

## CHIMIOPROPHYLAXIE À L'ISONIAZIDE (INH) CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH (PVVIH) AU NIVEAU DE TROIS SITES PILOTES AU SÉNÉGAL

### ISONIAZID PREVENTIVE THERAPY AMONG PEOPLE LIVING WITH HIV IN SENEGAL

FALL N M<sup>1</sup>, KA D<sup>1</sup>, DIALLO-MBAYE K<sup>1</sup>, DIOUF A<sup>1</sup>, NDIAYE R<sup>1</sup>, MASSALY A<sup>1</sup>, DIOP M<sup>1</sup>, DIÉYE A<sup>1</sup>, CISSE VMP<sup>1</sup>, LAKHE NA<sup>1</sup>, DÉGUENONVO L F<sup>1</sup>, SOUMARÉ M<sup>1</sup>, SEYDI M<sup>1</sup>, NDOUR C T<sup>1</sup>

#### RÉSUMÉ

**Introduction** : Depuis 2012, l'OMS recommande l'utilisation de la chimioprophylaxie à l'isoniazide (INH) chez les personnes vivant avec le VIH (PvVIH). C'est ainsi qu'une étude pilote a été menée au Sénégal dans 3 sites de référence.

**Objectif** : Evaluer l'efficacité et la tolérance de la chimioprophylaxie à l'INH chez les PvVIH.

**Patients et méthode** : Il s'agissait d'une étude multicentrique, longitudinale, réalisée chez des PvVIH sous TARV ou non, régulièrement suivies au Centre de santé de Pikine, de Mbour et à l'hôpital régional de Thiès. Ont été inclus, les patients infectés par le VIH sous chimioprophylaxie à l'INH durant la période du 1er Janvier au 31 Décembre 2014. L'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel Stata 12.

**Résultats** : Durant cette période, nous avons colligé 381 PvVIH. L'âge moyen était de  $41,06 \pm 12,24$ . Il y avait une prédominance féminine (sex-ratio =0,43). Dans 99,2%, il n'y avait pas de notion de contagement tuberculeux. A l'inclusion, la majorité des patients était au stade 1 de l'OMS (79,1%) et était sous traitement antirétroviral (91,3%). La durée moyenne du suivi était de  $5,93 \pm 1,94$  mois et 76,4% des patients ont terminé leur chimioprophylaxie. Neuf cas de tuberculose-maladie sont survenus au cours du suivi soit 2,4%. Concernant la tolérance, 12 patients (3,4%) avaient présenté des effets secondaires liés à l'INH.

**Conclusion** : Cette étude a permis de confirmer l'efficacité et la tolérance de la chimioprophylaxie à l'INH. Cette stratégie de prévention de la tuberculose doit être appliquée dans nos pays à faibles ressources.

**Mots-clés** : Tuberculose ; VIH ; Chimioprophylaxie; INH.

#### ABSTRACT

**Background** : Since 2012, WHO recommends the use of isoniazid chemoprophylaxis (INH) in people living with HIV. Thus, a pilot study was carried out in Senegal in 3 reference sites.

**Objective** : To evaluate the efficacy and tolerance of INH chemoprophylaxis in people living with HIV.

**Methods** : This was a multicenter, longitudinal study, carried out in patients with antiretroviral treatment (ART) or non-ART, regularly monitored at the Pikine Health Center, Mbour and Thiès Regional Hospital. Included were HIV-infected patients who underwent chemoprophylaxis at INH during the period of January 1st to December 31st 2014. The data were analyzed using the Stata 12 software.

**Results** : During this period, we collected 381 PLHIV. The mean age was  $41.06 \pm 12.24$ . There was a female predominance (sex ratio = 0.43). In most cases (99.2%), there was no notion of tuberculosis. At baseline, the majority of patients were in WHO stage 1 (79.1%) and on antiretroviral therapy (91.3%). The mean duration of follow-up was  $5.93 \pm 1.94$  months and 76.4% of patients completed chemoprophylaxis. Nine cases of tuberculosis disease occurred during follow-up, an incidence of 2.4%. Concerning tolerance, 12 patients (3.4%) had side effects related to INH.

**Conclusion** : This study confirmed the efficacy and tolerability of INH chemoprophylaxis. This tuberculosis prevention strategy must be applied in our resource-poor countries.

**Keywords**: Tuberculosis; HIV; Chemoprophylaxis ;Isoniazid.

*I. Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier National Universitaire de Fann. Fann Résidence / BP: 5035 / Université Cheikh Anta Diop de Dakar*

**Auteur correspondant** : Daye KA,  
Mail : dayeka10@gmail.com, Tél.  
+221 77 532 77 31

ISSN 2630-1113

## INTRODUCTION

Depuis 1999, l'OMS recommande l'utilisation de la chimioprophylaxie à l'isoniazide (INH) chez les personnes vivant avec le VIH (PvVIH) afin de réduire la morbidité et mortalité liées à la tuberculose. C'est ainsi qu'une étude pilote a été menée au Sénégal dans 3 sites de référence avant la mise à l'échelle au niveau national, afin de

- Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutifs des personnes vivant avec le VIH sous chimioprophylaxie à l'isoniazide.
- Evaluer l'efficacité, la tolérance et la faisabilité de cette chimioprophylaxie dans nos pays d'endémie tuberculeuse.

## PATIENTS ET MÉTHODE

### Type d'étude

Il s'agissait d'une étude préliminaire, multicentrique, descriptive, menée durant la période du 1er janvier au 31 décembre 2014 au niveau du centre de santé Pikine, le centre de santé de Mbour et l'hôpital régional de Thiès.

### Critères d'inclusion

Ont été inclus, les adultes et adolescents vivant avec le VIH, sous traitement ARV ou non, suivis dans l'une des 3 structures pilotes prés-citées et sous chimioprophylaxie à l'INH (Figure 1).

### Critères de non inclusion

N'ont pas été inclus les personnes vivant avec le VIH éligibles mais présentant une contre-indication à l'INH ou refusant de prendre la chimioprophylaxie à l'INH.

### Procédures d'inclusion

A chaque contact (c'est-à-dire rendez-vous de suivi) avec les patients, le questionnaire est administré et en cas d'exclusion d'une tuberculose active, l'éligibilité à la chimioprophylaxie est déterminée, en tenant compte d'une maladie hépatique ou d'une intolérance à l'isoniazide. A chacune des visites suivantes, des réactions d'intolérance sont recherchées et l'observance évaluée, jusqu'au sixième mois de traitement.

### Variables étudiées

Nous avons étudié les variables épidémiologiques (âge, sexe, profil VIH et durée de l'infection), cliniques (symptômes, stade clinique OMS), thérapeutiques (schéma ARV, schéma de chimioprophylaxie, la tolérance) et la survenue ou non d'une tuberculose.

### Saisie et analyse des données

La saisie des données a été faite à l'aide du logiciel Epi-data version 3.1 et l'analyse a été faite par le logiciel Stata 12. Les variables catégorielles ont été exprimées en proportions et les variables numériques en médiane et écarts type.

### Aspects éthiques

Une base de données anonyme a été constituée à partir des dossiers médicaux et sociaux des patients des différents sites pilotes. Aucune information ne per-

mettait d'identifier les patients inclus dans cette étude. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique national.

### **Déclaration d'absence de conflit d'intérêt**

Il n'y a pas de conflit d'intérêt.

## **RÉSULTATS**

### **Aspects épidémiologiques (Tableau I)**

Durant notre étude, nous avons colligé 381 patients infectés par le VIH, mis sous chimioprophylaxie à l'INH dont 46,9% suivi au centre de santé de Mbour et 30,6% au centre de santé de Pikine. Le sexe féminin était prédominant avec un sexe ratio de 0,43. L'âge moyen était de 41 ans  $\pm$  12,2 ans.

Une notion de contagio tuberculeux avait été retrouvée chez 3 patients au moment de l'enrôlement.

### **Aspects cliniques**

Le profil VIH-1 était prédominant avec 87,6% des cas ; et la durée médiane de suivi de l'infection à VIH était de 3 ans avec des extrêmes de 1 an et 14 ans.

La majeure partie de nos patients (79,1%) était au stade 1 de l'OMS, suivi du stade 3 avec 10,7% des patients.

Lors des différents contacts, certains signes cliniques pouvant orienter vers une tuberculose ont été recherchés. Latoux était le signe clinique le plus fréquemment retrouvé, suivi de la fièvre (Figure 2).

### **Aspects thérapeutiques**

La majeure partie de nos patients (91,3%) était sous traitement antirétroviral avec une durée moyenne de 3ans  $\pm$  2,26 (et des extrêmes de 1 an et 14 ans). ; et 84% d'entre eux bénéficiaient de l'association 2inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse contre 15% sous 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de la protéase. La durée moyenne de la chimioprophylaxie à l'isoniazide était de 5,93  $\pm$  1,94 mois.

### **Aspects évolutifs**

Plus de 3/4 de nos patients soit 76,4% ont terminé leur chimioprophylaxie à l'INH contre 12,8% dont l'issue n'a pas été précisée ; 8,1% de perdus de vue et 9 cas soit 2,4% ayant développé une tuberculose-maladie (Figure 3).

Sur un total de 381 patients mis sous INH et suivis régulièrement, 9 cas de tuberculose-maladie ont été documentés, soit une prévalence de 2,4 % répartis comme suit:

- 5 cas dès les premier mois de Chimioprophylaxie.
- 3 cas, respectivement au 2ème, 4ème et 5ème mois de chimioprophylaxie.
- 1 cas dont le délai de survenue de la tuberculose n'a pas été précisé.
- Le délai moyen d'apparition de la tuberculose était de 171 jours +/- 115.99 jours.
- Tous avaient une localisation pulmonaire
- Il s'agissait de nouveaux cas
- Un (1) avait une bacilloscopie positive
- huit (08) étaient suivis au centre de santé de Pikine et 1 au centre de santé de Mbour
- la moyenne d'âge était de 40,2 ans  $\pm$  14,8 ans
- le sexe féminin était prédominant avec un sexe ratio H/F de 0,8

- six (06) d'entre eux étaient porteurs du VIH-1.
- Aucun d'entre eux ne présentait de notion de contagement tuberculeux.

Ils étaient tous sous traitement antirétroviral, six (06) bénéficiaient de l'association 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse.

Au cours du suivi, 12 patients soit 3,4% avaient présenté une toxicité à l'INH ; et il s'agissait d'une toxicité de grade léger à modéré. Le type de toxicité a été précisé pour 8 patients (toxicité neurologique : 4 cas et digestive : 4 cas).

## DISCUSSION

### Sur le plan épidémiologique

Durant notre étude, la tranche d'âge la plus représentée était celle de [30-50 ans] ; la moyenne était de 41ans  $\pm$  12,2 ans. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la tuberculose et l'infection à VIH sont des affections qui touchent surtout les adultes jeunes qui sont une population en âge d'activité sexuelle, de plus s'y ajoutent la pauvreté croissante et les bouleversements démographiques.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés dans la plupart des pays : comme le confirment les études de Denis en France avec un âge moyen de 50 ans [1], de Simo au Cameroun (38,7 ans)[2], Achien en Côte d'Ivoire (32 ans)[3] , en Tunisie (38,3 ans [4] et 45,3 ans [5]) et au Sénégal avec les études de Soumaré [6] et Diallo [7] avec respectivement un âge moyen de 37 ans et 36,9 ans.

Dans notre série, nous avons noté une nette prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,43. Ces données corrélaient avec celles de l'ONUSIDA où la prévalence de l'infection à VIH chez les femmes en Afrique est estimée à 61% [8]. Les mêmes résultats ont été notés également par L. Simo [2] au Cameroun qui avait noté une prévalence de 69%.

Cependant, en France, dans la cohorte NADIS les hommes représentaient plus de 70% [9] ; de même dans la cohorte espagnole CORIS [10] ils représentaient près de 76%. Ceci pourrait s'expliquer par les différences de mode de contamination du VIH, variant d'un pays à un autre voire d'un continent à un autre [11]. Ainsi, en Afrique subsaharienne les adolescentes et les jeunes femmes représentent une nouvelle infection à VIH sur quatre [12].

Chez la quasi-totalité de nos patients (99,2%) nous n'avons pas retrouvé de notion de contagement tuberculeux au moment de l'enrôlement. Mais dans notre contexte de zone d'endémie tuberculeuse, cette absence de notion de contagement tuberculeux est à nuancer dans la mesure où les conditions de vie de nos populations ne sont pas toujours des meilleures (pauvreté, promiscuité, manque d'hygiène).

### Au plan clinique

L'infection à VIH-1 est responsable de la pandémie mondiale. Dans notre étude c'est ce profil qui était prédominant avec 87,6% des patients.

Le même constat a été fait par: K. Domoua [13] en Côte D'Ivoire avec 71% ; et C.S. Guedon au Bénin [14] avec 82,8% de patients VIH-1.

La majeure partie de nos patients avec 79,1% était au stade-1 de la classification de l'OMS. Ces résultats corrélaient bien avec ceux obtenus en France [15] et en Espagne [16] avec respectivement 83% et 84% de patients au stade-1 de l'OMS. Par contre des études menées en Guinée Conakry [17], au Bénin [18] et en Tunisie [19] avaient retrouvés des taux élevés de patients au stade-1 de l'OMS avec respectivement 33,58% - 46,3% et 50%.

Ce fort taux de patients au stade-1 de l'OMS pourrait être lié au fait que, dans notre étude, près de 91 % des patients étaient sous traitement antirétroviral

aboutissant ainsi à une réduction de la charge virale plasmatique, de la morbi-mortalité liée au VIH, et donc à une restauration immunitaire et une meilleure qualité de vie de nos patients. Mais aussi, signalons que tous nos patients étaient suivis en ambulatoire.

### **Au plan thérapeutique**

La presque-totalité de nos patients (91,3%) était sous traitement antirétroviral; et 84% d'entre eux bénéficiaient de l'association 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse contre 15% sous 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur de la protéase.

Ce qui corrèle avec les données de l'ONUSIDA qui estime à environ 90% la prévalence de PvVIH sous traitement antirétroviral en Afrique subsaharienne [12]. De plus l'OMS recommande comme traitement de 1ère ligne du VIH-1 l'association de 2 inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse + 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse.

### **Au plan évolutif**

Sur un total de 381 patients, 9 cas de tuberculose-maladie ont été documentés soit une prévalence de 2,4 % répartis comme suit :

- 5 cas dès le 1er mois de chimioprophylaxie
- 3 cas respectivement au 2ème, 4ème et 5ème mois de chimioprophylaxie
- 1 cas dont le délai de survenue de la tuberculose n'a pas été précisé.

Les mêmes résultats ont été retrouvés avec Martinson [20] en Afrique du Sud avec une incidence de 1,4 à 2/100 patients-années. De même Wood.R. [21], toujours en Afrique du Sud, avait retrouvé une réduction de plus de 60% de la tuberculose-maladie chez ses patients. De plus, notre prévalence de 2,4 % pourrait être considérée comme étant surestimée dans la mesure où 05 de nos 9 cas de tuberculose-maladie ont été diagnostiqués dès leur 1er mois de mise sous prophylaxie à l'INH. Ces patients n'avaient-ils pas déjà une tuberculose-maladie au moment même où on les mettait sous chimioprophylaxie ? Ceci pourrait s'expliquer par le fait, qu'au cours de l'infection à VIH, la tuberculose est le plus souvent infraclinique ; ainsi on peut facilement passer à côté du diagnostic.

Sur les 381 patients, 12 d'entre eux soit 3,4% avaient présenté une toxicité à l'isoniazide. Et il s'agissait dans 66,6% des cas de toxicité neurologique et digestive de grade léger à modéré.

Churchyard GJ [22] en Afrique avait retrouvé aussi 0,5% de manifestations indésirables chez ses patients. Par contre Wood. R. [21] avait noté, sur 1306 patients suivis, 15% de manifestations indésirables.

La chimioprophylaxie à l'INH semble donc efficace et bien toléré ; cependant qu'en est-il de sa faisabilité dans nos pays pauvres d'endémie tuberculeuse ? Dans notre contexte de pays en voie de développement la chimioprophylaxie à l'INH rencontre en effet un certain nombre de contraintes telles que la disponibilité de ressources humaines et de structures sanitaires adéquates pour une mise en place efficiente ; mais aussi la disponibilité de l'INH en quantité suffisante pour prendre en charge les cas de tuberculose-maladie et les cas de tuberculose latente. Ainsi se pose le problème de :

- L'identification de la structure qui aura la responsabilité de la mise en œuvre du TPI : c'est-à-dire est ce que le TPI se fera sous la responsabilité du PNT sachant la présence de nombres toujours croissants de patients tuberculeux enregistrés pour le traitement dans nos pays en voie de dévelop-

pement, ou bien le TPI se fera sous la responsabilité du programme national de lutte contre le Sida (PNLS) sachant que eux aussi sont confrontés à la prise en charge holistique des PvVIH.

- La recherche systématique et active de la tuberculose chez les PvVIH : ceci n'étant pas toujours aisé dans nos pays en voie de développement ne disposant pas de ressources financières, logistiques et humaines suffisantes pour un dépistage massive du VIH et la recherche systématique de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.
- - Et enfin, dans nos pays d'endémie tuberculeuse quand-n'est-il de la possibilité de recontamination après la fin d'un traitement de tuberculose latente ? une étude prospective plus approfondie nous apporterait peut-être davantage de réponses.

## CONCLUSION

La tuberculose demeure l'infection opportuniste la plus fréquemment rencontrée chez les PvVIH ; et constitue une menace potentielle de santé publique d'où l'intérêt de sa prévention. Aussi la chimioprophylaxie à l'isoniazide s'avère être un volet important dans la lutte contre cette affection. Et une réévaluation, après plusieurs années de recul, des patients ayant bénéficié de cette chimioprophylaxie nous donnerait peut-être des résultats plus approfondis.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Achi HV, N'dhatz MS, Ismael OS, Aba YT. Tuberculose et infection à VIH: Influence du type de virus. Méd. Afr. Noire, 2008; 55(2): 93-97.
2. SimoL, EtoundiMballaGA, PefuraYone EW, Kuaban C. Traitement préventif à l'isoniazide parmi les personnes infectées par le VIH au Cameroun. Rev Mal respir 2015, 32(S) :A217
3. Achi HV, N'dhatz MS, Ismael OS, AbaYT (repetition). Tuberculose et infection à VIH: Influence du type de virus. Méd.Afr.Noire, 2008; 55(2): 93-97.
4. Ghorbel H, Ben Arab N, Maaloul I, Hammami B, Marrakchi CH, D. Lahiani D, Ben Jemaa M. La tuberculose multifocale: étude de 47 cas. Méd.Mal.Inf 2008;38(2):S184
5. MaaleJS., Greb D., Bourguiba M., FenniraH. et al. La tuberculose multifocale: A propos de 12 cas. Rev. Mal. Resp. 2006;23(HS1): 48
6. Soumare M., SeydiM., SOW I., et al.Tuberculose et SIDA à Dakar: Etude rétrospective à propos de 630 cas. Sciences et Médecine, RevCAMES-SérieA, 2008; 06: 97-100
7. Diallo MB. La tuberculose extra-pulmonaire au cours de l'infection à VIH: Aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs. Thèse Méd. 2006; N°2
8. Rapport sur l'épidémie mondiale de sida 2013 [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_fr\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_fr_1.pdf) (<http://www.unaids.org>, consulté le 12 novembre 2014)
9. De la Tribonnière X, Pugliese P, Cabie A, Cuzin L, Billaud E, Poizot-Martin I. et al. Caractéristiques démographiques, cliniques, immunovirologiques et thérapeutiques de 8714 patients infectés par le VIH de la cohorte Nadis en 2006. Med Mal Infect. 2008(38) : 299-308
10. Caro-Murillo A, Castilla J, Perez-Hoyos S, Miro J, Podzamczer D, Rubio R et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antiretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2007; 25(1): 23-31
11. Nardone A, Alix J. L'infection à VIH à travers l'Europe. BEH 2007 ; 46-47 :398-400
12. Rapport OMS 2014 sur le VIH/Sida et la Tuberculose
13. Domoua K., N'dhatz M., Coulibaly G., Traore F., Koffi J., Achi V., Daix T., Ouattara Y., Ouedraogo M. et al. Efficacité du régime thérapeutique court de six mois chez les tuberculeux infectés par le VIH à Abidjan, Côte d'Ivoire. Bull. Soc. Pathol. Exot 1998, 91(4) : 321-314
14. Carine Ines S Guedenon. Evaluation de l'efficacité du traitement de la tuberculose à bacilloscopie positive chez les patients infectés par le VIH au CNHPP de Cotonou (Benin) à propos de 923 cas. Thèse Med, Bamako Mali, 2008, 105p.
15. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Lot F, Pinget R, David D et al. Surveillance de l'infection à VIH-sida en France, 2007. BEH thématique 2008 ; 45-46 :435-444
16. Caro-Murillo A., Castilla J., Pérez-Hoyos S., Miró J., Podzamczer D., Rubio R et al. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antiretroviral previo (CoRIS): metodo-

- logía y primeros resultados. *EnfermInfeccMicrobiol Clin*2007;25(1):23-31
17. F. Traoré A, Sako FB, Sylla D, Bangoura M, Kpamy DO, Traoré M, Doumbouya M, Sangare I. Épidémiologie de la tuberculose pulmonaire bacillifère selon le statut VIH des patients suivis dans le service des maladies infectieuses de Conakry (Guinée). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2014 ; 107 :346-349
  18. Zannou D, Kinde-Gazard D, Vigan J, Ade G, Sehonou J, Atadokpede F et al. Profil clinique et immunologique des patients infectés par le VIH dépistés à Cotonou, Bénin. *Med Mal Infect.* 2004;34(5):225-228
  19. La Tunisie et les objectifs de développement du millénaire 2002<http://www.unaids.org>
  20. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 11-20.
  21. Wood R, BekkerLG. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in South Africa: an assessment of the local evidence base. *S Afr Med J.* 2014 Mar; 104 (3):174-177.
  22. Churchyard GJ, Chaisson RE, Maartens G, GetahunH. Tuberculosis preventive therapy: an underutilised strategy to reduce individual risk of TB and contribute to TB control. *S Afr Med J.* 2014 Apr 16; 104 (5):339-43. Doin: 10.7196/samj.8290.