteindre cet objectif, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique indétectable (<50 copies/ml), ce qui permet la meilleure restauration immunitaire et limite au maximum le risque de sélection de virus résistants.(21)

Si l'efficacité immuno-virologique du traitement antirétroviral est essentielle, d'autres objectifs doivent être recherchés simultanément, la meilleure tolérance possible, à court, moyen et long terme ; l'amélioration ou la préservation de la qualité de vie ; la réduction de la transmission mère-enfant du VIH. De plus, la réduction du risque de transmission du VIH par un traitement antirétroviral efficace pourrait constituer, en elle même, une justification supplémentaire en faveur de l'introduction du traitement antirétroviral.

Les facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable, après l'instauration d'un premier traitement antirétroviral, sont le niveau de charge virale et de lymphocytes CD4 à l'initiation du traitement, l'observance du traitement et la vitesse de réduction de la charge virale après l'instauration du traitement.(20)

3.1.1.2 Modes d'action des traitements :

Les modes d'action des antirétroviraux concernent toutes les étapes du cycle de réplication du virus.

Tout d'abord, il y a **les inhibiteurs de fusion** qui empêchent la fusion entre la membrane de la cellule virale et celle de la cellule cible. (fig 9)

Ensuite, **les inhibiteurs du co-récepteur CCR5** qui empêchent l'intégration du virus dans le lymphocyte TCD4+ en se liant au récepteur aux chimiokines humain CCR5.

Il existe également, **les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** et **les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)** qui limitent la réplication du VIH en bloquant l'élongation de la chaîne d'ADN viral en formation.

Puis, **les inhibiteurs de l'intégrase (INI)** qui empêchent l'intégration du génome viral au génome cellulaire et la propagation de l'infection virale dans l'organisme.

Et enfin, **les inhibiteurs de protéases (IP)** qui limitent la production de nouveaux virus. La protéase scinde de longues protéines en plus petites protéines ultérieurement assemblées pour constituer un nouveau virus fonctionnel.

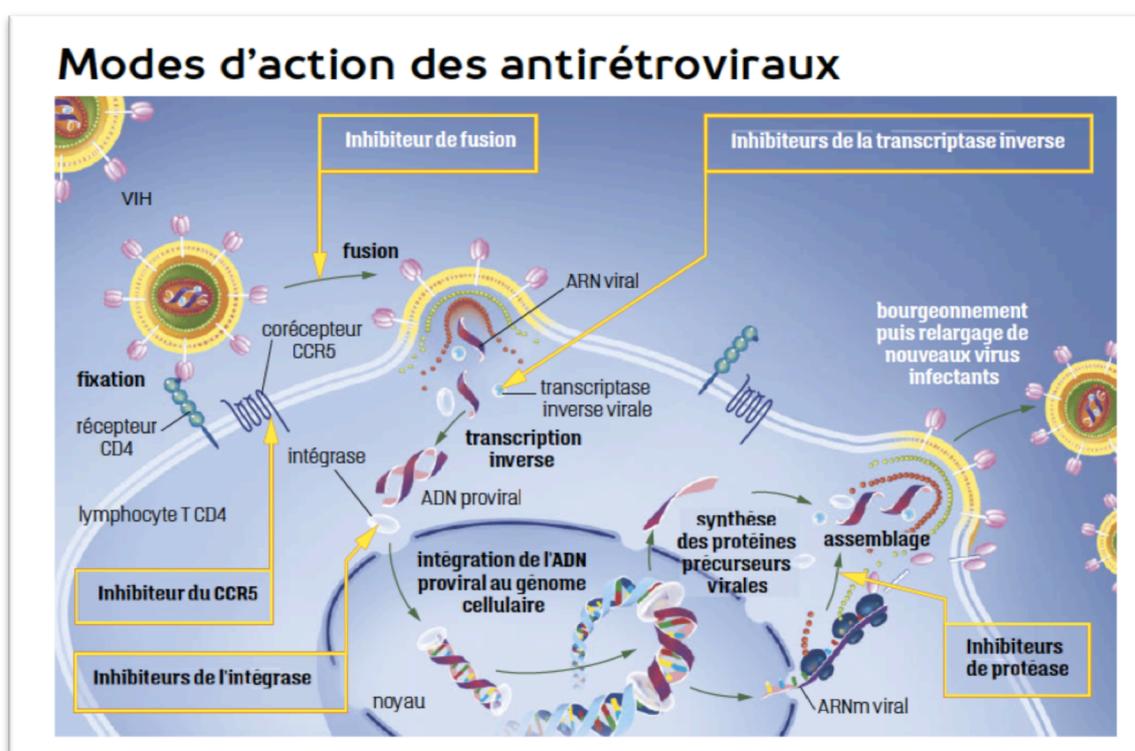


Figure 11. Modes d'action des antirétroviraux. (22)

3.1.1.3 Molécules utilisées:

Les **inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)** ont chacun un profil de résistance et d'effets indésirables spécifiques. La zidovudine (AZT), la stavudine (D4T) et la didanosine (DDI), médicaments historiques, ne sont plus utilisés dans les trithérapies, au profit d'INTI dotés d'un meilleur profil de tolérance, notamment le ténofovir, la lamivudine, l'emtricitabine. L'association abacavir-lamivudine présente l'avantage de la simplicité de prise et d'une meilleure tolérance. Le risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence 5 %)

est le principal inconvénient de cette association, mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B*5701 (valeur prédictive négative de 99 %) qui, s'il est présent, contre-indique définitivement la molécule chez le patient, et qui impose une vigilance particulière en début de traitement. Le ténofovir existe sous deux formes (alafénamide ou disoproxil), sous forme d'alafénamide, la toxicité rénale serait diminuée.(23)

Toutes les molécules de cette classe peuvent induire une toxicité mitochondriale, devenue rare cependant depuis l'arrivée des médicaments les plus récents. Elle est évoquée en cas d'altération inexplicée de l'état général, de myalgies, de troubles digestifs, d'élévation des transaminases et des CPK, d'insuffisance rénale et de dyspnée traduisant le stade de gravité de l'acidose métabolique. Elle est confirmée par un dosage des lactates > 2 mmol/l. Les molécules de cette classe induisent peu d'interactions médicamenteuses.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), efavirenz et névirapine, sont indiqués dans le traitement du VIH-1, en association avec 2 autres antirétroviraux. Ces molécules se caractérisent par la rapidité de l'émergence de résistances. En effet, une seule mutation induit un haut niveau de résistance croisée aux 2 molécules. L'efavirenz est préférée à la névirapine en raison de ses contraintes de prescription et de surveillance clinique et biologique les 3 premières semaines de traitement.

La rilpivirine est un INNTI plus récent. Elle existe aussi en association fixe (ténofovir-emtricitabine-rilpivirine), dont la posologie est de 1 comprimé par jour. Le profil de tolérance de la rilpivirine, a été globalement meilleur que celui de l'efavirenz, les effets indésirables rapportés ayant été moins fréquents, ce qui justifie la stratégie proposée à ce jour par la Commission de la Transparence de réserver l'utilisation de ce nouvel INNTI aux cas où l'efavirenz est inappropriée (antécédents de troubles neuropsychiatriques ou intolérance à l'efavirenz).

L'étravirine dispose d'une AMM dans le traitement du VIH-1 en association avec d'autres antirétroviraux chez les patients adultes prétraités par des antirétroviraux, car elle possède une barrière génétique différente et plus élevée que celle des autres molécules. L'effet inhibiteur ou inducteur des cytochromes P450 des INNTI induit des interactions médicamenteuses à l'origine de contre-indications ou d'ajustements de doses. Ces interactions sont peu prévisibles et nécessitent parfois une surveillance de la concentration plasmatique des médicaments coprescrits.

Les effets indésirables sont principalement cutanés (rash), le plus souvent légers à modérés, mais parfois sévères de type nécrolyses épidermiques toxiques ou NET (Stevens-Johnson, Lyell) pour les 3 molécules, hépatiques pour la névirapine, neuropsychiques (vertiges, somnolence, cauchemars, trouble de la concentration, syndrome dépressif) pour l'efavirenz. Pour l'étravirine, outre le risque de syndrome de Lyell, on décrit la possibilité d'un syndrome d'hypersensibilité sévère (DRESS - *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), parfois mortelle, qui associe rash, éosinophilie, atteintes systémiques (adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle). Ces risques imposent un arrêt immédiat des médicaments en cas de suspicion d'un de ces syndromes, la contre-indication définitive de ces médicaments, et une corticothérapie en présence d'un syndrome de DRESS.

Les **inhibiteurs de protéase (IP)** bloquent la phase tardive de la réplication virale. Le métabolisme de tous les IP fait intervenir le cytochrome P450, ce qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses. Des taux sanguins insuffisants exposent au risque de mutations et des posologies élevées majorent le risque d'effets indésirables, expliquant la nécessité de dosages plasmatiques. Les IP sont contre-indiqués avec les statines métabolisées par le CYP3A4 (simvastatine et atorvastatine) en raison du risque augmenté de rhabdomyolyse. Leur association est possible avec la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine. L'association de l'atazanavir et d'inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée.

Un seul médicament associe le ritonavir avec un autre IP (association fixe ritonavir-lopinavir en comprimé ou solution buvable). Il a longtemps été utilisé comme comparateur dans les essais évaluant de nouveaux IP/r. Aujourd'hui, ses effets secondaires digestifs et le nombre de comprimés nécessaires par prise lui font préférer le darunavir et l'atazanavir, boostés par le ritonavir, excepté chez la femme enceinte où son innocuité est avérée avec un grand recul.

Le saquinavir ne doit plus être utilisé en raison de son risque arythmogène lié à l'allongement du segment QT.

Le darunavir est le dernier IP développé. Il doit être coadministré avec le ritonavir. Il est actif sur des souches virales résistantes aux autres IP et semble avoir un bon profil de tolérance. En association avec d'autres antirétroviraux, il est privilégié en traitement initial chez les adultes naïfs, en particulier lorsque la charge virale est > 100 000 copies/ml. Le darunavir est également indiqué chez les adultes prétraités,

y compris les patients lourdement prétraités, en absence de mutation au darunavir sur le génotypage.

Les **inhibiteurs de l'intégrase INI**(ou anti-intégrases), raltégravir, elvitégravir (disponible uniquement dans une association fixe elvitégravir-cobicistat-ténofovir-emtricitabine) et dolutégravir, agissent sur une autre cible, l'intégrase, qui est une enzyme nécessaire à l'intégration du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte, prélude à la réplication virale. Le raltégravir, l'elvitégravir et le dolutégravir disposent d'une AMM, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients atteints d'une infection par le VIH.

Un **inhibiteur de fusion**, l'enfuvirtide, est un inhibiteur d'entrée par voie injectable, qui s'administre en 2 injections sous-cutanées quotidiennes. Il est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes suivantes : inhibiteur de protéase, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. Les réactions au site d'injection étant fréquentes (98 % des patients) et ce médicament n'étant disponible que sous forme injectable, il n'est presque plus utilisé.

Un **inhibiteur du CCR5** (ou anti-CCR5), le maraviroc, est un inhibiteur d'entrée par voie orale qui agit en amont de l'étape de fusion du virus avec la cellule CD4. Il est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH en association avec d'autres antirétroviraux dont au moins un IP/r chez les adultes prétraités infectés par le VIH-1 à tropisme détecté exclusivement CCR5. Le maraviroc, petite molécule inhibitrice de l'interaction gp120-CCR5, se lie de façon sélective au récepteur CCR5, empêchant ainsi le VIH-1 à tropisme CCR5 de pénétrer dans les cellules CD4. Il est nécessaire, avant de prescrire cette molécule, d'identifier le tropisme de virus par un test de génotropisme, qui permet ainsi de vérifier l'absence de virus à tropisme CXCR4 ou à double tropisme qui rendrait le traitement inefficace. Des essais randomisés sont actuellement en cours pour évaluer son intérêt chez des patients naïfs. La recommandation actuelle d'utilisation de ce médicament reste encore prudente et, en pratique, en dehors d'essais thérapeutiques, la simplification d'une première ligne de traitement efficace par l'association d'un inhibiteur des protéases/ritonavir-maraviroc n'est pas recommandée.

Il existe des associations fixes qui combinent plusieurs classes de molécules. En effet, cela permet d'avoir moins de comprimés à répartir dans la journée.

Efavirenz+ emtricitabine+ tenofovir	<i>Atripla 600 mg/200mg/245 mg cp pellic 1cp/j</i>
Emtricitabine+ rilpivirine+ tenofovir disoproxil	<i>Eviplera 200mg/25mg/245mg cp pellic 1cp/j</i>
Abacavir + lamivudine+ dolutégravir	<i>Triumeq 50mg/600mg/300mg cp pellic 1cp/j</i>
Tenofovir disoproxil+ emtricitabine+ elvitegravir+ cobicistat	<i>Stribild 150 mg/150mg/200mg/10mg cp pellic 1cp/j</i>
Abacavir+ lamivudine	<i>Kivexa 600mg/ 300mg 1cp/j</i>
Tenofovir+ emtricitabine	<i>Truvada 245mg/200mg 1cp/j</i>

Figure 12. Principales associations fixes antirétroviraux (22)

Les différentes spécialités disponibles sont présentées dans l'annexe 3

3.1.1.4 Schéma thérapeutique proposé

Le choix thérapeutique initial est une décision essentielle pour l'avenir thérapeutique du patient dans la mesure où un traitement devra être poursuivi indéfiniment.

Toute interruption s'accompagne d'une reprise de la réplication virale et peut être cliniquement délétère par la survenue d'un syndrome mimant une primo-infection ou de manifestations d'origine inflammatoire (accident cardiovasculaire, atteinte rénale). Aucune stratégie ne permet actuellement l'éradication du virus.

L'OMS a publié de nouvelles recommandations précisant que "toute personne infectée par le VIH devrait commencer le traitement antirétroviral le plus tôt possible après le diagnostic " (20)

Plusieurs études de cohortes ont montré un bénéfice en termes de mortalité et/ou de progression vers le stade sida de l'initiation d'un traitement ARV à un nombre de CD4 compris entre 350 et 500/mm³ par rapport à un nombre de CD4 < 350 CD4/mm³. Il a par ailleurs été montré que l'initiation précoce d'un traitement est associée à une meilleure préservation du système immunitaire : maintien ou restauration d'un nombre de CD4 > 500/mm³, d'un rapport CD4/CD8 > 1,

préservation du nombre de lymphocytes CD4 mémoire central, de la diversité du répertoire T et notamment de la réponse T spécifique anti - VIH, réduction de la fibrose des tissus lymphoïdes. Elle est aussi associée à une réduction de l'inflammation systémique chronique, dont les conséquences délétères au cours de l'infection VIH non contrôlée ont été établies sur le plan cardio - vasculaire, métabolique, osseux et neurologique, et dont certains marqueurs ont été associés de façon indépendante à la mortalité. (20)

En 2016, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent. *Tous les traitements disponibles sont présentée dans l'annexe 3.*

Le choix de l'association de 2 INTI

Deux associations fixes d'INTI sont recommandées préférentiellement en raison de leur efficacité, leur tolérance et leur simplicité d'emploi (1 comprimé par jour) : **ténofovir disoproxil fumarate (TDF)/emtricitabine** et **abacavir/lamivudine**. Elles doivent donc être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie.

L'association TDF/Emtricitabine est efficace sur le plan virologique, immunologique et bien toléré. Cependant elle est néphrotoxique. Un nouveau prodrogue du ténofovir, le ténofovir alafénamide (TAF), permet d'obtenir des concentrations intracellulaires lymphocytaires de ténofovir 4 fois plus élevées du métabolite actif qu'avec le TDF, ce qui permet d'administrer des doses plus faible et donc une meilleur tolérance rénale et osseuse.

L'association abacavir/lamivudine offre une simplicité de prise en charge et de tolérance. Cependant elle expose à un risque d'hypersensibilité à l'abacavir (incidence de 5% environ). C'est le principal inconvénient mais ce risque peut être quasiment annulé par la recherche de l'allèle HLA-B*5701.

Les associations TDF/emtricitabine et TAF/emtricitabine doivent être préférées à abacavir/lamivudine si la charge virale est > 5 log copies/ml sauf en cas de risque rénal pour TDF/ emtricitabine. Lorsque la charge virale est < 5 log copies/ml, le choix entre abacavir/lamivudine, TDF/emtricitabine ou TAF/emtricitabine peut être fait au cas par cas en tenant compte d'éléments comme une co-infection ou une altération de la fonction rénale.

L'association TDF/ emtricitabine doit être utilisée avec précaution en cas de clairance de la créatinine <80 ml/min ou de risque d'insuffisance rénale, notamment en cas

d'association avec un autre médicament néphrotoxique ; elle doit être évitée, sauf cas particulier, si la clairance est <30 ml/min. Le TAF est contre indiqué si le DFG est <30 ml/min.

L'association abacavir/lamivudine ne peut être utilisée que chez les patients non porteurs de l'allèle HLAB*5701.(20)

Le choix du 3^{ème} agent

IP

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (IP/r). Le VIH a une barrière plus élevée vis à vis des IP que des INNTI, les IP n'entraîne que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentration plasmatiques sont insuffisantes. Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement à un intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antiretroviral sans délai, de même chez une femme enceinte ou ayant un projet. Parmi tous les IP il est recommandé d'utiliser le **darunavir**.

INNTI

Leur efficacité a été démontrée dans de nombreux essais thérapeutiques. Mais ils comprennent 2 inconvénients :

Le taux de résistance primaire et la faible barrière génétique du VIH, qui expose en cas de défaut d'observance ou en cas d'interaction au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI.

L'**efavirenz** n'est plus un choix préférentiel. La **rilpivirine** est recommandée mais uniquement si la CV avant l'initiation du traitement est inférieur à 5 log copies/ml(20)

INI

L'efficacité et la tolérance de l'association ténofovir DF/ emtricitabine + **raltégravir** ont été démontrés dans deux essais randomisés bien conduits. Toutefois, cette association expose à un risque de sélection de mutation de résistance en cas d'échec virologique et nécessite 2 prises quotidiennes. Il est recommandé que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première

ligne ; notamment pour la gestion d'interactions médicamenteuses (co-infection tuberculose)

L'efficacité et la tolérance **ténofovirDF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat** ont été démontrées. L'association TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat a une efficacité identique, une meilleure tolérance rénale et osseuse et un cout plus faible. Elle est disponible sous forme combinée à 1 comprimé par jour. Les interactions médicamenteuses liées au cobicistat, l'augmentation des lipides et un recul d'utilisation encore limité en constituent les principales limites. Il est recommandé que cette association fasse partie des options thérapeutiques recommandées en première ligne.

Le **dolutégravir** a une bonne efficacité et tolérance en association avec ténofovirDF/emtricitabine ou abacavir/lamivudine. Il a l'avantage d'être administré en une prise par jour, et ne nécessite pas de potentialisateur. De plus, elle expose peu aux interactions médicamenteuses. Cependant le faible recul et les effets indésirables neuropsychique en constituent les limites actuelles. Il est recommandé d'utiliser cette association en première ligne.(20)

Autres schémas :

Raltégravir+ Darunavir/r sans INTI en traitement de 1ere ligne. L'association en initiation de traitement peut constituer une alternative lorsque les INTI ne sont pas utilisables (par exemple HLA-B*5701)

Il est recommandé de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection par le VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte des données. Puis de renouveler ce test au moment de l'initiation du traitement en cas de suspicion de surinfection ou si les tests n'ont pu être réalisés lors de la découverte. Ce premier test génotypique permet aussi la détermination du sous type viral (VIH1 B et non B).

Le tableau suivant présente les différentes combinaison possible pour un premier traitement, ainsi que le nombre de comprimé par jour et les particularité de chaque association.

2INTI	INNTI	Nb cp/Nb prises par jour	Commentaires
tenofovirDF/ emtricitabine 245/200mg	Rilpivirine 25mg	1/1	Uniquement si CV < 5log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
TenofovirD F/emtricitabine 245/200	Dolutégravir 50mg	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir.
Abacavir/la mivudine 600/300	Dolutégravir 50mg	1/1	Uniquement si HLA-B*5701 négatif. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
Ténofovir alafénamide / emtricitabine 10/200	Elvitégravir/c 150/150mg	1/1	Association contre indiquée si clairance de la créatinine < 30ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cobistat.
TenofovirD F/emtricitabine 245/200	Raltégravir 400mg	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
TenofovirD F/emtricitabine	Darunavir/r 800/100mg	3/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde,

ne 245/200			<p>charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse.</p> <p>Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale.</p> <p>Interactions médicamenteuses avec le ritonavir</p>
------------	--	--	---

Figure 13. Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral.

Sur 1423 patients étudiés en 2017 en Guadeloupe :

- 37% étaient traités par 2INTI+ 1NNTI
- 22.7% étaient traités par 2 INTI+ 1 INTI
- 17.7% étaient traités par 2INRI+ 1 IP(24)

3.1.12 Effets indésirables et interactions médicamenteuses

3.1.1.2.1 Les effets indésirables

Tout d'abord **les inhibiteurs nucléosidique de la transcriptase inverse**. L'abacavir peut être utilisé uniquement si le patient est négatif pour le HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir devra être arrêté et ne jamais être réintroduit. La posologie de l'Emtricitabine et de la lamivudine devra être réajusté en cas d'insuffisance rénale.

L'inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse, le tenofovir, présente un risque de néphrotoxicité, il peut induire une insuffisance rénale ainsi que le syndrome de Fanconi. La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes.

Les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, ils provoquent tous un risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité. L'efavirenz peut provoquer des signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte pendant le 1^{er} trimestre. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les

transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possibles d'une hépatite médicamenteuse. Enfin, la Rilpivirine, peut provoquer des interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.

Les inhibiteurs de protéases, ils provoquent des dyslipidémie, une hyperglycémie, une lipodystrophie ainsi que des troubles digestifs. Ils peuvent également provoquer des interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement. Pour minimiser les troubles digestifs ils devront tous être pris au cours du repas. Le Darunavir/ritonavir provoque un risque de rash cutané.

L'inhibiteur de fusion, l'enfuvirtide risque de donner des réactions au point d'injection, des myalgies et une pneumonie.

L'inhibiteur de CCR5, le maraviroc, doit adapter sa dose en fonction des antirétroviraux et des autres médicaments associés. Il faut déterminer préalablement à son utilisation le tropisme de la souche virale pour le co-recepteur CCR5.

Les inhibiteurs d'intégrases, la raltegravir, il a une bonne tolérance clinique et biologique. Il ne faut pas l'associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Le dolutegravir a les mêmes propriétés que le raltegravir mais il faut également faire attention à l'association avec la metformine (surveillance de la glycémie).

3.2 Tuberculose

3.2.1 Principes des traitements

Le traitement requiert plusieurs antibiotiques sur une longue période, parce qu'aucun médicament n'est totalement efficace contre la tuberculose et les bactéries de la tuberculose mettent longtemps pour disparaître totalement. Les quatre médicaments les plus couramment utilisés sont l'**Isoniazide**, la **rifampicine**, la **pyrazinamide**, et l'**éthambutole** (parfois la streptomycine, un médicament injectable, est utilisée en lieu et place de l'éthambutole). L'Isoniazide et rifampicine sont les deux médicaments les plus efficaces utilisés contre la tuberculose. Actuellement, le traitement de la tuberculose met longtemps, un maximum de six mois pour une personne dont la tuberculose n'est pas résistante aux médicaments (tuberculose généralement sensible ou vulnérable à tout médicament). Le traitement de la tuberculose comporte deux phases : la phase intensive, qui dure les deux premiers mois ou une période approximative, durant lesquels la personne atteinte de la tuberculose prend l'ensemble des quatre antibiotiques (en général, de façon quotidienne) ; et la phase

de continuation qui dure quatre à six autres mois, période au cours de laquelle la personne atteinte de tuberculose ne prend que l'Isoniazide ou la rifampicine (en général, deux à trois fois par semaine, en fonction des directives en usage de votre pays).(3)

La collaboration du patient est capitale et il y a lieu de le mettre tout de suite au courant de la nature de sa maladie, de sa contagiosité éventuelle, de son pronostic, des nécessités et de la durée du traitement médicamenteux, des signes précurseurs de toxicité médicamenteuse des agents antituberculeux utilisés, et de la surveillance nécessaire. Si le patient suit correctement son schéma thérapeutique et que ce schéma est correct mais qu'une rechute survient, la probabilité de résistance bacillaire est de 1 sur 3. Si le patient prend ses médicaments de façon épisodique et qu'une rechute survient, la probabilité de résistance des bacilles est de 2 sur 3. Les mesures d'isolement doivent être rigoureuses tant que l'expectoration est bacillifère, dans une chambre bien ventilée et exposée à la lumière.

3.2.1.1 La rifampicine

La rifampicine est un antibiotique de la famille des Rifamycines, c'est un inhibiteur de l'ARN polymérase ADN dépendante bactérienne par formation d'un complexe stable. C'est un antibiotique bactéricide qui est actif sur le BK intra et extracellulaire avec un faible taux de résistance et une absence de résistance croisée il est également actif sur les mycobactéries atypiques. Il est actif principalement sur les bacilles à multiplication active (par exemple dans les cavernes contenant un inoculum important). Il a également un effet bactériostatique sur les bacilles à multiplication lente intramacrophagiques et/ou intracaséux.

La posologie est de 8 à 12 mg/kg/j en une prise le matin à jeun. Chez l'enfant, dès 3 mois, il faut recourir à la suspension buvable, et dès 6 ans aux gélules 15 (10-20) mg/kg par jour, en une prise, sans dépasser la dose de 600 mg par jour.

Elle est indiquée en polythérapie dans la tuberculose pulmonaire et extra pulmonaire ; dans la chimio prophylaxie en mono ou bithérapie avec l'Isoniazide chez les sujets en contacts immunodéprimés ou à intradermoréaction (IDR) négative.

La rifampicine associée à l'isoniazide a permis de réduire la durée du traitement de 18 à 9 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents sont liés à l'effet inducteur enzymatique puissant de la rifampicine : cytolysse hépatique (liée au métabolisme accru de l'isoniazide associé) ; inefficacité des traitements associés : antirétroviraux (inhibiteurs de protéase, inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase), diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux exposant au risque de grossesse. L'allergie vraie est exceptionnelle (signes cutanés, anomalies hématologiques, voire fièvre au long cours).

La voie IV facilite le traitement de la tuberculose dans ses formes très sévères (avec altération profonde de l'état général), pour lesquelles la voie orale est impossible du fait de troubles de la conscience (méningite) ou de troubles digestifs empêchant l'absorption.(25)

Rifampicine	RIFADINE 2% susp buv
	RIFADINE 300 mg gél
	RIFADINE 600 mg pdre/solv p sol p perf IV
	RIMACTAM 300 mg gél

3.2.1.2 L'isoniazide

L'isoniazide est un antibiotique, qui agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Il a un effet bactéricide, actif sur le BK intra et extra cellulaire avec un faible taux de résistance et absence de résistance croisée. Il est actif sur les bacilles à multiplication active (caverne contenant généralement un inoculum important), et un effet bactériostatique sur les bacilles à multiplication lente, intramacrophagiques.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la cytolysse hépatique (liée au métabolisme accru de l'isoniazide quand il est associé à la rifampicine), qui justifie un contrôle des transaminases avant le traitement et après 2, 4, 6, et 8 semaines de traitement. Si l'élévation du taux des transaminases est supérieure à 6 fois la normale, il faut arrêter l'isoniazide et le pyrazinamide jusqu'à normalisation enzymatique, puis l'isoniazide peut être repris à 3 mg/kg par jour avec bilan hépatique 2 fois par semaine. Une neuropathie périphérique peut survenir en cas de grossesse, d'alcoolisme, de dénutrition, de diabète, d'insuffisance rénale et

d'infection par le VIH. La vitamine B6, à la dose de 50 mg par jour, doit être administrée préventivement chez les malades à risque.

La posologie est de 3 à 5 mg/kg par jour en 1 seule prise orale à jeun, 30 minutes à 1 heure avant les repas ou 2 heures après.

La voie IV ou IM facilite le traitement de la tuberculose dans ses formes très sévères (avec altération profonde de l'état général) ou chez les patients pour lesquels la voie orale est impossible du fait de troubles de la conscience (méningite) ou de troubles digestifs empêchant l'absorption orale.(25)

Isoniazide	RIMIFON 150 mg cp
	RIMIFON 50mg cp
	RIMIFON 500mg/5ml sol inj

3.2.1.3 La pyrazinamide

Le pyrazinamide a une activité bactéricide exclusivement sur les bacilles à multiplication lente, intramacrophagiques. Grâce à son action sur les bacilles intracellulaires, a permis de réduire la durée du traitement de 9 à 6 mois.

Les effets indésirables les plus fréquents sont la cytolysé hépatique, qui justifie un contrôle des transaminases avant le traitement et après 2, 4, 6, et 8 semaines de traitement. Si l'élévation du taux des transaminases est supérieure à 6 fois la normale, il faut arrêter le traitement jusqu'à normalisation enzymatique. Puis le traitement peut être repris, sans pyrazinamide et avec l'isoniazide à 3 mg/kg par jour avec bilan hépatique 2 fois par semaine.

La surveillance systématique de l'hyperuricémie sous traitement est utile comme indicateur de l'observance ; les véritables crises de goutte sont rares.

La posologie est de 20-25 mg/kg par jour en 1 seule prise orale à jeun, 30 minutes à 1 heure avant les repas ou 2 heures après. Le traitement est en général arrêté à l'issue des 2 premiers mois.(25)

pyrazinamide	PIRILENE 500 mg cp séc
---------------------	------------------------

3.2.1.4 L'Éthambutol

L'éthambutol a une activité bactériostatique sur les bacilles à multiplication active (caverne contenant généralement un inoculum important de l'ordre de 10⁸ bacilles) et ceux à multiplication lente, intramacrophagiques. L'éthambutol empêche la sélection de souches résistantes à la rifampicine en cas de résistance primaire à l'isoniazide.

L'effet indésirable le plus fréquent est la toxicité pour le nerf optique. La fonction visuelle (champ visuel et vision des couleurs) doit être contrôlée au cours du premier mois de traitement.

La posologie est de 15-20 mg/kg par jour en 1 seule prise orale à jeun, 30 minutes à 1 heure avant les repas ou 2 heures après. Le traitement est en général arrêté à l'issue des 2 premiers mois.

La voie IV ou IM facilite le traitement de la tuberculose dans ses formes très sévères (avec altération profonde de l'état général) ou chez les patients pour lesquels la voie orale est impossible du fait de troubles de la conscience (méningite) ou de troubles digestifs empêchant l'absorption orale.(25)

Ethambutol	DEXAMBUTOL 500 mg cp pellic
	MYAMBUTOL 1000 mg/10 ml sol inj
	MYAMBUTOL 400 mg cp pellic séc

3.2.1.5 Associations d'antituberculeux

Les associations d'antituberculeux permettent de simplifier l'administration du traitement, et donc d'améliorer l'observance. En cas de mauvaise observance, elles évitent la sélection d'un mutant résistant en supprimant le risque de monothérapie. Elles existent sous la forme de triple association isoniazide + rifampicine + pyrazinamide, et de double association isoniazide + rifampicine.

Isoniazide+ rifampicine	pyrazinamide+	RIFATER cp enr
--	----------------------	----------------

Isoniazide+ rifampicine	RIFINAH 300mg/150mg cp enr
--------------------------------	----------------------------

3.2.1.6 La Rifabutine

La rifabutine est indiquée dans le traitement des tuberculoses multirésistantes (notamment en cas de résistance à la rifampicine), après avis spécialisé.

Rifabutine	ANSATIPINE 150mg gél
-------------------	----------------------

3.2.1.7 Les Aminocyclitolides

Les aminocyclitolides sont indiqués dans le traitement des nouveaux cas de tuberculose à bacilles résistants à l'isoniazide, après avis spécialisé.

Amikacine	AMIKACINE 1g pdre p sol inj
	AMIKACINE 250mg pdre p sol inj
	AMIKACINE 50mg/1ml sol inj enfant nourrisson
	AMIKACINE 500mg pdre p sol inj
Streptomycine	STREPTOMYCINE 1g pdre p prep inj

3.2.1.8 Autres antituberculeux

Certains antituberculeux (bédaquiline, délamanid) sont réservés aux infections à bacilles multirésistants à l'association isoniazide + rifampicine (synthèse d'avis de la Commission de la Transparence, HAS, janvier 2016 et septembre 2015). Leur prescription est réservée aux équipes spécialisées en association à d'autres antituberculeux.

Bédaquiline	SIRTURO 100mg cp
Délamanid	DELTYBA 50 mg cp pellic

3.2.1.9 Les corticoïdes par voie générale

Les corticoïdes par voie générale ont des indications au cours de la tuberculose-maladie. Dans la tuberculose méningée, ils réduisent la mortalité et le risque de séquelles; dans la péricardite tuberculeuse, ils réduisent la mortalité et les indications de péricardectomie (péricardite exsudative), ils accélèrent l'évolution favorable des péricardites exsudatives-constrictives; Dans la primo-infection tuberculeuse avec adénopathie médiastinale compressive, ils accélèrent l'évolution favorable de la compression bronchique; En cas de tuberculose endobronchique, si elle est symptomatique, ils semblent accélérer l'évolution favorable; En cas de tuberculose laryngée, si elle est symptomatique, ils semblent accélérer l'évolution favorable.

Dans d'autres formes cliniques (tuberculose pulmonaire, tuberculose pleurale, tuberculose miliaire, tuberculose péritonéale, tuberculose ganglionnaire), l'utilisation des corticoïdes reste à évaluer.

Bétaméthasone	BETAMETHASONE 0,05 % sol buv
	BETAMETHASONE 2 mg cp dispers séc
	BETNESOL 0,50 mg cp efferv
	CELESTENE 0,05 % sol buv en gouttes
	CELESTENE 2 mg cp dispers séc
Dexaméthasone	DECTANCYL 0,5 mg cp
méthylprednisolone	MEDROL 16 mg cp séc
	MEDROL 4 mg cp séc
Prednisolone	PREDNISOLONE 20 mg cp efferv
	PREDNISOLONE 20 mg cp orodisp
	PREDNISOLONE 5 mg cp efferv
	SOLUPRED 1 mg/ml sol buv
	SOLUPRED 20 mg cp efferv

	SOLUPRED 20 mg cp orodispers
	SOLUPRED 5 mg cp efferv
	SOLUPRED 5 mg cp orodispers
Prednisone	CORTANCYL 1 mg cp
	CORTANCYL 20 mg cp séc
	CORTANCYL 5 mg cp séc
	PREDNISONNE 1 mg cp
	PREDNISONNE 20 mg cp séc
	PREDNISONNE 5 mg cp séc

Antituberculeux essentiels	Dose recommandée (intervalle de dose), mg/kg
	Prise quotidienne
Isoniazide	5 (4-6)mg/kg/j
Rifampicine	10(8-12)mg/kg/j
Pyrazinamide	25 (20-30) mg/kg/j
Streptomycine	15 (15-20) mg/kg/j
Ethambutol	15 (15-20)mg/kg/j

Figure 14. Posologie des différents antituberculeux

La stratégie thérapeutique comprend 6 mois de traitement, en deux phases. Durant la première phase de 2 mois, l'association de 4 antibiotiques : isoniazide (INH), rifampicine (RMP), pyrazinamide (PZA) et éthambutol (EMB) ; Puis durant la deuxième phase de 4 mois, l'association isoniazide et rifampicine.

Les formes galéniques combinées sont recommandées afin de favoriser l'observance et réduire le risque de résistance aux médicaments.

Il peut y avoir besoin d'avoir recours aux traitements de secondes lignes, ces médicaments sont prescrits uniquement après avis spécialisé pour des formes multirésistantes ou particulières de la maladie ; certains sont obtenus dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) délivrée par l'Afssaps.

Il existe d'autres traitements, notamment la corticothérapie qui sera discutée en cas de péricardite, méningite, miliaire, tuberculome cérébral et obstruction bronchique chez l'enfant.

Il faut ajouter de la vitamine B6 en prévention systématique de la neuropathie périphérique causée par l'isoniazide chez les patients à risque (grossesse, alcoolisme, dénutrition, neuropathie préexistante, insuffisance rénale, infection par le VIH). Et enfin, on peut ajouter des compléments alimentaires en cas de dénutrition.

Des travaux sont en cours pour améliorer le traitement de la tuberculose :

Une équipe de l'Université d'Alabama à Birmingham propose une toute nouvelle thérapie contre la tuberculose. Il s'agit de contraindre les macrophages infectés par *M.tuberculosis* à une mort programmée et à libérer ainsi la bactérie pour l'achever avec une concentration plus faible d'antibiotique. Il s'agit de cibler une enzyme de macrophage spécifique, PPM1A au rôle clé dans la régulation des réponses antivirales et antibactériennes des macrophages. Lorsque *M. tuberculosis* infecte les macrophages, la bactérie induit des niveaux accrus de PPM1A, ce qui paralyse la réponse immunitaire des macrophages. Ainsi la « surrégulation » anormale de cette enzyme provoquée par *M.tuberculosis* agit comme un point de contrôle qui met fin à la capacité des macrophages à subir une apoptose intrinsèque et extrinsèque. Inhiber PPM1A permettrait de relancer l'apoptose intrinsèque puis extrinsèque grâce à l'antibiotique.(26)

Une autre étude est en cours, des chercheurs lillois (Inserm, Université de Lille, Institut Pasteur de Lille, CNRS) ont inventé un prototype de médicament (SMART-

420) capable de supprimer la résistance à l'éthionamide, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose. Ces travaux sont publiés dans la revue Science datée du 17 mars 2017 et ouvrent une nouvelle voie dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques. L'étude des chercheurs lillois montre qu'il est possible de contraindre le bacille tuberculeux résistant à l'antibiotique éthionamide à revenir à un état de complète sensibilité.

Comme de nombreux antituberculeux, l'éthionamide fait partie des pro-antibiotiques. Ces médicaments, inactifs en tant que tels, doivent être activés à l'intérieur de la bactérie pour la tuer. La résistance au pro-antibiotique éthionamide se produit lorsque des mutations génétiques altèrent ce mécanisme de bioactivation. En réveillant une nouvelle voie de bioactivation, on provoque une resensibilisation complète de la bactérie résistante. (26)

3.2.2 Effets indésirables et contre indication

3.2.2.1 Atteinte hépatique

L'effet indésirable le plus important est l'atteinte hépatique. L'isoniazide est le plus concerné, en effet, 10% des patients présentent une élévation des transaminases avec l'isoniazide en traitement seul. On a donc un impact important sur le foie. La rifampicine, la pyrazinamide et la rifabutine sont également concernés.

Il faudra faire un suivi des transaminases, si la valeur est inférieure à 3 fois la limite normale supérieure, on est dans une atteinte modérée et on va diminuer la posologie en isoniazide et en rifampicine. Si la valeur est supérieure à 5 fois la limite normale supérieure et qu'on observe un ictère, on est dans une atteinte sévère et généralement, on arrêtera transitoirement le traitement par l'isoniazide. La diminution de posologie ou l'arrêt transitoire va permettre une régression de l'atteinte hépatique donc c'est une atteinte réversible.

3.2.2.2 Atteinte neurologique

Tout d'abord, **des effets centraux** :

L'isoniazide provoque une excitation, une insomnie, une amnésie, une induction de psychose de type réversible à l'arrêt de la molécule (les signes régressent), il peut y avoir un risque de convulsions surtout chez les patients avec des antécédents de crises épileptiques. Ces crises peuvent être corrigées par l'administration par voie IV de vitamine B6 ou par des anticonvulsivants.

L'Éthambutol peut provoquer des vertiges, des céphalées et une désorientation.

De la même manière que l'on va avoir une surveillance hépatique, on va avoir une surveillance neurologique régulière.

Ensuite, **au niveau périphérique** :

L'Isoniazide peut causer des paresthésies des membres inférieurs et des pieds (fourmillement, brûlures, piqûre en l'absence de facteurs excitateurs). Un apport en pyridoxine (B6) est à envisager en prévention ou en traitement de cet EI neurologique.

Il peut y avoir apparition de neuropathie optique avec l'isoniazide et l'éthambutol, s'il y a apparition de ces neuropathies, on arrête le traitement.

L'Éthambutol provoque une diminution de l'acuité et du champ visuel, des scotomes (zone sombres qui apparaissent dans le champ de vision), un défaut de perception du rouge et du vert. Ces effets indésirables sont dépendants de la dose et de la durée du traitement, ils sont généralement réversibles et on fera une adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal et chez l'enfant.

L'Isoniazide a des effets moins marqués qu'avec l'éthambutol dus à l'interférence entre l'isoniazide et la vitamine B6.

3.2.2.3 Atteinte articulaires

L'élimination de la pyrazinamide et celle de l'éthambutol se fait par voie urinaire. Ainsi, les dérivés du pyrazinamide et l'éthambutol vont entrer en compétition avec l'urate, ce qui va favoriser l'apparition d'une hyperuricémie. Elle est attendue et normale, on va pouvoir s'en servir pour vérifier l'observance du traitement.

Il s'agit donc d'un risque d'arthralgies et de goutte. On pourra associer au traitement de l'allopurinol s'il y a hyperuricémie importante avec des crises de goutte associées. On ne donne donc pas systématiquement de l'allopurinol.

3.2.2.4 Atteinte cutanée

Cela pourra être observé avec tous les antituberculeux, les plus incriminés sont la rifampicine et l'isoniazide. En général, c'est transitoire, réversible à l'arrêt du traitement : urticaires, purpura, prurits, éruptions cutanées, érythèmes cutanés...

Avec la rifampicine de rares cas de réactions d'hypersensibilité graves types syndrome de Lyell et syndrome de Steven-Johnson ont été signalé. Tandis que l'isoniazide provoque des lésions bulleuses avec dermatites exfoliatives et des syndromes de Steven-Johnson.

3.2.2.5 Autres atteintes

La rifabutine peut provoquer des atteintes oculaires (uvéites). La rifabutine est absorbée par voie orale puis rapidement métabolisée par l'isoenzymes CYP3A4 du cytochrome P450. La rifabutine est inducteur enzymatique (moins puissant que la rifampicine).

La rifampicine et la rifabutine vont être éliminées à environ 50% dans la bile mais également par élimination rénale, lacrymale et salivaire. Donc on va avoir une coloration rouge des urines, des larmes, de la salive et des selles : il faut donc bien prévenir le patient.

C'est pratique pour vérifier l'observance du traitement. On va éviter, avec ce genre de molécules, le port de lentilles de contact car elles seront colorées en rouge et donc « foutues ». La pyrazinamide peut interférer avec des bandelettes réactives pour la détection des corps cétoniques : il faut donc prévenir le patient diabétique.(27)

3.2.3 Résistance aux antibiotiques

On utilise les médicaments antituberculeux depuis des décennies et on a mis en évidence des souches résistantes à un ou plusieurs médicaments dans chaque pays étudié. La résistance apparaît quand les médicaments antituberculeux ne sont pas utilisés comme il faut, du fait de prescriptions incorrectes de la part des professionnels de la santé, ou des patients qui interrompent prématurément leur traitement.

La tuberculose multirésistante (tuberculose-MR) est une forme de la maladie due à un bacille ne réagissant pas à l'isoniazide et à la rifampicine, les deux médicaments antituberculeux de première intention les plus efficaces. On peut néanmoins soigner et guérir la tuberculose-MR avec des médicaments de deuxième intention. Ces options thérapeutiques sont toutefois plus limitées et nécessitent une administration de longue durée (jusqu'à deux ans de traitement) de médicaments à la fois chers et toxiques.

Dans certains cas, une résistance plus sévère peut se développer. La tuberculose ultrarésistante (tuberculose-UR) est une forme encore plus grave de tuberculose-MR due à des bacilles ne répondant pas aux médicaments de deuxième intention les plus efficaces, laissant souvent les patients sans aucune autre option thérapeutique.

En 2016, la tuberculose multirésistante demeure une crise de santé publique et une menace pour la sécurité sanitaire. L'OMS estime à 600 000 le nombre de nouveaux cas présentant une résistance à la rifampicine, le médicament de première intention le plus efficace dont 490 000 sont des cas de tuberculose multirésistante. Le fardeau de la tuberculose-MR pèse en grande partie sur 3 pays, la Chine, la Fédération de Russie et l'Inde, représentant ensemble près de la moitié des cas dans le monde. En 2016, près de 6,2% des cas de tuberculose-MR avaient en fait une tuberculose-UR.

L'OMS a également homologué en 2016 un test de diagnostic rapide pour identifier rapidement ces patients. Plus de 35 pays en Afrique et en Asie ont commencé à prescrire les schémas thérapeutiques plus courts pour la tuberculose-MR. En juin 2017, 89 pays avaient introduit la bédaquiline et 54 le délamanide, pour tenter d'améliorer ainsi l'efficacité des traitements de la tuberculose-MR.(28)

Les nouveaux cas de tuberculose multirésistante (MR) continuent d'augmenter et, selon les estimations, 1 cas de tuberculose-MR sur 5 signalés dans le monde en 2015 est survenu dans la Région européenne. Même si le nombre de patients atteints de tuberculose-MR et ayant reçu un traitement efficace a augmenté pour la première fois en 2015, les résultats thérapeutiques n'ont été positifs que chez la moitié d'entre eux, ce qui est bien inférieur à l'objectif de 75 %.(29)

Une étude a été réalisée sur la résistance aux antituberculeux de premières lignes et les principales familles génotypiques de *Mycobacterium tuberculosis* en région Antille-Guyane : profils, évolution et tendance de 1995 à 2011.

Un total de 1 239 cas de tuberculose a été étudié : 1 199 nouveaux cas (résistances et multirésistances primaires de 11,8 et 1,6 %) et 40 persistants (définis comme des cas avec antécédent de culture positive à plus de six mois d'intervalle et dont les spoligotypes (*description du génome de l'agent de la tuberculose*) restent identiques) pour lesquels des proportions significativement plus importantes de résistance à au moins l'isoniazide (22,5 %), à la rifampicine (20,0 %) et de multirésistances (17,5 %) ont été observées par comparaison aux nouveaux cas.

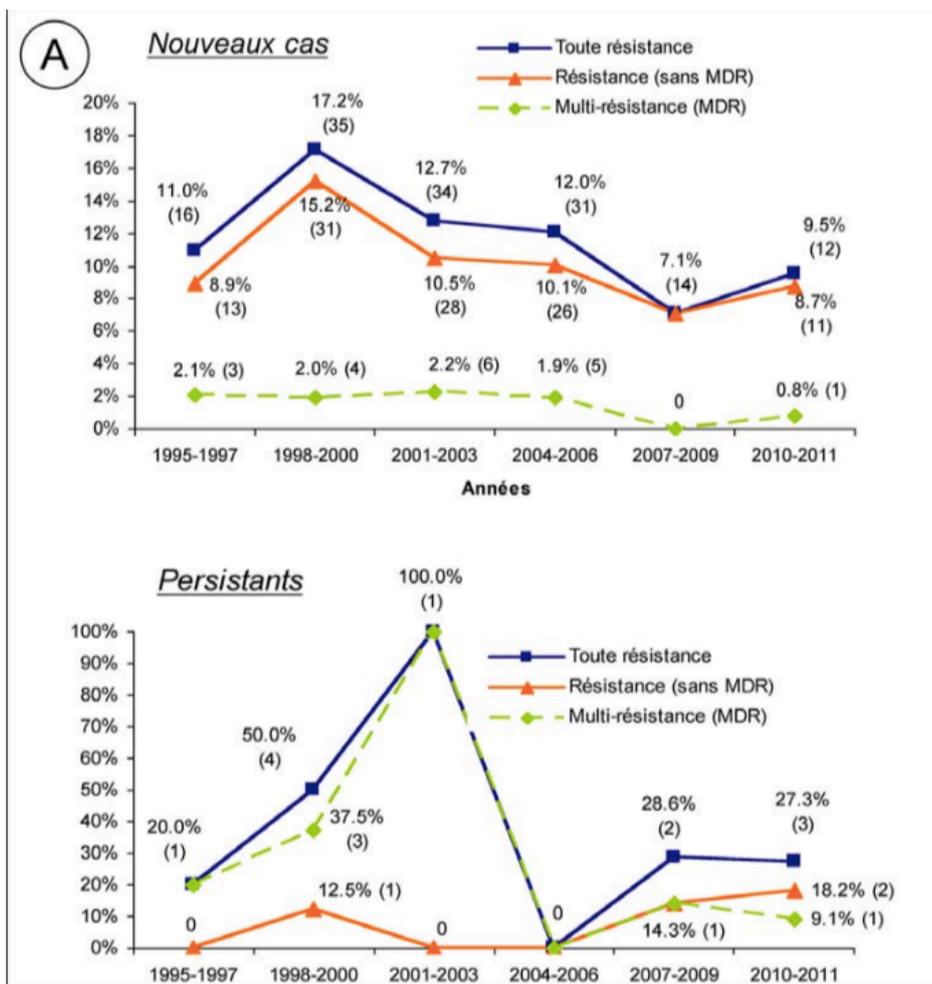


Figure 15. Graphique montrant de 1995 à 2011 le pourcentage de tuberculose résistante.

Bien que modérée, la proportion de souches résistantes et multirésistantes de *M. tuberculosis* dans les DFA (département français d'Amérique) doit cependant faire l'objet d'une surveillance continue du fait de l'existence :

- de phénomènes d'importation de clones en provenance de zones géographiques à forte incidence de tuberculose (y compris résistante et multirésistante) ;
- d'un risque de recrudescence des cas de tuberculose résistants/multirésistants du fait de l'augmentation de la proportion de cas de tuberculose persistants dans les DFA en 2010–2011 ; (cette augmentation sera expliquée dans la partie « situation en Guadeloupe- tuberculose »)
- de la circulation dans les DFA de quatre génotypes, SIT 20, 45, 46 et 64, associés à une résistance aux antituberculeux dans l'étude.

Les résultats de cette étude restent encourageants concernant l'émergence et la transmission d'isolats de *M. tuberculosis* résistants/MDR dans les DFA dans un contexte caribéen marqué par l'existence de pays à forte ou très forte incidence de tuberculose (y compris résistante/MDR), tels que Haïti (incidence : 230/10⁵ hab ; MDR : 2,9 % de nouveaux cas), la République dominicaine (67/10⁵ hab ; MDR : 6,6 % des nouveaux cas), le Guyana (111/10⁵ hab ; MDR : 12 % des nouveaux cas), le Suriname (145/10⁵ hab) ou encore le Brésil (43/10⁵ hab ; MDR : 4,2 % des nouveaux cas) avec lesquels les populations des DFA interagissent en permanence.

3.3 Co-infection VIH et tuberculose

La prise en charge de la co-infection VIH/TB pose plusieurs problèmes parmi lesquels, la survenue possible d'interactions entre les traitements antituberculeux et antirétroviraux et d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS).

Le traitement de la co-infection tuberculose VIH repose sur l'association d'un traitement antirétroviral et du même traitement antimycobactérien que chez les sujets non infectés.

En cas de primo-infection patente ou de tuberculose maladie, le traitement comporte deux mois de quadrithérapie ou de trithérapie incluant l'isoniazide, la rifampicine (ou rifabutine en cas de co-prescription d'inhibiteur de protéase boosté), le pyrazinamide et possiblement l'éthambutol. Le traitement sera poursuivi au-delà du second mois par une bithérapie associant rifampicine (ou rifabutine en cas de coprescription d'inhibiteur de protéase boosté) et isoniazide. Il est recommandé d'associer la prise de vitamine B6 (50 mg/j) pour limiter le risque de neuropathie iatrogène (isoniazide) surtout en cas de dénutrition.(30)

Chez les patients qui vivent avec le VIH, qui reçoivent un traitement antirétroviral et qui développe une tuberculose pulmonaire. Un schéma thérapeutique standard de 6 mois de traitement est recommandé plutôt qu'un traitement prolongé de 8 mois ou plus.

La durée totale du traitement reste sujet à débat et dépend de la localisation. Une réaction paradoxale au traitement antirétroviral peut survenir entre deux semaines à deux mois chez un patient ayant débuté au préalable un traitement antituberculeux. La fréquence de l'immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) est estimée

entre 10 et 50%. Cette réaction paradoxale peut survenir aussi bien lors de tuberculose pulmonaire qu'extrapulmonaire. Cliniquement, elle se manifeste essentiellement par une reprise du syndrome fébrile avec une hypertrophie des ganglions qui peuvent même se fistuliser. Une aggravation des images pulmonaires avec de véritables tuberculomes intracérébraux ont été rapportés. Ces symptômes régressent spontanément. Les formes sévères nécessitent une courte corticothérapie (20 à 60 mg/j avec décroissance selon l'évolution clinique). Les facteurs favorisants sont le caractère disséminé de la tuberculose et l'importance de la lymphopénie initiale posant la question sur le début de l'initiation du traitement antirétroviral chez un patient sous traitement antibacillaire.

Chez les patients qui sont sous traitement pour la tuberculose et qui sont VIH positive. Selon les recommandations de l'OMS, il faudrait débuter une thérapie antirétrovirale chez tous les patients VIH+ avec une TB active quel que soit leur nombre de CD4+. La trithérapie devrait être introduite dès que possible, idéalement dans les deux semaines, et au plus tard dans les huit semaines après le début du traitement antituberculeux.

L'analyse des résultats combinés de l'étude CAMELIA, menée par l'ANRS, et de deux autres études présentées au congrès de la CROI 2011 (Conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes), fin février à Boston distingue 2 situations en fonction de l'immunodépression :

- Si les patients co-infectés ont un taux de CD4 supérieur à 50 ou 100 cellules par mm³, mieux vaut attendre 3 à 4 semaines après la mise sous traitement anti-tuberculose pour débuter le traitement anti-rétroviral.
 - Si le patient est très immunodéprimé, la mise sous anti-rétroviraux doit être très précoce, soit deux semaines après l'initiation du traitement anti-tuberculeux. « Le gain de mortalité est alors de 40% », précise le Pr Delfraissy.
- (31)

Pour les patients avec une tuberculose touchant le système nerveux central, l'introduction différée de la trithérapie est toutefois à considérer. En effet, le risque de survenue d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire met ces patients particulièrement à risque.

La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique et réduit la biodisponibilité de tous les inhibiteurs de protéase et de tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la

transcriptase inverse disponibles. De ce fait l'association inhibiteurs de protéase et rifampicine est contre-indiquée. Par contre son association à l'éfavirenz est possible en augmentant les doses de celle-ci à 800 mg/j. En revanche, son association à la névirapine n'est pas recommandée car la réduction de la biodisponibilité de la névirapine ne peut être compensée par une augmentation de dose.

La rifabutine est moins inductrice enzymatique du cytochrome p450 que la rifampicine, alors que son efficacité dans la multithérapie antituberculeuse est comparable à celle de la rifampicine. Son emploi est donc possible avec certains inhibiteurs de protéase, en adaptant leurs doses. Cependant, son coût élevé limite son utilisation dans les pays à ressources limitées.

L'association recommandée en première intention est : ténofovir DF/ emtricitabine + raltégravir. Chez les patients déjà traité pour la tuberculose.

Les personnes vivant avec le VIH ont besoin d'un diagnostic et d'un traitement précoces de la tuberculose active. Le test rapide GeneXpert MTB/RIF est recommandé comme test de diagnostic initial pour les personnes vivant avec le VIH qui présentent les symptômes de la tuberculose. (3)

En Guadeloupe, les patients co-infectés sont pris en charge au CHU de Pointe à Pitre dans le service des maladies infectieuses.

VI Situation en Guadeloupe

4.1 Situation des infections :

La Guadeloupe est un petit archipel des Antilles situé dans la mer des Caraïbes, et se trouve à environ 6 700 km de la France hexagonale (fig 16). Administrativement, le département de la Guadeloupe est un département d'outre mer (DOM), mais également une région de France. Cette région est constituée d'un seul département ayant le même nom. Le département de la Guadeloupe porte le numéro 971 et est composé de 2 arrondissements, 40 cantons et 32 communes. La superficie du département de la Guadeloupe est de 1 628,40 km².



Figure 16. Carte de la Guadeloupe. (32)

Au 1er janvier 2017, la Guadeloupe comptait 406 706 habitants. La population est répartie dans 32 communes. Il y a 12 structures de soins, répartie sur le territoire entre la Grande-Terre, la Basse-Terre, Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

Depuis la révision constitutionnelle du 28 mars 2003 et suite à la loi organique du 21 février 2007, l'île de Saint-Barthélemy et Saint-Martin, moitié septentrionale de l'île du même nom, sont des Collectivités d'Outre Mer (COM).

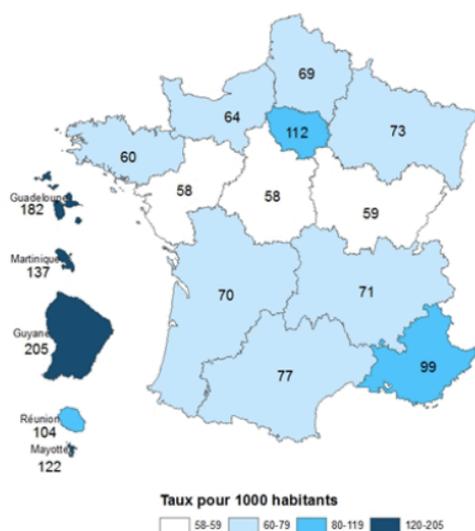
La création de ces deux collectivités est effective depuis le 15 juillet 2007. Celles-ci sont restées cependant rattachées à la Guadeloupe concernant les questions de Santé Publique, d'où la dénomination Agence de Santé de Guadeloupe St Martin et St Barthélemy. (33)

Il y a également une structure psychiatrique (Basse-Terre) et 2 centres médico-sociaux (une en Basse-Terre une en Grande-terre). Et enfin, 18 autres structures privées sont réparties sur le département. Il de nombreux centre de dépistage équitablement répartie la Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy.

4.1.1 VIH

4.1.1.1 Activité de dépistage du VIH en Guadeloupe

En 2015, le nombre de sérologies VIH effectuées en Guadeloupe était de 182 pour 1 000 habitants. Il est de 81 pour 1 000 habitants pour la France entière (fig 17).



Source : Santé publique France, données LaboVIH, 2015

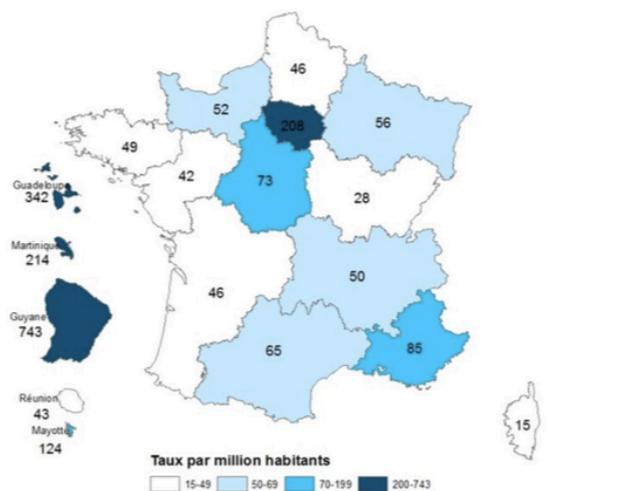
Figure 17. Nombre de sérologies VIH effectuées pour 1 000 habitants (labo VIH), par région, 2014.

Le nombre de sérologies réalisées en Guadeloupe augmente de manière constante depuis 10 ans. Les chiffres de dépistage enregistrés en Guadeloupe en 2015 sont les plus importants observés depuis le début de la surveillance de l'activité du dépistage du VIH. Une tendance à l'augmentation du recours au dépistage est observée dans les Antilles.

En conclusion, l'activité de dépistage est largement supérieure en Guadeloupe par rapport à la métropole, il faut continuer les efforts de dépistage, notamment grâce au COREVIH.

4.1.1.2 Découverte de séropositivité

En 2015, le nombre de personnes ayant découvert leur séropositivité en Guadeloupe, était de 342 personnes par million d'habitants. Le taux national en 2015 était de 89 par million d'habitants. Ces taux de découverte de séropositivité sont comparables à ceux estimés en 2014.



Source : Santé publique France, données DO VIH au 31/12/2015 corrigées pour les délais et la sous déclaration

Figure 18. Nombre de découvertes de séropositivité par millions d'habitants, France, 2015

En Guadeloupe, la tendance est à la baisse depuis 2012 (moins 15 %). En 2014 et 2015, les taux de découverte de séropositivité en Guadeloupe étaient stables. Ces taux restaient près de quatre fois supérieurs à ceux observés en France entière et plus de six fois supérieurs à ceux de la métropole hors IDF (Île-de-France).

4.1.1.3 Caractéristiques cliniques et socio-démographiques

Sur les périodes 2004-2014 et 2015, les nouveaux diagnostics d'infections à VIH concernaient majoritairement les hommes (respectivement 53 % et 64 %) et les personnes âgées de 25 à 49 ans (respectivement 62 % et 55 %). C'était le cas également en France métropolitaine avec 70 % d'hommes et 68 % des 25- 49 ans parmi les découvertes. Par ailleurs, ces découvertes de séropositivité concernaient pour plus de la moitié des personnes nés à l'étranger dont 40% d'origine Haïtienne en 2015.

La part des diagnostics précoces (13 %) était plus faible qu'en métropole (37 %). Inversement, la part des diagnostics à un stade avancé de l'infection, bien qu'ayant diminué par rapport à la période 2004- 2014, restait plus élevée qu'en métropole (39 % versus 31 %).

	Guadeloupe		France métropolitaine
	2004-2014 N. tot= 1 413	2015 N.tot = 63	2015 N.tot= 3 111
Age	N=1 413	N=64	N=3 111
<25 ans	10%	14%	11%
25 ans- 49 ans	62%	55%	68%
>50 ans	28%	31%	20%
Sexe	N=1 413	N=63	N=3 111
Homme	53%	64%	70%
Femmes	47%	36%	30%
Pays de naissance	N=988	N=25	N=1 728
France	43%	48%	53%
Haiti	43%	40%	1%
Autres	14%	12%	46%
Modes de contamination	N= 938	N=24	N=1 685
HSH	13%	25%	48%
Hétérosexuel	86%	75%	49%
UDI	1%	0%	2%
TMF	1%	0%	1%
Autres	0%	0%	0%
CD4 au diagnostic VIH	N=474	N=23	N=1 575
<200	45%	35%	30%
200-349	20%	17%	19%
350-499	19%	35%	21%
>500	17%	13%	30%
Délai du diagnostic	N= 474	N=23	N=1575
Précoce	18%	13%	37%
Intermédiaire	35%	48%	32%
Avancé	47%	39%	31%

Figure 19. Tableau des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des

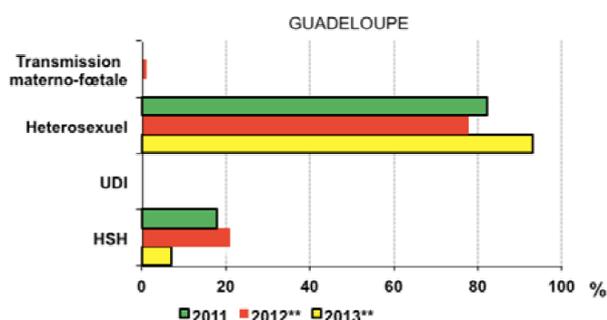
patients en Guadeloupe et en France métropolitaine

En conclusion, les nouveaux diagnostics en France métropolitaine ainsi qu'en Guadeloupe concernent la même catégorie de personne. Elle concerne en Guadeloupe pour plus de la moitié, des personnes d'origine Haïtienne ou autres. Le mode de contamination en Guadeloupe concerne principalement les hétérosexuels alors qu'en métropole elle concerne environ à part égal les homosexuels et les hétérosexuels. Nous pouvons remarquer que le nombre de contamination des HSH augmente entre la période 2004-2014 et 2015 (13% vs 25%). Le diagnostic précoce est plus faible en Guadeloupe par rapport à la métropole. Cependant le taux de CD4 au diagnostic est à peu près égale en métropole et en Guadeloupe.

4.1.1.4 Modes de contamination

En 2015, les nouvelles infections à VIH étaient en grande majorité détectées dans la population hétérosexuelle, cependant, en comparant la période 2004-2014 à 2015, la proportion des nouvelles infections à VIH chez les HSH (hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes) était en augmentation, passant de 13 % à 25 %.

Aucune découverte en 2015 n'a été notifiée en Guadeloupe pour des personnes contaminées par usage de drogues par voie intraveineuse (UDI) ou par transmission materno-fœtale (TMF).



* données brutes non corrigées pour la sous déclaration - ** Données provisoires non redressées pour les délais de déclaration

Figure 20. Evolution de la part des principaux modes de contamination parmi les cas d'infections à VIH déclarés en Guadeloupe de 2011 à 2013.

Entre 2004 et 2015, la découverte de la séropositivité au stade asymptomatique était plus fréquente dans la population des HSH (65 % versus 54 % chez les hétérosexuels et 44 % chez les personnes avec un autre mode de contamination)

alors que le diagnostic au stade symptomatique concernait d'avantage les autres modes de contamination (UDI ou TMF) avec 33 %.

4.1.1.5 Diagnostic du stade SIDA:

Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des nouveaux cas de SIDA notifiés en Guadeloupe et en France entre 2004 et 2014 :

Sur les périodes 2004-2014, les hommes représentaient la majorité des cas de SIDA notifiés (60 %). Par ailleurs, la tranche d'âge des 25- 49 ans était la plus concernée (68 %). Les personnes nées en France et à Haïti représentaient à elles deux 85 % des cas de SIDA enregistrés.

Tout comme les nouvelles infections à VIH, le mode de contamination majoritaire était les rapports hétérosexuels (88 %). Parmi les 412 personnes diagnostiquées pour lesquelles l'information était disponible, 15 % avaient pu bénéficier d'un traitement antirétroviral alors que la moitié (51 %) connaissait leur séropositivité au moment du diagnostic SIDA.

Au 31 décembre 2015, 5 cas de SIDA diagnostiqués en 2015 avaient été déclarés.

Parmi l'ensemble des maladies inaugurales de SIDA recensées dans la déclaration obligatoire, les cinq maladies les plus fréquentes entre 2004 et 2014 étaient la candidose (34 %), la pneumocystose (21 %), la toxoplasmose cérébrale (14 %) et les tuberculoses pulmonaire (8 %) et extra-pulmonaire (4 %).

En 2015, 2 pneumocystoses inaugurales de SIDA ont été notifiées.

4.1.1.6 Prévention

Le dépistage est un enjeu majeur dans la lutte contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), car seul un diagnostic précoce des personnes infectées, le plus tôt possible après leur contamination, permet la mise en route rapide d'un traitement antirétroviral et de diminuer la morbidité, la mortalité et le risque de transmission du VIH.

Cependant, en Guadeloupe, on constate un retard de diagnostic et une forte proportion de personnes séropositives qui ignorent leurs séropositivités.

Les recommandations françaises actuelles veulent combiner un dépistage universel à toute personne de 15 à 70 ans, au moins une fois dans la vie, et de dépistages

répétés pour les populations les plus exposées, ainsi qu'une diversification de l'offre de dépistage. (33)

L'objectif de l'OMS pour 2020 est d'avoir :

- 90% des personnes infectées par le VIH qui sachent qu'elles le sont et entrent dans les soins
 - o en Guadeloupe nous sommes à moins de 70%
- 90% des personnes diagnostiquées avec une infection par le VIH qui reçoivent un traitement antirétroviral
 - o En Guadeloupe nous sommes à plus de 90%
- 90% des personnes infectées par le VIH sous traitement antirétroviral qui n'ont plus de virus détectable dans leur sang
 - o en Guadeloupe nous sommes à plus de 90%.(24)

4.1.1.7 Croyance et a priori en Guadeloupe

Une étude a été réalisée en 2011 par INPES sur « les connaissances, attitudes, croyances et comportement face au SIDA » et une autre étude a été menée par l'INSERM sur « VIH : enquête sur les personnes atteintes ». Ces deux enquêtes dressent un état des lieux de la perception et du développement de la maladie en Guadeloupe. (35)

Cette étude montre que 90% des Guadeloupéens acceptent de travailler avec un séropositif et 56% acceptent de laisser un malade garder leurs enfants ou petits-enfants. Une nette progression par rapport aux derniers chiffres qui dataient de 2004 mais encore largement en dessous des données récupérées outre-atlantique. 94% des personnes interrogées dans l'hexagone acceptent de travailler avec un collègue ayant le VIH et 70% de lui laisser la garde de leurs enfants et petits enfants.

L'étude démontre aussi une certaine méconnaissance sur le SIDA. Si la plupart des Guadeloupéens connaissent les moyens de transmissions et acceptent d'utiliser le préservatif, ils sont encore 21% à penser que le syndrome peut être transmis par une piqûre de moustique.

Cette étude note la continuité de certains comportements sexuels propres aux Antilles. Elle se penche essentiellement sur le multipartenariat. Les responsables de l'enquête remarquent que la pratique est essentiellement masculine et est très répandue en Guadeloupe. 26% des hommes déclarent avoir eu plusieurs partenaires

sexuels différents dans l'année contre 12% dans l'hexagone. Les chiffres pour les femmes sont sensiblement les mêmes en Guadeloupe et en métropole. Autre indicateur intéressant, alors que le phénomène tend à diminuer avec l'âge en métropole ; il ne baisse que très légèrement en Guadeloupe.

Point positif en revanche, la quasi totalité de ces relations se font avec usage du préservatif et lors de 9 premières expériences sur 10, il est aussi utilisé.

L'étude de l'INSERM montre que le profil type en Guadeloupe du malade est un homme âgé de 48 ans, vivant seul, sans emploi et en situation financière difficile. 30% des personnes ayant le syndrome ici sont des étrangers. Ils sont principalement d'origine Haïtienne.

Le point positif de cette étude est la prise en charge qui s'est considérablement améliorée en 10 ans. Aujourd'hui un peu moins de 90% des personnes malades sont sous traitement aux Antilles. Un taux quasiment équivalent à celui constaté dans l'hexagone. En 2003, 70% seulement des personnes touchées par le VIH bénéficiaient d'un suivi. Le point négatif en revanche c'est le diagnostic tardif. Bon nombre de patients ne se font dépister que longtemps après leur infection, souvent trop tard.

En Guadeloupe, une personne sur trois n'a pas parlé de sa maladie à personne. Plus surprenant, au sein des couples, près d'1/3 des séropositifs ne dévoilent pas leur contamination à leur conjoint. Ce qui traduit un isolement, une très grande peur de la rumeur pour empêcher l'intégration des personnes qui vivent avec le VIH dans la société Guadeloupéenne. (35)

4.1.2 Tuberculose

4.1.2.1 Taux annuels de déclaration obligatoire

En Guadeloupe, le taux annuel de déclaration a progressivement diminué pour atteindre le taux de 4,5 pour 100 000 hab. en 2013, après une augmentation observée entre 2009 et 2010, année durant laquelle il avait atteint 8,8 pour 100 000 hab. Pour comparaison, en France métropolitaine (Hors départements d'outre-mer), le taux annuel de déclaration de la tuberculose est en diminution lente entre 2009 et 2013 passant de 8,2 pour 100 000 hab. en 2009 à 7,5 pour 100 000 hab. en 2013. (36)

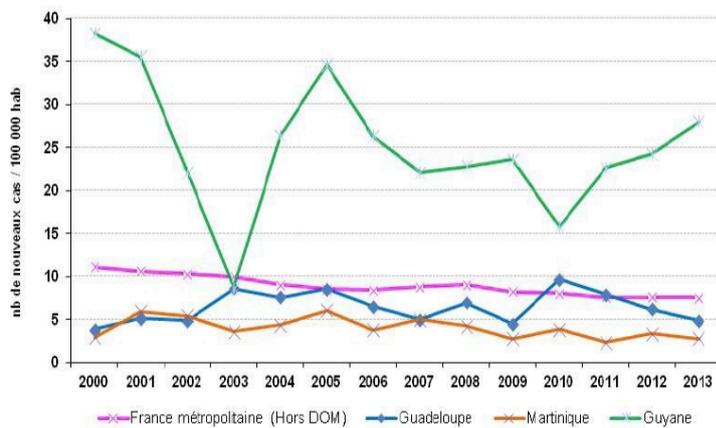


Figure 21. Evolution du taux de déclaration annuel de la tuberculose maladie dans les DFA et en France métropolitaine (Hors départements d'outre-mer) (36)

Sur ce schéma, nous voyons le pic qui a eu lieu en 2010, depuis il y a eu une diminution progressive du taux de déclaration annuel.

Qu'elle est la cause de se pic de tuberculose en 2010 ?

En 2010 a eue lieux le tremblement terre à Haïti, celui ci à causer de nombreuses victimes, plus de 300 000 morts, 300 000 blessés et 1.2 million de sans abris. Or, selon l'OMS la tuberculose est une maladie qui touche plus de 16 000 personnes en Haïti par an, le taux d'incidence était de 206 pour 100 000 habitant. Le pic constater en 2010 est donc probablement du au tremblement de terre à Haïti qui a engendré une grande immigration vers la Guadeloupe.

En Guadeloupe les immigrés, représentaient 6.5% de la population en 2005 contre 5% en 1999 et 45% d'entre eux étaient originaires d'Haïti, un pays qui subit une forte dégradation de sa situation économique et sociale et dont la prévalence de la tuberculose est l'une des plus importante au monde.



Figure 22. Carte des caraïbes représentant Haïti et la Guadeloupe(37)

Sur cette carte nous pouvons situer les deux îles dans la caraïbe.

4.1.2.2 Caractéristiques sociodémographique (Sexe, âge)

En Guadeloupe, sur la période d'analyse de 2009 à 2013, 134 déclarations de tuberculose ont été recensées par l'InVS. Sur l'ensemble de ces cas déclarés, le sex-ratio Homme/Femme (H/F) était de 1,3. L'âge médian des patients était de 50 ans [min = 3 ans ; max = 95 ans]. Il y a donc moins de femme qui sont porteuse de la tuberculose que d'homme. Elle est la plus élevée chez les 50-59 ans en Guadeloupe (61 cas pour 100 000 hab.). Le nombre de cas chez les enfants de moins de 5 ans est un indicateur de la transmission active. Il est de 1 pendant la période d'étude en Guadeloupe. La transmission n'est donc pas active en Guadeloupe. (36)

Guadeloupe			
	Effectif	Proportion	Incidence* pour 100 000 hab.
Sexe			
Homme	76	57%	40
Femme	58	43%	27
Données manquantes	0	-	
Âge			
< 20 ans	6	4%	5
20 à 29 ans	13	10%	28
30 à 39 ans	23	17%	41
40 à 49 ans	20	15%	28
50 à 59 ans	33	25%	56
60 à 69 ans	18	13%	43
70 ans et plus	21	16%	50
Total	134	100%	33

Figure 23. Nombre de cas déclarés de tuberculose et taux de déclaration cumulé pour 100 000 hab. par sexe et par classe d'âge sur la période 2009 à 2013. (36)

4.1.2.3 Tuberculose et immigration en Guadeloupe

La recherche de facteurs explicatifs a mis en évidence, l'importance du nombre de nouveaux cas de tuberculose observée dans la population migrante du pays d'accueil, surtout lorsque ceux-ci provenaient d'un pays subissant une forte endémie pour la tuberculose. En Guadeloupe, il y a une forte immigration de la population Haïtienne, qui est un pays à forte endémie.

L'incidence de la tuberculose parmi les migrants en Guadeloupe était sept fois plus élevée que celle des sujets natifs en 2010.

Une étude épidémiologique a été réalisée en Guadeloupe, dans le but de comparer la tuberculose chez les sujets migrants et les sujets natifs entre 2006 et 2011. L'origine des migrants était pour 88% d'origine Haïtienne, 6% d'origine dominicaine puis les Africains 4% et les Marocains 2%.

Dans cette étude, l'âge moyen de l'ensemble des patients atteints de tuberculose était de 50.4 ans. Les patients migrants étaient plus jeunes que les patients natifs de l'île (42.9 vs 55.1).

Pour l'ensemble de la population tuberculeuse reportée, le délai d'accès aux soins était en moyenne de 65 jours. Le délai de premier contact médical (délai entre les premiers symptômes et le premier contact médical) se situait en moyenne à 31 jours;

le délai de suspicion de la tuberculose (délai entre les premiers symptômes et la suspicion de tuberculose) était en moyenne de 26 jours. Pour la population tuberculeuse migrante, le délai d'accès aux soins était en moyenne de 62 jours avec une médiane de 54 jours ; le délai de premier contact médical était en moyenne de 30 jours. Quant au délai de suspicion de tuberculose, il se situait en moyenne à 26 jours.

	Sujets natifs	Sujets migrants
Délais d'accès aux soins	65 jours	62 jours
Délais premier contact médical	31 jours	30 jours
Délais de suspicion de tuberculose	26 jours	26 jours

Figure 24. Tableau comparatif du délai d'accès aux soins, de premier contact et de suspicion de tuberculose chez les sujets natifs et issue de l'immigration

Le délai moyen d'accès aux soins, pour les patients tuberculeux migrant et natifs de l'île était comparable ; il en était de même pour le délai pour le délai moyen du premier contact médical et pour le délai moyen de suspicion de tuberculose.

En effet, en Guadeloupe il y a un accès aux soins réparti équitablement sur tout le territoire, il n'y a pas de désert médicaux. De plus depuis 2006 la mise en place du CLAT a permis une bonne maîtrise de l'infection. Chez les migrants Haïtiens, lorsqu'ils veulent obtenir un titre de séjour, il est obligatoire d'avoir recours au dépistage.

Le taux d'incidence de la tuberculose sur cinq ans pour l'ensemble de la population était estimé à 7,23 nouveaux cas/100 000 habitants. Cependant, en distinguant la population migrante des patients natifs de Guadeloupe, on observe que l'incidence de la tuberculose parmi les migrants est environ six fois plus élevée que l'incidence retrouvé parmi les sujets natifs de la Guadeloupe.

En année pleine, l'incidence de la tuberculose chez les migrants était estimée à 25,7 nouveaux cas/ 100 000 habitants en 2009, mais en 2010, elle s'est brutalement élevée à 33.4 nouveaux cas pour 100 000 habitants. Dans le même temps, pour les sujets natifs de la Guadeloupe, le taux d'incidence de la tuberculose était resté

sensiblement stable. Cette augmentation du nombre de nouveaux cas pourrait être une conséquence du violent séisme survenu le 1^{er} janvier 2010 à Haïti.

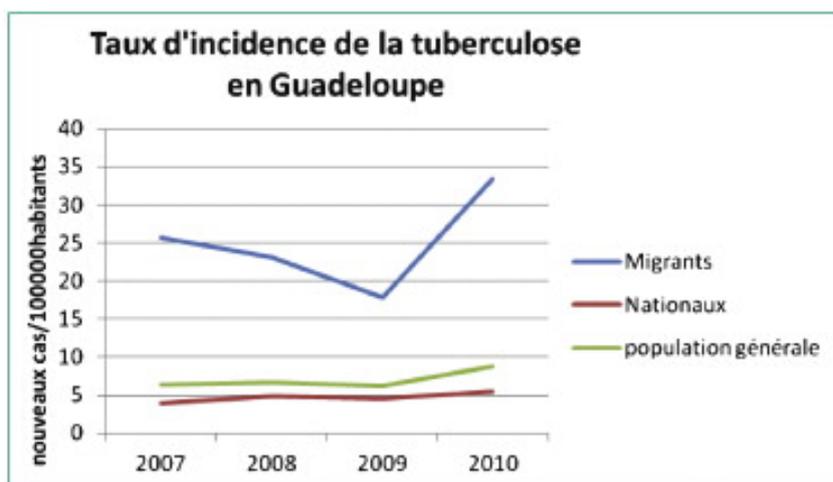


Figure 25. Taux d'incidence de la tuberculose en Guadeloupe.(38)

Sur ce graphique on voit bien le pic de tuberculose chez les migrant en 2010.

4.1.2.5 Circonstances du diagnostic et caractéristiques clinique des cas

Les circonstances du diagnostic ne sont pas bien connues en Guadeloupe (32 % de données manquantes). Cependant, les données recueillies montrent qu'aux Antilles, la découverte lors du recours aux soins reste la circonstance prépondérante puisqu'elle concerne environ les trois quarts des personnes pour lesquelles l'information est disponible. Les formes pulmonaires associées ou non à d'autres localisations représentent respectivement 72 % des cas en Guadeloupe. Parmi ces formes pulmonaires, les cas considérés comme potentiellement contagieux (avec un résultat positif de microscopie ou de culture sur prélèvement respiratoire) étaient de 74 % en Guadeloupe.

4.1.2.6 Déclaration obligatoire de la Tuberculose

La tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire, les critères de notification de la tuberculose sont les suivants :

Pour la tuberculose maladie, dans 2 cas il faut faire une déclaration. Dans les cas confirmés, la maladie est due à une mycobactérie du complexe tuberculosis prouvée par la culture. Ainsi que dans les cas probable, si les signes cliniques et/ou radiologiques sont compatibles avec une tuberculose, et qu'il y a eu une décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

Pour les infections tuberculeuses (primo-infection) chez un enfant de moins de 15 ans, s'il y a une IDR positive sans signe clinique ou paraclinique (induration >15 mm si BCG ou >10 mm sans BCG ou augmentation de 10 mm par rapport à une IDR datant de moins de 2 ans).

La tuberculose est à déclaration obligatoire depuis 1964. Les fiches de déclarations sont transmises par les déclarants (cliniciens ou laboratoires) à l'Agence régionale de santé (ARS) de leur région (fiche fournis en annexe 1) qui partage les informations avec les CLAT (Centres de lutte antituberculeuse) afin que les investigations autour des cas puissent être menées. Les informations de la déclaration obligatoire de tuberculose sont saisies par les ARS et ne sont transmises qu'une fois par an à l'InVS sous forme de fichier électronique anonymisé.

La déclaration obligatoire consiste à recueillir des informations aussi exhaustives que possible concernant tous les cas de certaines maladies dites "maladies à déclaration obligatoire" auprès des biologistes et médecins. Elle met en jeu deux procédures successives : le signalement et la notification.

Les médecins et les biologistes qui suspectent ou diagnostiquent une des maladies à déclaration obligatoire doivent les signaler sans délai et par tout moyen approprié (téléphone, télécopie) au médecin de l'ARS de leur lieu d'exercice. Le signalement permet la mise en place précoce des mesures de suivi individuel et de prévention collective avec les recherches de contacts autour du cas et le traitement des éventuels cas identifiés.

La notification intervient après le signalement et le plus souvent après confirmation du diagnostic. Les médecins ou les biologistes déclarant notifient le cas au médecin de l'ARS du lieu d'exercice au moyen d'une fiche spécifique pour la tuberculose. La notification permet d'analyser et de suivre l'évolution de ces maladies au sein de la population afin de mieux cibler les actions de prévention locales et nationales.

4.1.3 Co-infection Vih et tuberculose

La Co-infection en Guadeloupe, à une grande incidence chez les patients issue de l'immigration. L'immigration provient essentiellement d'Haïti.

A Haïti, la prévalence de la tuberculose en 2007 était estimée à 300 nouveaux cas pour 100 000 habitants et l'infection par le VIH touchait 2 à 3% de la population, le nombre de nouveaux cas de tuberculose associée à l'infection par le VIH était estimé à 22.9 pour 100 000 habitants, un des taux le plus élevé au monde...

Toujours dans la même étude comparative de la tuberculose chez les migrants et les sujets natifs réalisé en 2012. Ils ont recensé 128 cas de tuberculose survenus en Guadeloupe, du 1^{er} juillet 2006 au 30 juin 2011. Ils ont remarqué que l'incidence de la tuberculose parmi les migrants en Guadeloupe était sept fois plus élevée que celle des sujets natifs en 2010 (33,4 vs 5,5 nouveaux cas/100 000 habitants).(38)

Par rapport aux patients natifs, la tuberculose du sujet migrant se caractérisait par une proportion importante de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (47 vs 14 %). Pour l'ensemble des patients de cette étude, l'infection par le virus VIH, multipliait par 2,9 le risque de présenter une tuberculose sévère. De plus, elle constituait également un facteur de risque de décès, quand l'infection n'était pas contrôlée ($CD4 < 200/mm^3$). Par ailleurs, l'infection par le VIH explique probablement que le taux de mortalité de la période étudiée dans la population migrante soit multiplié par 5 par rapport au sujet natifs.

Dans la population tuberculeuse ($n = 128$), 26 % ($n = 34$) des patients avaient une sérologie positive pour l'infection VIH. Parmi ces patients, 23 % ($n = 8$) avaient un taux de CD4 supérieur à 200 cellules/ mm^3 , 61 % ($n = 21$) avaient un taux de CD4 inférieur à 200 et, pour 14 % ($n = 5$) d'entre eux, le taux de CD4 n'était pas renseigné. Parmi les patients avec un taux de CD4 inférieur à 200, la tuberculose permettait la découverte de l'infection par le VIH dans 95 % des cas. Au moment du diagnostic de la tuberculose, 26 % ($n = 9$) des sujets étaient déjà connus pour avoir une infection par le VIH et recevaient un traitement antirétroviral.

Après trois mois de traitement antituberculeux, on pouvait constater que 76 % ($n = 26$) de l'ensemble des sujets infectés par le VIH ($n = 34$) bénéficiaient d'un traitement antiretroviral.

La proportion de patients tuberculeux, avec une sérologie VIH+ était nettement plus élevée chez les sujets migrants que chez les patients natifs de l'île avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients. Le taux de co-infection VIH-tuberculose pour la période étudiée (cinq ans) était estimé à 1,92/100 000 habitants dans la population de l'étude ; ce taux était estimé à 11,8/100 000 habitants dans la population migrante et 0,67/100 000 habitants dans la population native de l'île. La différence des taux de coinfection VIH-tuberculose entre les deux sous-populations était statistiquement significative.

En effet, la population migrante en Guadeloupe constitue dans un groupe à risque de tuberculose qu'il faudra considérer comme une cible prioritaire des actions de lutte antituberculeuse.(38)

4.2 Prise en charge en Guadeloupe

4.2.1 Dépistage

4.2.1.1 VIH

A l'officine, le dépistage du VIH se fait par l'autotest VIH, cet outil est révolutionnaire et permet au pharmacien d'avoir un rôle clef dans la prévention et le dépistage du VIH.

Accompagner la dispensation d'un autotest VIH à l'officine :

Au comptoir, qu'il s'agisse d'une demande spontanée ou d'un conseil à une personne inquiète suite à une prise de risque d'exposition au VIH, la délivrance d'un autotest de dépistage du VIH impose une information et un accompagnement rigoureux.

Il s'agit d'un dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV) destiné à être utilisé par le public et nécessitant un marquage CE (annexe 2). Il détecte les anticorps anti-VIH par immunochromatographie au sein d'une goutte de sang capillaire prélevée au bout du doigt (autotest sanguin) ou de liquide cravculaire (fluide gingival) prélevé entre la gencive et la lèvre inférieure (autotest dit « salivaire »). Il s'agit d'un test à usage unique réalisé par la personne elle-même dans un environnement domestique. Il permet un dépistage autonome et l'obtention d'un résultat rapide en toute discrétion. Un résultat positif doit systématiquement être contrôlé par un dépistage en laboratoire biologique médical. Il s'agit d'un dispositif additionnel et complémentaire de l'offre de dépistage déjà existante pour le VIH (dépistage en laboratoire de biologie médicale et tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) notamment dans les CeGIDD (centre gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic), associations de lutte contre le SIDA, centre de planification et d'éducation familiale et centres de PMI). L'autopiqueur d'un autotest sanguin constitue un déchet à risque infectieux (DASRI) qui doit être collecté et éliminé selon la législation en vigueur. Un autotest dit « salivaire » ne génère pas de déchet considéré comme à risque infectieux mais aucun test salivaire n'est pour le moment autorisé sur le marché Français.

Lors de la dispensation d'un autotest de dépistage du VIH, il faut respecter la confidentialité, c'est un principe général et inaliénable qui s'impose à tout acte pharmaceutique. La dispensation doit pouvoir avoir lieu à l'abri de tiers, si possible dans l'espace de confidentialité aménagé au sein de l'officine afin que la personne soit parfaitement à l'écoute des conseils entourant cette délivrance et à l'aise pour poser d'éventuelles questions.

Il y a des limites à ces autotests, le résultat n'est totalement fiable que si le dernier risque d'exposition au VIH date d'au moins 3 mois. Si dans les derniers mois une possibilité de contamination par le VIH est identifiée, un résultat négatif ne permet pas d'affirmer que la personne n'est pas infectée par le VIH.

Il y a plusieurs conduites à tenir selon le délai écoulé depuis le dernier risque d'exposition au VIH :

Si l'exposition a eu lieu plus de 3 mois avant le test, le patient peut réaliser un test Elisa de 4^{ème} génération en laboratoire, un test rapide d'orientation diagnostique (TROD) auprès d'une structure habilitée (test anonyme et gratuit) ou un autotest disponible en officine.

Si l'exposition est supposée entre 6 semaines et 3 mois, le patient peut être orienté vers un test ELISA de 4^{ème} génération à faire réaliser en laboratoire.

Si l'exposition est survenue entre 48 heures et 6 semaines avant, en l'absence de syndrome infectieux un délai de 6 semaines doit s'être écoulé avant qu'un test ELISA totalement fiable puisse être réalisé. En attendant le résultat de ce test, informer la personne que les rapports sexuels doivent être protégés par un préservatif et qu'elle devra éviter toute autre activité qui pourrait transmettre le VIH (don du sang/organes, échange de matériel lié à l'usage de drogues : seringues, pailles de « sniff » ou pipes à crack).

Dans le cas où l'exposition date de moins de 48 heures il faudra orienter le patient vers un service hospitalier afin que soit évaluée la pertinence d'un traitement post-exposition (à instaurer le plus rapidement possible et au plus tard 48 heures après la prise de risque).

En cas de syndrome infectieux, il est possible que le patient soit en phase de primo-infection. Dans ce cas il faudra orienter le patient vers son médecin traitant pour réaliser en urgence un test de sérologie VIH combiné (positivité possible 15 jours

après contamination) et une éventuelle recherche d'ARN viral (positivité possible 7 à 10 jours après contamination).

Le fait de trouver des autotests de dépistage en officine, permet au patient d'avoir un interlocuteur de proximité, facile d'accès et permet au pharmacien de pouvoir bien orienté le patient. C'est surtout une manière de pouvoir ouvrir la discussions sur un sujet qui est tabou.

Face à toute demande d'autotest de dépistage du VIH à l'officine il faut suivre une certaine démarche qui permet de bien assuré la délivrance de l'autotest et le suivi du patient :

- Tout d'abord il faut s'assurer que la dispensation puisse s'effectuer en toute confidentialité, il faut proposer systématiquement à la personne de la recevoir dans un espace de confidentialité au sein de l'officine.
- Ensuite il faut identifier les situations d'urgence pouvant conduire à la prescription d'un traitement post-exposition. Est ce que la contamination date de moins de 48 heures ? Dans ce cas orienter vers un service hospitalier.
- Il faut s'assurer que le dépistage par autotest est adapté à la situation de la personne. Il faut donc sensibiliser aux limites de fiabilité du test, orienter si besoins vers d'autres modalités de dépistage VIH ou vers une prise en charge complémentaire au dépistage.
- Lors de la dispensation, il faut remettre avec l'autotest une boîte à aiguilles et un feuillet d'information DASRI sur l'élimination de l'autopiqueur.
- Informer sur les modalités de conservation et de bon usage de l'autotest (annexe 2)
 - o Avant l'utilisation : il faut respecter les modalités de conservation du test et sa date de péremption, lire attentivement l'intégralité de la notice d'utilisation, n'ouvrir l'emballage de l'autotest qu'au moment de son utilisation, et le prélèvement de la goutte de sang doit avoir lieu sur l'extrémité latéral d'un doigt.
 - o A la lecture du résultat : Il faut respecter l'intervalle de lecture mentionné dans la notice, vérifier la présence de la bande contrôle, et prendre en compte toute bande visible quelle que soit son intensité.
 - o Après avoir réalisé un autotest : L'autopiqueur constitue un déchet à risque infectieux et doit être placé dans la boîte à aiguilles remise par le

pharmacien lors de l'achat du test. Cette dernière devra ensuite être retourné dans un point de collecte DASTRI.

- Il faudra ensuite préciser la conduite à tenir selon le résultat de l'autotest :
 - o Si le résultat est positif, il doit être contrôlé par un test ELISA de 4^{ème} génération en laboratoire, consulter un médecin le plus rapidement possible, ne pas rester seul face à ce résultat. En cas de besoin, soutien et aide peuvent être obtenus à l'officine, auprès d'une association compétente ou en contactant SIDA info service. Jusqu'au résultat de ce test de confirmation, éviter toute activité qui pourrait transmettre le VIH à d'autres personnes (rapports sexuels non protégés ; échange de matériel lié à l'usage de drogues : injection, palles de « sniff » ou pipe à crack ; don de sang/organes)
 - o Si le résultat est négatif : il faut préciser que le résultat est fiable uniquement en l'absence de prise de risque dans les 3 derniers mois. Dans ce cas, il n'y a pas lieu d'effectuer un test de contrôle. En cas de prise de risque dans les 3 derniers mois, il faudra réitérer le dépistage 3 mois après la dernière prise de risque. En cas de prise de risque fréquents, la réalisation régulière d'un test de dépistage du VIH est opportune, même en dehors des délais de fiabilité.
- Enfin, il faudra accompagner et orienter le patient. Il faudra se présenter comme un interlocuteur disponible, tenir à la disposition des patients une liste de ressources locales.

Qu'elles sont les centres de dépistage disponible en Guadeloupe ? :

- Centre hospitalier de Basse Terre, il y a le CeGIDD (centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic des infections à VIH).
- CeGIDD de pointe à pitre.
- L'association APAPED à saint François.
- Le CeGISS de Capesterre-Belle-Eau.
- Association Saint Vincent Paul aux Abymes.
- Le Centre de prévention santé les liaisons dangeureuse a Saint-Martin
- Le centre hospitalier Louis Constant Fleming à Saint barth
- Et le CCAS (centre communal d'action social) au Moule.

Les centres de dépistages sont répartis équitablement sur le territoire, il n'y a pas de « dessert » médicaux.

Les Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic (CeGIDD) des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des IST ont été créés en 2016.

Les CeGIDD ont des missions élargies dans une approche globale de la santé sexuelle. Leur objectif est d'accroître l'accessibilité et la qualité de l'offre de prévention et de dépistage du VIH, des hépatites virales et des IST, notamment en direction des populations les plus vulnérables et les plus éloignées de cette offre, et de garantir la simplification et la continuité de leur parcours de santé.(1)

4.2.1.2 Tuberculose

Il y a deux situations de dépistage, quand le patient présente une tuberculose latente, et quand il présente une tuberculose maladie.

4.2.1.2.1 Dépistage de la tuberculose latente

La tuberculose latente se détecte par intradermoréaction. Ce dépistage est systématique en cas de contact avec un patient atteint de « tuberculose maladie ».

Il est réalisé chez les personnes ayant eu un contact récent avec un cas de « tuberculose maladie ». En effet, lorsqu'un patient est atteint, une enquête est menée pour rechercher toutes les personnes avec lesquelles il a été en contact, à savoir, celles qui ont partagé la même pièce ; celles qui ont séjourné avec lui dans un espace à l'air libre délimité par la distance de conversation (2 à 3 m).

Ces personnes font partie, par exemple, du milieu familial ou professionnel, ou encore du voisinage. Quelle que soit la durée de leur contact avec le patient, elles ont pu être contaminées. Elles doivent donc participer au dépistage réalisé par le CLAT. Il se trouve au CHRU de pointe à pitre dans le service pneumologie.

Ce dépistage concerne aussi : les jeunes de moins de 15 ans issus de zone de forte incidence (zone où la tuberculose est plus fréquente que dans d'autres régions) ; les personnes immunodéprimées (porteuses du VIH ; suivant une corticothérapie, une radiothérapie ou une chimiothérapie ; ayant subi une greffe, etc.) Si l'intradermoréaction est positive, un traitement est indiqué pour éviter une évolution vers la « tuberculose maladie ».

Trois questions peuvent orienter le dépistage lorsqu'un patient est atteint d'une tuberculose maladie.

Les médecins qui pratiquent le dépistage de la tuberculose questionnent le patient pour mieux diriger leurs recherches.

- Avec qui avez-vous été en contact récemment ?
On recherche les personnes ayant eu un contact avec la personne atteinte au cours des 3 mois précédant le diagnostic.
- Quelle a été la durée de ce contact ?
Pour justifier un dépistage, il faut une durée de contact cumulée de 8 heures au cours des 3 mois précédant la consultation.
- Quelle a été votre proximité avec ces personnes ?
La distance de conversation est prise en compte.

Qu'elles sont les centres de dépistage disponible en Guadeloupe ?

Au Centre Hospitalier Universitaire de Pointe à Pitre se trouve le CLAT. Le Chef de service est le Docteur CADELIS Gilbert. Il a été mis en place en 2006.

4.2.1.2 Dépistage de la tuberculose maladie

Le dépistage actif de la « tuberculose maladie » (TM) est basé sur la radiographie pulmonaire. Il est proposé dans deux cas : À certaines catégories de population à risque (migrants arrivés sur le territoire depuis moins de 2 ans, professionnels exposés, personnes détenues, personnes sans domicile fixe, etc.) Ce dépistage est généralement effectué par des structures spécialisées (ex. : centres médico-sociaux), les médecins des centres de lutte antituberculeuse (CLAT), les médecins du travail.

Dans le cadre d'une enquête autour d'un cas de tuberculose. Ce dépistage est généralement effectué par des professionnels de santé en coordination avec le CLAT.(39)

4.2.2 Prévention

4.2.2.1 VIH

La prévention doit aujourd'hui être pensée comme l'association de méthodes de prévention comportementales, de stratégies de dépistage et du traitement antirétroviral. En effet, les antirétroviraux contribuent à réduire le risque de transmission du VIH. L'exemple le plus spectaculaire est celui de la prévention de la

transmission du VIH de la mère à l'enfant. Elle est évitée dans plus de 99% des cas lorsque la femme enceinte bénéficie d'un dépistage et d'un traitement antirétroviral efficace. Il existe d'autres utilisations préventives des antirétroviraux, le traitement post-exposition utilisé depuis plusieurs années, le traitement des personnes vivants avec le VIH qui contribue à une moindre transmission du VIH et est souvent désigné par l'acronyme anglais Tasp (treatment as prevention) et une prophylaxie préexposition qualifiée de PrEP envisagée depuis 2012. Plusieurs outils de la prévention peuvent être mise en place, il existe des méthodes visant à modifier les comportements.

Les stratégies comportementales visent à inciter les individus à modifier leur comportement afin de limiter, autant que faire se peut, les conditions qui les exposent à un risque de transmission. Les techniques et moyens de prévention sont connus (préservatifs, dépistage...) mais leur utilisation dépend des conditions de vie des personnes et de la possibilité d'en parler entre partenaire. Dans les années 1980, la réduction du nombre de partenaires a été observée chez les hommes qui ont des rapports sexuels avec les hommes (HSH), en Europe et aux Etats-Unis, à la suite d'une forte mobilisation communautaire pour faire face au VIH et promouvoir le « safer sexe ». Bien que la promotion de l'usage du préservatif masculin ou féminin ait représenté le socle des stratégies de communication en France et que leur usage ait fortement augmenté, cet usage reste insuffisant dans les groupes où la prévalence du VIH est élevée (HSH, migrant).

En Guadeloupe l'usage du préservatif est encore controversé. Beaucoup de personnes ne comprennent pas l'enjeu et l'importance du port du préservatif.

Chez les générations d'Hommes de plus de 50 ans, tout comme chez les hommes mariés, l'utilisation du préservatif reste faible, et ce, même s'ils sont multipartenaires. (Etude réalisé par L'INSERM) (35)

La promotion du préservatif

L'efficacité du préservatif pour prévenir la transmission du VIH, quasi parfaite en théorie, apparaît soumise aux conditions de son utilisation. Les études menées sur des cohortes d'usagers montrent que même dans les groupes d'utilisateurs les plus rigoureux, alléguant un usage absolument systématique du préservatif pour toute pratique de pénétration, des transmissions sont constatées. Dans la vie réelle, le préservatif systématiquement et correctement utilisé réduit le risque de transmission

du VIH, selon les études de 80 à 95% par rapport à l'absence de protection. Les limites de la prévention par le préservatif sont connues : usage non systématique, mésusage, rupture, glissement. Il est ainsi observé, notamment dans la communauté HSH, une baisse continue de l'utilisation du préservatif.

Les essais de prévention sur l'efficacité des antirétroviraux (ARV) utilisant des groupes contrôles, qui bénéficient de messages préventifs appuyés et promouvants l'usage de préservatif, montrent les limites d'une approche préventive reposant uniquement sur son utilisation.

Malgré ces limites, le préservatif reste l'outil de référence. C'est la seule technique qui permet, pourvu que le préservatif soit resté en place du début à la fin du rapport, sans glissement ni déchirure, d'allier la prévention de la transmission du VIH et d'autres IST, à celle du risque grossesse non désirée. L'apprentissage de son usage est essentiel (savoir l'acheter, le proposer, le négocier avec son partenaire, l'utiliser).

Il doit continuer à être promu, accompagné de programmes d'éducation pour optimiser son efficacité, d'autant plus qu'il est à la fois une méthode de contraception et une protection contre les IST, dont certaines sont en recrudescence depuis le début des années 2000 (fig 26).(20)



Figure 26. Affiche pour la promotion du préservatif en Guadeloupe. (IREPS)

La réduction du risque chez les usagers de drogues intraveineuses UDI

En matière de réduction des risques dans l'usage de drogues intraveineuses, des succès indiscutables ont été obtenus auprès des usagers qui ont adopté rapidement l'usage de matériel stérile, dès lors qu'il a été rendu disponible, et qui se sont engagés massivement dans les traitements de substitution. Afin de compléter le dispositif, l'implantation de salles de consommation doit être envisagée dans les sites où vivent les publics les plus désaffiliés. En Guadeloupe elles ne sont pas encore disponibles mais le taux de transmission par usage de drogues intraveineuses est proche de 0%.

La prise en compte du statut sérologique des partenaires

Depuis longtemps, malgré un message de protection universelle, le statut sérologique a été utilisé pour limiter l'usage du préservatif. Cet intérêt de pouvoir prendre en compte le statut des partenaires pour adapter la pratique sexuelle à cette situation, plaide très fortement en faveur de l'incitation au dépistage du VIH.

L'observation des comportements, notamment dans les populations les plus exposées, conduit à rechercher une amélioration de l'ajustement selon le statut sérologique des partenaires. Ceci reste difficile. Le recours à la connaissance réciproque du statut sérologique du partenaire est plus adapté à une relation durable qu'à des relations occasionnelles, en particulier dans les populations à haute prévalence. Il n'en reste pas moins que la promotion du test est l'incitation à exprimer explicitement son statut sérologique, pour permettre une adaptation des pratiques à promouvoir.

En résumé, le préservatif reste la méthode de référence de prévention des IST dont l'infection par le VIH ; l'éducation à la sexualité qui couvre l'ensemble des enjeux de la santé sexuelle et reproductive est cruciale chez les jeunes commençant leur vie sexuelle; Les messages préventifs doivent être simples et tenir compte des connaissances, attitudes et comportements observés et s'appuyer sur des normes sociales préventives claires et partagées par l'ensemble de la population, avec des formes et des contenus adaptés ; La communication sur les options préventives, leurs avantages et leurs limites, doit être claire et diversifiée afin de permettre à tout un chacun d'exercer son choix en fonction des situations dans lesquelles il est placé; L'adoption d'un comportement préventif doit être obtenue chez la majorité des personnes exposées et ces modifications doivent s'inscrire dans la durée. Cela nécessite un soutien politique déterminé, relayé par les différentes institutions publiques et privées ; L'engagement des personnes les plus concernées, patients ou

associations communautaires, est essentiel autant pour la conception que pour la production et la transmission de messages.

Une autre méthode de prévention est la prophylaxie pré-exposition au VIH

L'actualisation du rapport Morlat relative à la prophylaxie pré exposition (PrEP) au VIH a été rendue publique début octobre 2015 au congrès annuel de la Société française de lutte contre le SIDA (SFLS).

Le groupe d'expert a été sollicité en 2015 pour émettre des recommandations sur le sujet suite à la reconnaissance par la Food and drug administration (FDA) américaine de l'utilisation de l'association ténofovir/emtricitabine (TRUVADA®) dans l'indication « PrEP » et à la publication de plusieurs essais cliniques randomisés ayant confirmé et précisé l'efficacité de ce traitement dans certaines populations. L'utilisation de la prophylaxie est indiquée que pour certaines populations.

Tout d'abord les Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) : ceux rapportant des relations anales non protégés avec au moins deux partenaires sur une période de 6 mois ; ou ayant présenté plusieurs infections sexuellement transmissibles dans l'année (syphilis, chlamydia, gonocoque ou primo infection HBV ou HCV) ; ou ayant eu recours à plusieurs traitements post-exposition dans l'année ; ou ayant l'habitude de consommer des substances psycho-actives lors des rapports sexuels.

Ensuite, les personnes transgenres ayant des relations sexuelles non protégées, dans les mêmes indications que les HSH.

Enfin, l'indication devrait être envisagée au cas par cas chez les usagers de drogues intraveineuses avec partage de seringues ; les personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non protégés ; les personnes en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH : partenaires sexuels multiples/ ou originaire de régions où la prévalence du VIH est >1% ou usagers de drogues injectables/ ou ayant des facteurs physiques augmentant le risque de transmission (ulcérations génitales ou anales, IST associée, saignement)

Les modalités d'administrations sont les suivantes :

Il ne doit être instauré avant d'avoir confirmé l'absence d'infection par le VIH. Comme pour tout traitement antirétroviral ; l'observance est un élément clé du succès de la PrEP.

La prise du traitement en continu à raison d'un comprimé par jour est préconisée dans toutes les populations concernées par l'indication. Chez les HSH, les données de pharmacologie suggèrent l'obtention d'une efficacité optimale après 7 jours de traitement. Dans l'attente de données plus étayées, par principe de précaution, chez les femmes ce délai est allongé à 21 jours (en effet, la diffusion est plus lente des antirétroviraux et il y a une moindre concentration cervico-vaginale du ténofovir comparativement à la muqueuse rectale). Une prévention « à la demande » a été étudiée chez les HSH uniquement et ne peut donc être préconisée dans les autres populations concernées par la PrEP.

Ce schéma de prise comprend 4 comprimés de ténofovir/emtricitabine en 3 prises :

- 2 comprimés, 24 à 2 heures avant le rapport à risque ;
- 1 comprimé 24 heures après la première prise ;
- 1 comprimé 48 heures après la première prise.

Une prise continue et quotidienne doit être instaurée si de nouveaux rapports à risque ont lieu avant la fin du protocole de prise des 4 comprimés.

Les principaux effets indésirables du traitement sont des troubles digestifs : nausées, diarrhées, douleur abdominales.

La place de la PrEP dans la stratégie de prévention :

Le groupe d'experts préconise que la PrEP soit considéré comme une modalité de prévention s'inscrivant dans une démarche de santé sexuelle globale ; qu'elle s'inscrive comme un mode de prévention complémentaire à ceux déjà préconisé dans le cadre de la prévention dite « combinée » de l'infection VIH (stratégies comportementales ; utilisation du préservatif, dépistage, traitement antirétroviraux des personnes vivant avec le VIH et prophylaxie post-exposition) ; qu'elle soit réalisée avec un accompagnement favorisant l'adhésion à ce mode de prévention et l'adoption à terme de pratiques sexuelles à moindre risque ; et qu'elle s'accompagne d'une réévaluation du statut vaccinal des personnes et de la proposition, si nécessaire, de vaccination (hépatite A, B et méningocoque). (20)

L'accès au Truvada® dans la PrEP a été possible en France dès janvier 2016 à travers la mise en place d'une RTU chez les adultes les plus exposés au risque de transmission du VIH. Cette RTU a pris fin le 28 février 2017, et depuis le 1^{er} mars 2017 le Truvada bénéficie d'une extension d'AMM dans la PrEP du VIH chez l'adulte en France.

L'ANSM a réalisé une étude à partir des données de remboursement de l'Assurance maladie (SNIIRAM) pour estimer le nombre de personnes ayant initié un traitement par Truvada (ou génériques) dans la PrEP en France, entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 juillet 2017, d'abord dans le cadre de la RTU puis après l'obtention de l'AMM. Cette étude permet également de décrire les principales caractéristiques de la population traitée et des prescripteurs à l'origine de l'initiation du traitement.

5 352 personnes ont initié une PrEP par Truvada (ou génériques) entre janvier 2016 et juillet 2017 : 3536 pendant la période RTU et 1816 depuis la mise en place de l'AMM. Ce nombre est en augmentation régulière, mais modérée, depuis fin 2016 avec entre 300 et 400 nouveaux utilisateurs par mois.

En métropole, 97,5% sont des hommes, âgés en moyenne de 38 ans. 49% résident en Ile de France. 92,2% des prescriptions ont été réalisées à l'hôpital.

Dans les DOM-TOM, le pourcentage de personnes qui ont initié une PrEP par Truvada® est de 0,9%, 83% sont des hommes, âgés en moyenne de 38 ans. 95.1% des prescriptions ont été réalisées à l'hôpital.

On remarque que le nombre de personnes qui ont initié une PrEP par Truvada® est très faible dans les DOM-TOM par rapport à la métropole. (40)

Vaccination

Des études sont en cours pour trouver un vaccin. Cependant la capacité du virus à muter, ainsi que les nombreuses souches existantes pose un problème.

En 2013, l'équipe du Scripps était parvenue à déterminer la structure d'une glycoprotéine d'enveloppe de type A, qui reconnaît les cellules hôtes et contient les mécanismes utilisés par le VIH pour fusionner avec les cellules. Aujourd'hui les scientifiques décryptent la structure de la glycoprotéine du clade C et permettent ainsi au système immunitaire de lutter contre les virus du clade A et C.

De plus, les travaux d'une équipe de la Duke montrent que des singes sont protégés par un vaccin expérimental contre un virus VIH-like. C'est une conclusion très prometteuse. Ce candidat vaccin vient compléter, de 3 cibles supplémentaires, un vaccin humain qui avait fait ses premières preuves en Thaïlande. (41)

Il y a donc des études en cours sur la vaccination. Peut être un espoir dans les années à venir.

4.2.2.2 Tuberculose

La vaccination et l'isolement sont les deux traitements préventifs. La prévention de la tuberculose repose sur la vaccination par le BCG et sur l'isolement des patients contagieux.

La vaccination du BCG :

Il s'agit du vaccin appelé BCG, du nom de ses inventeurs (Bacille de Calmette et Guérin). C'est un vaccin vivant atténué contre la tuberculose. Ce vaccin ne tue pas les bacilles tuberculeux, il freine seulement leur diffusion dans l'organisme. Le BCG n'a donc pas d'action sur la transmission de la maladie (contrairement aux vaccins contre les méningocoques, les pneumocoques ou la rougeole, par exemple). Son intérêt est notamment lié à sa capacité de protéger les jeunes enfants contre les formes graves de la tuberculose (miliaire ou méningite).

Le vaccin BCG est injecté par voie strictement intradermique au niveau du deltoïde (épaule). Pour les enfants exposés à un risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès la naissance. Dans certains cas, on réalise une IDR à la tuberculine avant la vaccination. Ce test a pour objectif de savoir si l'organisme a déjà été en contact avec une mycobactérie (vaccinale ou non).

En France, avant la publication du 6 Mars 2007 par le Haut Conseil de la santé, les nourrissons âgés de moins de 3 mois étaient vaccinés par le BCG sans test tuberculique préalable car le risque qu'ils aient déjà été infectés est extrêmement faible. L'IDR à la tuberculine préalable à la vaccination devait être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté. La vaccination ne s'appliquait alors qu'aux enfants ayant une IDR à la tuberculine négative.

Aujourd'hui, la vaccination contre la tuberculose concerne essentiellement les nourrissons particulièrement exposés au bacille de la tuberculose. Elle a pour but

principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de tuberculose (en particulier les méningites, une infection des enveloppes du cerveau). La vaccination contre la tuberculose n'est plus obligatoire depuis 2007.

Le Haut Conseil de la santé publique a publié le 6 mars 2017 un nouvel avis et un rapport datés du 10 février 2017, concernant la vaccination contre la tuberculose par le vaccin BCG et plus précisément l'opportunité de décaler l'âge de la vaccination par le BCG dans le but de réduire le risque de BCGite généralisée chez des enfants porteurs d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) non encore diagnostiqué ; et la pertinence de pratiquer une intradermoréaction à la tuberculine (IDR) préalablement à la vaccination.

La vaccination contre la tuberculose est **recommandée** à partir de l'âge de 1 mois, idéalement au cours du 2^{ème} mois, et jusqu'à l'âge de 15 ans chez tout enfant présentant un risque élevé de tuberculose c'est à dire :

- né dans un pays où la tuberculose est fortement présente ;
- et/ou dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- et/ou devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- et/ou ayant un cas de tuberculose récente (moins de 5 ans) dans sa famille ;
- et/ou résidant en île de France, en Guyane ou à Mayotte ;
- et/ou dans toute situation jugée à risque d'exposition au bacille tuberculeux par le médecin : conditions de logement défavorables, conditions socio-économiques précaires, contact régulier avec des adultes originaires d'un pays où la tuberculose est fortement présente.

Toutefois, pour les enfants nés en Guyane ou à Mayotte ou pour les enfants ayant un membre de leur entourage atteint d'une tuberculose récente (moins de 5 ans), la vaccination est recommandée avant la sortie de la maternité.

Il s'agit d'une dose unique de vaccin BCG. L'intradermoréaction IDR à la tuberculine, réalisée avant la vaccination BCG, n'est plus recommandée pour les enfants de moins de 6 ans, sauf pour ceux ayant résidé ou effectué un séjour de plus de un mois dans un pays de forte incidence de la tuberculose.

Ce vaccin n'est actuellement pas disponible en pharmacie. La vaccination n'est possible que dans les centres de PMI, les centres de lutte antituberculeuse et les centres de vaccinations publiques. En Guadeloupe c'est l'Institut Pasteur qui

vaccin. La prescription, la délivrance du vaccin et la vaccination s'effectuent sur place. Il n'y a pas d'avance de frais.(42)

Dans le contexte actuel de rupture d'approvisionnement de vaccin BCG, le HCSP a redéfini en mai 2015 les priorités en matière de populations à vacciner. Les ordres de priorité sont les suivants :

1^{er} niveau :

Guyane et Mayotte : vaccination de tous les nouveau-nés avant la sortie de la maternité. Autres départements dont ceux de l'Île-de-France : vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans ayant un facteur de risque de tuberculose identifié à l'exclusion de la seule résidence en Île-de-France.

2^{ème} niveau :

Vaccination des enfants âgés de moins de 5 ans dont le seul facteur de risque est de résider en Île-de-France.

3^{ème} niveau :

France entière : vaccination de tous les enfants âgés de 5 ans à 15 ans révolus, sans antécédent de BCG, présentant un facteur de risque de tuberculose identifié et après test tuberculinique négatif.

Première recommandation : révision de l'âge optimal de la vaccination par le BCG pour réduire le risque de BCGite généralisée.

Cette révision fait suite aux observations suivantes :

La vaccination par le BCG en période néonatale expose à la survenue d'effets indésirables graves (bécégite généralisée) chez les enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère (DICS), affection rare mais habituellement non diagnostiquée à cet âge. Le nombre de cas de tuberculose est très faible avant l'âge de trois mois.

En pratique, malgré les recommandations de vacciner les enfants par le BCG dès la naissance, le nombre d'enfants vaccinés en métropole durant le premier mois est faible et le nombre d'enfants vaccinés à la maternité marginal. Ce nombre augmente de manière très significative durant le deuxième mois.

L'idéal serait de ne vacciner que les nourrissons chez qui le diagnostic de DICS a été exclu. La possibilité de mise en place d'un dépistage est à l'étude. En attendant, vacciner après l'âge d'un mois réduit significativement le risque de présenter une BCGite généralisée et d'en mourir.

Au final, il est recommandé que la vaccination par le BCG des nourrissons à risque soit effectuée à partir de l'âge d'un mois et préférentiellement au cours du deuxième mois. Le vaccin BCG peut être co-administré avec tous les vaccins du nourrisson et de l'enfant. Il n'existe aucune nécessité de ménager un délai entre l'administration du BCG et celle de tout autre vaccin.

Cette recommandation sera revue si un dépistage néonatal systématique du DICS est mis en place chez les nouveau-nés.

La vaccination néonatale, préférentiellement avant la sortie de la maternité, reste recommandée dans les situations suivantes :

En Guyane et à Mayotte, pour des raisons épidémiologiques et surtout logistiques.

Lorsqu'un membre de l'entourage familial du nouveau-né présente une tuberculose récente (moins de 5 ans).

Deuxième recommandation : abandon de la pratique de l'IDR à la tuberculine prévaccinales chez les enfants de moins de 6 ans.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en compte les éléments suivants :

- la pratique de l'IDR à la tuberculine impose au moins une visite médicale supplémentaire ;
- l'injection intradermique est douloureuse pour l'enfant ;
- les critères d'interprétation du test (mesure de l'induration) ne sont pas toujours compris par les professionnels de santé ;

L'apport du test tuberculinique pré vaccinal chez l'enfant n'est pas établi, notamment avant l'âge de 6 ans où il semble exceptionnellement positif en Europe de l'Ouest.

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que l'IDR à la tuberculine prévaccinale ne soit plus pratiquée chez les enfants de moins de 6 ans, sauf s'ils ont résidé ou effectué un ou des séjours de plus d'un mois dans un pays de haute incidence de la tuberculose.(43)

De nouveaux travaux sont en cours à l'institut Pasteur de Lille. Sous la direction de Camille Locht, les chercheurs lillois travaillent à la mise au point d'un vaccin de rappel qui permettrait de prolonger l'efficacité du BCG initial. Côté traitement, les chercheurs ont trouvé, en collaboration avec le laboratoire « Médicaments et Molécules pour agir sur les systèmes vivants » de Benoît Deprez, comment rendre le bacille de la tuberculose plus sensible aux traitements antibiotiques. Un médicament efficace sur les souches multirésistantes du bacille de la tuberculose est actuellement en développement.

Traitement préventif à l'Isoniazide :

Leur système immunitaire étant affaibli, les personnes vivant avec le VIH résistent moins bien à l'infection par le bacille de la tuberculose et la maladie a donc plus de probabilités de se déclarer et elle peut alors entraîner le décès et se transmettre. Le traitement à l'isoniazide (un antituberculeux), simple et d'un bon rapport coût-efficacité, permet d'éviter que la maladie ne se déclare chez les sujets porteurs du bacille. Cette approche thérapeutique, appelée «traitement préventif à l'isoniazide» (TPI), n'est pas nouvelle mais, pour diverses raisons, elle est sous-utilisée. Seules 85 000 (soit 0,2%) des personnes vivant avec le VIH ont reçu de l'isoniazide à titre préventif en 2009.

Tous les enfants et les adultes qui vivent avec le VIH, y compris les femmes enceintes et les personnes sous traitement antirétroviral, doivent recevoir un traitement préventif à l'isoniazide. L'isoniazide doit être prise pendant 6 à 36 mois, ou à vie dans les endroits où il y a une forte prévalence de l'infection à VIH et de la tuberculose.

Une tuberculose évolutive ou d'autres pathologies doivent être recherchées chez les personnes vivant avec le VIH et semblant présenter des symptômes de tuberculose afin qu'elles puissent bénéficier des traitements appropriés.

De plus, Outre une amorce plus précoce du traitement antirétroviral, l'OMS recommande de mettre en œuvre l'approche dite des «Trois I» en vue de réduire la charge de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH:

- *Intensification* du dépistage de la tuberculose
- Traitement préventif à l'*Isoniazide*
- Lutte contre l'*Infection* à la tuberculose.

Alors que les pays aux ressources limitées développent rapidement leurs services de lutte contre le VIH, la prévention, le traitement et les soins antituberculeux chez les personnes vivant avec le VIH constituent des priorités pour les programmes de lutte contre le VIH/sida et contre la tuberculose.

L'OMS recommande qu'en plus du traitement antirétroviral, les «Trois I» de la lutte contre la co-infection VIH/tuberculose soient intégrés à un ensemble de mesures de prévention de la tuberculose et constituent des axes clés des services de lutte contre le VIH, les programmes visant à combattre le VIH et les fournisseurs de services assumant la responsabilité première à cet égard.

4.3 Suivi des patients:

4.3.1 Tuberculose

Les objectifs de suivi du patient tuberculeux sont les suivants :

- Guérir le patient.
- Éviter la diffusion de la maladie par un patient irrégulièrement traité et le développement de résistance aux antituberculeux.
- Assurer le suivi du patient jusqu'au terme de sa maladie et documenter la fin de traitement.

Les patients admis au CHU de Pointe à Pitre sont dans l'ensemble observant. En effet, une grande partie des patients sont issus de l'immigration Haïtienne, ils arrivent alors qu'ils sont déjà très affaibli et mal en point donc ils comprennent rapidement l'enjeu de bien prendre le traitement.

Le suivi des patients tuberculeux commence par un courrier fait au médecin traitant, avec les résultats des analyses, le traitement mis en place et se finit par un courrier de fin de traitement. Il y a donc un relai ville-hôpital mis en place en Guadeloupe.

Pour atteindre ces objectifs le suivi devra :

- vérifier la bonne observance ;
- s'assurer de la dispensation ininterrompue pendant toute la durée du traitement ;
- mettre en place un traitement supervisé (TDO : traitement directement observé) au besoin avec l'aide d'une structure de proximité (CLAT, auxiliaire médicale, etc.) dans les cas d'inobservance, de résistance au traitement, de

rechute, de troubles de la compréhension du traitement, d'incapacité, de patient sans domicile fixe ou d'intempérance ;

- rechercher et traiter les complications de la TB et les effets indésirables du traitement ;
- vérifier la guérison selon les critères suivants : BK sensible, traitement correct de 6 mois, bonne observance, disparition des signes cliniques et régression des signes radiologiques réversibles ;
- qualifier l'issue du traitement de chaque patient selon l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPPF) de 2006.

Une consultation clinique est recommandée au minimum :

- 10 à 15 jours après l'initiation du traitement ;
- puis à 1, 2, 4, 6, 9, 12 et 18 mois. (44)

Au CHU de Pointe à Pitre il y a 3 principaux rendez vous, celui du début de traitement, ensuite le patient doit revenir après 4 mois, 6 mois et un an.

4.3.2VIH

Les COREVIH, ou comités de coordination de la lutte contre le VIH, sont des organisations territoriales qui réunissent tous les acteurs de la lutte contre le VIH d'une région. Ils ont été créés par décret ministériel du 15 novembre 2005. Le COREVIH971 (Guadeloupe, St-Martin, St-Barth), a été mis en place le 23 janvier 2008.

Le COREVIH971 est constitué de 30 membres et leurs suppléants nommés par le Préfet pour 4 ans. Ceux-ci élisent un Président, un vice-président et un bureau. Ces membres nommés appartiennent à 4 collèges : représentants d'institutions médicales ou médico-sociales, représentants de personnels médicaux ou paramédicaux, représentants d'associations d'usagers ou d'accompagnement de ceux-ci et personnes qualifiées.

Le COREVIH a 3 missions principales :

- coordonner l'ensemble des acteurs de lutte contre le VIH
- Améliorer la qualité de la prise en charge des patients porteurs du VIH
- Améliorer le suivi épidémiologique

Le COREVIH971 communique notamment via le facebook COREVIH971, la newsletter COREVIH et le site internet COREVIH971 sur lesquels les informations sur l'infection à VIH sont mises à jour régulièrement, et notamment les adresses et horaires d'ouverture des centres de dépistage qui s'appellent maintenant les CeGIDD (centre gratuit d'information, de dépistage et de diagnostic du VIH, des IST et des hépatites).

Le COREVIH Guadeloupe St Martin St Barth cherche à optimiser l'offre de dépistage sur son territoire en regroupant notamment les acteurs de cette offre, qu'ils soient des structures institutionnelles ou des structures associatives.

Dès 2015, le COPREVIH a mis en place un groupe de travail, nommé « Innovations : dépistage-surveillance des IST », réunissant des représentants de toutes les structures institutionnelles ou associatives concernées (CeGIDD, associations, cellule de veille sanitaire de l'ARS, CIRE...). Un des premiers objectifs de ce groupe co piloté par le Dr Isabelle Lamaury et M. Jean-Claude Maced (président Délégué de Lieu de Mobilisation de l'association AIDES Guadeloupe) a été d'harmoniser les informations recueillies lors des actions de sensibilisation et de dépistage hors des murs afin d'avoir une meilleure vision du public dépisté et d'obtenir des données comparables.

Il existe plusieurs autres associations sur le territoire :

- l'accueil de jour Acajou Nouvelles Alternatives, c'est un centre d'hébergement et de réinsertion sociale, il fonctionne en accueil de jour. Il est constitué d'éducateurs spécialisés, d'éducateurs, d'animateurs, de médecins et de psychologues.
- AIDES en Guadeloupe
- AIDES Saint-Martin
- Chrétiens et sida, c'est une association animée par des chrétiens de diverses confessions. Elle contribue à ce que les Eglises prennent leurs responsabilités dans la crise du sida en sensibilisant et en informant les croyants.
- Gwada uni-vers, cette association a pour but d'entreprendre toutes actions visant à lutter contre le VIH en contribuant à réduire la prévalence de celle-ci sur les personnes touchées de près ou de loin ainsi que d'œuvrer auprès des personnes vulnérables, dans la prévention, l'information et le dépistage.
- Initiative'eco

- L'association réseau ville-Hôpital, l'association participe à améliorer la prise en charge des personnes infectées par le VIH et promouvoir la prévention de l'infection.
- L'ORSAG observation régional de la Santé en Guadeloupe, ils recense, rassemble, exploite, valorise et diffuse les données disponibles sur l'état de santé et l'environnement de la population régionale.
- Vaincre le SIDA Ensemble, elle a pour mission de favoriser l'accès aux soins de tous les séropositifs.

Association Réseau Ville Hôpital Guadeloupe ARVHG

Cette association a pour but de coordonner la prise en charge sanitaire des patients en ville par un accompagnement infirmier, social, éducatif et psychologique ; Améliorer la prise en charge globale des personnes touchées par le VIH, et aider et soutenir les personnes accueillies à exercer leur propre capacité d'autonomie et d'intégration dans la prise en compte de leur santé.

Les médecins du service infectiologie du CHU de pointe à Pitre contactent l'association lorsqu'il y a des patients VIH positifs qui ne sont pas observants, ou qui ont de grosses difficultés, des problèmes d'addiction...

Lors de leurs sorties de l'hôpital s'ils n'ont pas de moyen de se loger, des hébergements temporaires sont mis à disposition pour une durée de 6 mois renouvelable.

L'association est constituée d'une infirmière, d'un psychologue, d'un éducateur, une assistance sociale et une secrétaire.

L'infirmière Madame Gaspaldy que j'ai pu rencontrer, se déplace au domicile, fait le point avec le patient, elle va rechercher les freins du patient par rapport au traitement et à la maladie. Parfois elle met en place le passage d'une infirmière libérale pour améliorer l'observance. Régulièrement ils organisent des réunions avec tous les patients VIH qui peuvent ainsi parler librement. Une fois par an une « sortie » est organisée avec eux.

Tous les mois une réunion est organisée avec les médecins du CHU pour faire le point sur les patients suivis. Ils font également le lien avec le médecin de ville qui souvent ne communique pas avec le service infectiologie.

Cette association se trouve au Abymes en Guadeloupe et fait un travail exceptionnel dans le suivi des patients VIH. Ils s'occupent également des patients porteurs de la tuberculose et du VIH. Ils voient en moyenne 116 personnes par an.

4.3.3 Observance et automédication

L'observance pour les patients atteints de VIH et/ou de tuberculose est très importante, les pharmaciens d'officines doivent jouer un rôle important, notamment en utilisant l'espace de confidentialité, en parlant avec les patients.

Prenons l'exemple d'un patient VIH qui se présente en nous disant « ces médicaments me rendent malade ! J'ai envie de tout arrêter. »

Dans ce cas, le pharmacien doit convaincre le patient qu'il ne faut pas qu'il arrête son traitement, il faut essayer d'identifier les médicaments qu'il supporte le moins et l'inviter à en discuter avec son médecin. En effet, une adaptation thérapeutique peut être envisagé.

L'observance est l'un des facteurs clés de l'efficacité du traitement dans l'infection à VIH. 95% d'adhésion au traitement sont nécessaires pour maintenir une charge virale indétectable. C'est à dire que chez un patient qui prend un traitement matin et soir il doit y avoir maximum 3 oublis par mois. Chez un patient qui prend son traitement 3 fois par jour il faut 4 oublis maximum par mois.

Les situations à risque ou l'observance peut être difficiles sont au moment de l'annonce du diagnostic, au moment du changement de la trithérapie, s'il y a de mauvais résultats biologiques, si le patient fait face à la solitude, l'isolement, ou pendant les vacances, un dîner entre amis ou des rencontres amoureuses.

De même l'observance du traitement pour la tuberculose est très important, notamment pour éviter la transmission.

Les solutions au comptoir sont les suivantes :

Il faut recevoir le patient dans une zone de confidentialité, faire preuve de discrétion. Soutenir le patient, l'inviter à parler de sa maladie, l'orienter vers des associations de patients.

Il faudra l'informer sur ses différents médicaments : hiérarchiser les traitements, distinguer les ARV qui imposent une observance optimale, des autres traitements. Proposer au patient régulier de lui commander son traitement à l'avance chaque mois. C'est parallèlement un moyen de suivre précisément l'observance. Un lien Hôpital/ville étroit est indispensable. Il faut prendre contact avec le prescripteur pour renforcer l'accompagnement, en particulier dans la prise en charge des effets indésirables dus au traitement.

Pour les traitements anti tuberculeux l'observance est plus simple car ce n'est pas un traitement chronique.

4.3.4 Rôle du pharmacien

Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans la coordination entre le patient et le corps médical. Parmi les professionnels de santé, le pharmacien est le plus accessible. Il a un rôle de santé publique. Il va intervenir à trois moments clef :

- L'accompagnement de la prévention (préservatif..)
- L'accompagnement du dépistage (Autotest)
- Accompagnement lors du traitement.

Concernant le VIH et la tuberculose, le pharmacien doit :

- promouvoir le préservatif, et surtout sa bonne utilisation,
- promouvoir la délivrance des auto-tests de dépistage, expliquer son utilité,
- Guider les patients vers les centres de dépistage si nécessaire,
- Identifier les situations d'urgence pouvant conduire à une évaluation médicale et à une éventuelle prise urgente d'un traitement
- Fournir des fiches d'informations à chaque délivrance d'auto-tests,
- Etre vigilant lors de la délivrance des « pilules du lendemain »,
- Promouvoir la vaccination,
- Suivre la bonne observance des patients, la bonne tolérance des traitements,
- Respecter la confidentialité des patients et de leurs traitements, toujours mettre dans un sac opaque,
- Rappeler au patient les suivis à effectuer.
- Faire des journées de Prévention et de Dépistage à l'officine.
- Former l'équipe officinale

Le pharmacien a également un rôle à jouer dans la représentation que les patients se font de la maladie. En Guadeloupe, le VIH est très mal perçut par les familles, à cause des croyances locales et du manque d'information, ce qui entraîne l'isolement du patient. Pour celle-ci seul le contact par téléphone est envisageable. En effet, il y a beaucoup d'idées reçues, notamment sur la transmission du virus. Le pharmacien peut alors s'il constate que le patient est isolé, proposer des brochures expliquant la transmission ou proposer au patient de se tourner vers des associations qui pourront prendre contact avec la famille.

Conclusion

Cette étude a permis de dresser un bilan sur la tuberculose et le VIH en Guadeloupe, d'en relever les freins à leurs luttes, et de présenter les outils utilisés pour combattre ces infections. La Guadeloupe, département d'outre mer, est le deuxième département français le plus touché par le VIH après la Guyane.

De nombreuses particularités propres à la Guadeloupe existent. Les patients sont en majorité hétérosexuels, d'origine étrangère (principalement d'origine Haïtienne) et diagnostiqués tardivement (au stade SIDA).

Suite à un pic de tuberculose en 2010 due au tremblement de terre à Haïti, le taux de tuberculose diminue progressivement pour atteindre un taux de déclaration de 4.5 pour 100 000 habitants en 2013 alors que le taux pour la France métropolitaine est à 7.5 pour 100 000 habitants. Plus de la moitié des patients atteints de tuberculose sont issus de l'immigration. La tuberculose du sujet migrant se caractérise par une proportion importante de co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine.

En Guadeloupe, le VIH reste un sujet tabou, la discrimination et la stigmatisation y sont prédominantes, les patients sont rejetés par leurs proches, l'infection est synonyme de peurs et de honte. Il y a un contexte de précarité économique et sociale, d'une sexualité peu propice à la prévention avec un taux élevé de relations extra conjugale. Ainsi toutes personnes ayant une vie sexuelle active doit connaître son statut vis-à-vis de l'infection par le VIH, et le contrôler régulièrement en cas de prise de risque régulière.

En tant que pharmaciens, nous avons un rôle de santé publique. Nous sommes les professionnels de santé les plus accessibles. Plusieurs facettes de notre métier nous offre la possibilité de faire de la prévention et du dépistage notamment, la délivrance d'autotests de dépistage du VIH, la délivrance de la pilule du lendemain, la vente de préservatifs et la délivrance d'ordonnances concernant les traitements du VIH et de la tuberculose.

En officine, nous voyons les patients atteints de maladies chroniques tous les mois, notre rôle est de les accompagner tout en restant discrets, d'autant plus pour les patients traités par antirétroviraux.

En vue de réduire la charge de la tuberculose chez les personnes vivants avec le VIH, l'OMS recommande de mettre en œuvre l'approche dite des «Trois I» avec

notamment l'*Intensification* du dépistage de la tuberculose, le traitement préventif à l'*Isoniazide*, ainsi que la lutte contre l'*Infection* à la tuberculose. Pour une plus grande efficacité, ces services devraient être fournis de manière intégrée au même moment et dans le même lieu.

Bientôt nous aurons de nouveaux outils qui seront mis à notre disposition pour permettre de continuer la lutte, et pourquoi pas arriver à leurs éradications...

Bibliographie

1. Six C, Quet F. Bulletin de veille sanitaire. CIREantille-guyane; 2016.
2. ONUSIDA. Guide national sur le diagnostic biologique de l'infection à VIH/SIDA. 2013;
3. Gitau M, Arcy R. Intégration communautaire contre la co-infection tuberculose/VIH. 2013;76.
4. Charpentier C, Damond F, Brun-Vézinet F, Descamps D, Virus de l'immunodéficience humaine. 2011;13.
5. Pasquet A, Yazdan Y. Infection à VIH. la revue du praticien, vol 62. Février 2012;
6. FARES. Histoire de la tuberculose. Janvier 2918
7. Dr G Paul. Faculté de médecine COCHIN-PORT-ROYAL. MYCOBACTERIUM. 15 août 2016.
8. Coulon J-P, Piette E. tuberculose. Ekevier masson SAS. 2008;
9. Labbé G, Amat F, Labbé A. tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire chez l'enfant. Elsevier Masson. 2012;13.
10. Leport C, Longuet P, Gervais A, Vildé JL. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodeficiency humaine. Ed Sci Médicales. 2012;20.
11. OMS. Améliorer l'accès aux traitements antirétroviraux dans les pays à ressources limitées. 2003; 161.
12. Maillard A. Diagnostic biologique de l'infection par le VIH. La place des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD). 2012.
13. Descamps D, Bichat C-B. INSERM. Infection VIH: outils Virologiques. 19 janvier 2015.
14. HAS. Tests in vitro de dépistage de l'infection tuberculeuse latente par détection de production d'interferon gamma. juin 2015;
15. INVS. Déclaration obligatoire de l'infection à VIH et du Sida. oct 2017.
16. Carnoy christophe. Cours d'immunologie à la faculté pharmaceutique de lille. 29 juin 2017.
17. FARES. diagnostic et traitement de la tuberculose. 2010.
18. 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. Rev Mal Respir. sept 2013; 549-54.
19. Collégiale des enseignements de bactériologie-virologie-hygiène. Démarche

- du diagnostic microbiologique d'une tuberculose. 2013.
20. MORLAT P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. mai 2017;
 21. Ghosn, Katlama. prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Elsevier Masson SAS. 2012;
 22. Le moniteur des pharmaciens; cahier 2 N°3155. 10 déc 2016;
 23. eVIDAL. Infection par le VIH. 8 nov 2017.
 24. Gwad sans sida. Traitement antirétroviral du 01/09/2016 au 31/08/2017. 1 déc 2017;
 25. vidal recos. Tuberculose pulmonaire. 2017.
 26. Schaaf K, Smith SR, Duverger A, Wagner F, Wolshendor F, Westfall AO, Kutsh O, Sun J. Mycobacterium tuberculosis exploits the PPM1A signaling pathway to block host macrophage apoptosis. 8 févr 2017;
 27. Karbi. Cours de pharmacologie, faculté pharmaceutique de lille 2. 15 nov 2017.
 28. OMS. Tuberculose- Principaux faits. 12 déc 2017.
 29. OMS. Hausse de 40 % des co-infections tuberculose/VIH en Europe au cours de ces cinq dernières années. 2017
 30. H. Harmouche, Ammouri W. La co-infection VIH-tuberculose. 2009
 31. Charbonnier F, Janssens P, Calmy A. Co-infection tuberculose et VIH : enjeux thérapeutiques - Revue Médicale Suisse. 2012
 32. Les îles de Guadeloupe. Terres de Guadeloupe. 20 oct 2017.
 33. ARS guadeloupe. Présentation de l'Agence de Santé de Guadeloupe, Saint-Martin, Saint-Barthélemy. 20 oct 2017.
 34. INVS. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 29 nov 2016.
 35. Halfen S, Lydié N, Esvan M, Diter K. Connaissances, opinions et utilisation des préservatifs dans la population générale adulte de guadeloupe; martinique et guyane. 30 août 2013;
 36. Cire Antille Guyane. BVS. Spécial Tuberculose. mai 2015;
 37. wikipedia. Antilles. 2017;
 38. Cadelis G, Rossigneux E, Millet J, Rastogi N. Etude épidémiologique comparative de la tuberculose des sujets migrants et natifs en Guadeloupe de 2006 à 2011. 2012;
 39. Ameli.fr. Le dépistage de la tuberculose. 2017.

40. ANSM. Suivi de l'utilisation de Truvada ou génériques pour une prophylaxie pré-exposition au VIH à partir du SNIRAM. 2018.
41. Duke university medical center. VIH: 3 nouvelles cibles pour un candidat vaccin encore plus efficace. juin 2017;
42. Vaccination info service. Tuberculose BCG. avril 2018.
43. KOECK J-L. En métropole: pas de vaccin BCG avant l'âge d'un mois et pas d'IDR à la tuberculine avant l'âge de 6 ans. mesvaccins.net; 2017.
44. HAS. Tuberculose active. janv 2007;

Annexe 2 : Notice d'utilisation de l'autotest VIH



NOTICE D'UTILISATION

- autotest VIH[®] est un autotest de dépistage du VIH (virus responsable du SIDA) sur un prélèvement de sang obtenu au bout du doigt.
- Cet autotest est **fiable pour détecter une infection au VIH datant de plus de 3 mois**.
- autotest VIH[®] est un dispositif de diagnostic in vitro à usage unique.
- autotest VIH[®] est destiné à un usage par des profanes dans un cadre privé.
- Le temps nécessaire pour réaliser l'autotest est d'environ 5 minutes et le temps d'attente avant la lecture est de 15 minutes.
- Assurez-vous de disposer d'un minuteur.
- Lisez attentivement et complètement la notice d'utilisation avant de commencer le test.

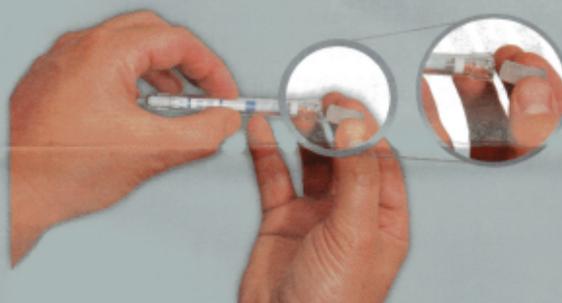
CONTENU DU KIT



- Sachet **A**
- Support **G**
- Lingette désinfectante **H**
- Compresse **I**
- Dosette de diluant **C**
- Autopiqueur **D**
- Pansement **E**
- Absorbant d'humidité **F** (à jeter)

ÉTAPE 1

1. Positionnez le support **G** sur une surface plane sans vibrations.
2. Retirez la dosette de diluant **C** située sur la partie haute de l'autotest **B**.



3. Introduisez-la avec votre doigt au fond du support **G**.



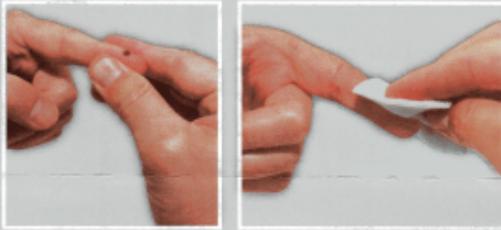
ÉTAPE 2 (LES ÉTAPES 2 ET 3 DOIVENT SE FAIRE DE FAÇON CONTINUE)

1. Lavez-vous les mains de préférence à l'eau chaude et séchez-les.
2. Ouvrez les sachets contenant la lingette désinfectante **H** et la compresse **I**.
3. Nettoyez le bout du doigt avec la lingette désinfectante **H** et attendez que votre doigt sèche.
4. Prenez l'autopiqueur **D** et enlevez son capuchon transparent. Appliquez sa face rouge sur votre doigt et appuyez fortement jusqu'à sentir la pénétration de l'aiguille.



ÉTAPE 2 (SUITE)

5. Pressez délicatement le bout de votre doigt pour former une première grosse goutte de sang. Essuyez-la à l'aide de la compresse **I**.



6. Pressez à nouveau délicatement, sans trop appuyer, le bout du doigt pour former une nouvelle grosse goutte de sang.

7. Mettez l'autotest **B** pointe vers le bas en contact avec la goutte de sang comme indiqué ci-dessous (angle de 90°) jusqu'à ce que la pointe de l'autotest soit remplie de sang.



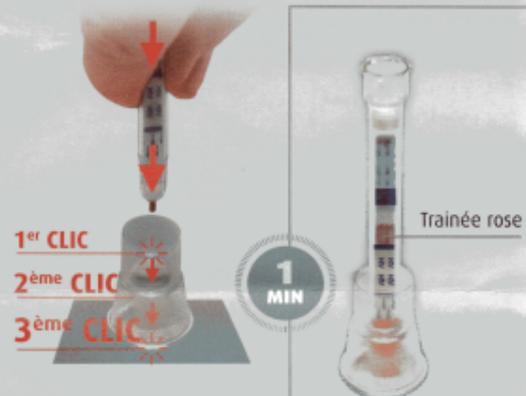
ÉTAPE 3

1. Munissez-vous à nouveau du support **G** contenant la dosette de diluant **C**. Positionnez-le sur une surface plane sans vibrations.



2. Prenez votre autotest **B** en main pointe vers le bas. Introduisez-le fortement dans le support **G** afin de percer la dosette de diluant **C**.

ENFONCEZ TRÈS FORT
VOUS CONSTATEZ 3 CRANS DE RÉSISTANCE



3. Observez l'apparition d'une trainée rose moins d'une minute après l'enfoncement.
4. Appliquez le pansement **E** sur votre doigt.

LE TEST EST EN COURS

⚠ Si la trainée rose n'apparaît pas dans la minute, ré-enfoncez fort pour introduire complètement l'autotest **B**.

L'autotest doit être maintenu vertical jusqu'à la fin de l'étape 4.

ÉTAPE 4

1. Notez l'heure et attendez 15 minutes avant de lire le résultat.



AAZ_AV.09-E (20150414) Notice d'utilisation autotest VIH®
Cette notice d'utilisation est disponible en plusieurs langues sur www.autotest-sante.com

Annexe 3 : Tableau synoptique des médicaments antirétroviraux (septembre 2016)

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Abacavir Ziagen®	300 mg x 2/j ou 600 mg x 1/j	282,73	Patient négatif pour HLA-B*5701. En cas d'hypersensibilité avérée ou suspectée, l'abacavir doit être arrêté et sa réintroduction est formellement et définitivement contre-indiquée.
Emtricitabine Emtriva®	200 mg x 1/j	159,86	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Didanosine Videx®	≥ 60 kg : 400 mg x 1/j	209,35	Risque de neuropathie périphérique, de pancréatite Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
	< 60 kg : 250 mg x 1/j à jeun	132,57	
Lamivudine Epivir®	150 mg x 2/j ou 300mg X1/j	89,80 Ge 70,00	Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
Zidovudine Rétrovir®	300 mg x 2/j	235,18	Risque d'hématoxicité, myopathie. Toxicité mitochondriale, lipoatrophie. Adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale
INHIBITEUR NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
Ténofovir Viread®	245 mg x 1/j au cours d'un repas	326,98	Risque de néphrotoxicité (insuffisance rénale et syndrome de Fanconi). La surveillance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie et mesure de la phosphorémie) est recommandée avant l'initiation du traitement, puis toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois les années suivantes. Tenir compte d'une éventuelle co-infection par le VHB.
INHIBITEURS NON NUCLEOSIDIQUES DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE			
			Communes à la classe : Inactifs sur VIH-2 et VIH-1 du groupe O. Risque d'éruption cutanée et d'hypersensibilité.
Efavirenz Sustiva®	600 mg x 1/j au coucher	220,77 Ge 126,08	Signes neuropsychiques, souvent transitoires, à l'introduction du traitement. Contre-indiqué chez la femme enceinte pendant le 1 ^{er} trimestre.
Etravirine Intence®	200 mg x 2/j ou 400 mg x 1/j	502,00	
Névirapine Viramune®	200 mg x 1/j pendant 14 jours	35,35 (14 j)	Non-recommandé si CD4 > 400/mm ³ chez les hommes et > 250/mm ³ chez les femmes en raison d'une majoration du risque d'hépatotoxicité. Au cours des 16 premières semaines de traitement, il est nécessaire de surveiller les transaminases tous les 15 jours en raison de la survenue possible d'une hépatite médicamenteuse.
	puis 200 mg x 2/j ou forme LP 400 mg x 1/j	133,22 Ge 108,43 108,43	
Rilpivirine Edurant®	25 mg x 1/j au cours d'un repas	266,53	Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons.
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
	Au cours d'un repas pour tous		Communes à la classe : dyslipidémie, hyperglycémie, lipodystrophie ; troubles digestifs. Interactions médicamenteuses à vérifier systématiquement (CYP 3A4 ou UGT1A1).
Atazanavir/ ritonavir Reyataz®/ Norvir®	300/100 mg x 1/j ou	452,12/25,95	Hyperbilirubinémie non conjuguée, lithiase rénale. Interactions avec les inhibiteurs de la pompe à protons Allongement de l'espace PR.
	400 mg x 1 (sans ritonavir)	452,12	
Darunavir/ ritonavir Prezista®/ Norvir®	Patient naïf : 800/100 x 1	421,44/25,95	Risque de rash.
	Patient prétraité : 600/100 x 2	662,21/51,90	
Fosamprenavir/ ritonavir Telzir®/Norvir®	700/100 mg x 2/j	373,84/51,90	Risque de rash.

DCI Spécialités	Doses habituelles chez l'adulte	Coût mensuel TTC (€)	Précautions d'emploi
INHIBITEURS DE LA PROTEASE			
Lopinavir/ritonavir Kaletra®	400/100 mg x 2/j	473,42	Douleurs abdominales. Allongement du QT.
Saquinavir/ritonavir Invirase®/Norvir®	1000/100 mg x 2/j	395,93/51,90	Allongement du QT.
Tipranavir/ritonavir Aptivus®/Norvir®	500/200 mg x 2/j	807,34/103,80	Cytolyse hépatique ; augmentation du risque hémorragique chez l'hémophile. Interactions médicamenteuses multiples.
INHIBITEUR DE FUSION			
Enfuvirtide Fuzéon®	90 mg x 2/j SC	1679,77	Réactions au point d'injection. Myalgies, pneumonies.
INHIBITEUR DE CCR5			
Maraviroc Celsentri®	150 à 600 mg x 2/j	726,44 à 1452,88	Détermination préalable du tropisme de la souche virale pour le co-récepteur CCR5. Dose à adapter en fonction des ARV et autres médicaments associés.
INHIBITEUR D'INTEGRASE			
Raltegravir Isentress®	400 mg x 2/j	569,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1.
Dolutegravir Tivicay®	Patient naïf d'INI : 50 mg x 1 Patient avec virus présentant des mutations de résistance aux autres INI : 50mg x 2/j	609,03 1218,06	Bonne tolérance clinique et biologique. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. A utiliser avec prudence en cas de co-administration avec inducteurs de l'UGT1A1. A utiliser avec prudence avec la metformine (surveillance de la glycémie).
PRESENTATIONS COMBINEES*			
Combivir®	1 cp x 2 /j	180,91	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Zidovudine + lamivudine Gé	1 cp x 2 /j	141,66	Association zidovudine + lamivudine. Cette association n'est plus recommandée.
Trizivir®	1 cp x 2 /j	624,14	Association zidovudine + lamivudine + abacavir. Cette association n'est plus recommandée.
Kivexa®	1 cp/j	381,27	Association abacavir + lamivudine
Truvada®	1 cp/j	451,27	Association ténofovir + emtricitabine.
TAF/FTC	1 cp/j	Non disponible	Association TAF+emtricitabine
Atripla®	1 cp/j	672,09	Association ténofovir + emtricitabine + efavirenz.
Eviplera®	1 cp/j au cours d'un repas	681,90	Association ténofovir + emtricitabine + rilpivirine.
Triumeq	1cp/j	928,43	Association abacavir + lamivudine + dolutegravir
Stribild®	1 cp/j	977,09	Association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovirDF. Ne pas associer aux anti acides topiques contenant du magnésium. Interactions médicamenteuses liées au cobicistat, inhibiteur puissant du CYP3A.

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2017/2018

Nom : CLARET

Prénom : Sophie

Titre de la thèse : VIH et tuberculose en Guadeloupe

Mots-clés : VIH, Tuberculose, Guadeloupe, immigration, dépistage, prévention, prise en charge.

Résumé :

Le VIH et la tuberculose sont deux pathologies qui vont de paire. En effet, l'augmentation du VIH entraîne une augmentation de la tuberculose. En Guadeloupe le taux de VIH est très élevé par rapport à la France métropolitaine. Le taux de tuberculose a connu un pic en 2010 puis commence à se stabiliser. Les Guadeloupéens ont un mode de vie, des croyances, des préjugés spécifiques. L'immigration est un point central de ces deux infections. Ce sont deux problèmes de santé publique à résoudre, le pharmacien aura un rôle à jouer.

Membres du jury :

Président : CARNOY, Christophe, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie à Lille.

Assesseur(s) : Madame Anne Goffard, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Lille Praticien Hospitalier au CHRU de Lille. : Monsieur Gervois Phillippe, Maître de Conférences en Biochimie, à la Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Madame Emilie DELEDEUILLE, Docteur en Pharmacie