

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7^{ième} édition

Chapitre 10 : La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

THE  LUNG ASSOCIATION™
L'ASSOCIATION PULMONAIRE

CANADIAN  THORACIC SOCIETY
SOCIÉTÉ  CANADIENNE DE THORACOLOGIE

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens grâce au leadership, aux partenariats, à l'innovation et aux interventions en matière de santé publique.

— Agence de la santé publique du Canada

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7^{ième} édition

Également disponible en anglais sous le titre :
Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition

Pour obtenir une copie de ce rapport, veuillez envoyer votre demande à :
Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada
Courriel : ccdic-clmti@phac-aspc.gc.ca

On peut obtenir, sur demande, la présente publication en formats de substitution.

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2014

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier. Toutefois, la reproduction en multiples exemplaires de cette publication, en tout ou en partie, à des fins commerciales ou de redistribution est interdite sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5 ou copyright.droitdauteur@pwgsc.gc.ca.

PDF Cat.: HP40-18/2014F-PDF
 ISBN: 978-0-660-21721-5
 Pub.: 140228

TABLE DES MATIÈRES

La tuberculose et le virus de l'immunodéficience humaine	2
Messages/points clés	2
Diagnostic de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	2
Diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (ITL)	2
Mise en route du TAR et diagnostic de l'ITL	3
Traitement de l'ITL.....	3
Diagnostic de la TB active	5
Traitement de la TB active	6
Introduction	8
Physiopathologie	8
Diagnostic de l'infection à VIH chez les patients tuberculeux	9
Diagnostic de l'infection tuberculeuse chez les sujets infectés par le VIH	9
Prévenir le développement d'une tb active : TAR et traitement de l'infection tuberculeuse latente	11
Diagnostic de la TB active	14
Traitement de la TB	16
Mise en route du TAR	16
Interactions médicamenteuses	17
Antirétroviraux	17
Rifamycines	17
Traitement de la tb pharmacorésistante (multirésistante et ultrarésistante) en présence d'une coinfection par le VIH	19
Réactions de reconstitution immunitaire	19
Bacille de Calmette-Guérin	22
Lutte contre la transmission de la TB aux personnes infectées par le VIH : coordination des programmes	22
Références	24

CHAPITRE 10

LA TUBERCULOSE ET LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE

Stan Houston, MD, DTM&H, FRCPC
Thomas Wong, MD, MPH, FRCPC

MESSAGES/POINTS CLÉS

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE (VIH)

- Tous les patients dont la TB vient d'être diagnostiquée et dont on ignore le statut à l'égard du VIH devraient subir, après en avoir été informés, un dépistage sérologique du VIH, à moins qu'ils le refusent de façon persistante (consentement présumé au dépistage).
- Les programmes de lutte antituberculeuse devraient tirer profit des activités de recherche des contacts pour offrir aux personnes à risque le dépistage du VIH à l'initiative du dispensateur de soins.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE (ITL)

- Tout patient dont l'infection à VIH vient d'être diagnostiquée devrait être évalué en ce qui concerne les antécédents de TB active, les résultats d'anciens tests cutanés à la tuberculine (TCT) et l'exposition connue ou probable à la TB par suite d'un contact étroit avec un cas contagieux ou de l'exposition à une population dans laquelle la prévalence de la TB est élevée. Une évaluation clinique et une radiographie pulmonaire devraient être effectuées pour déceler des signes d'une TB antérieure ou active.
- Sauf lorsque le patient a des antécédents de TB active ou lorsqu'on peut déterminer avec certitude qu'un TCT ou un test de libération d'interféron gamma (TLIG) a donné un résultat positif dans le passé, il faudrait faire subir à toute personne infectée par le VIH un TCT avec 5 unités de tuberculine purifiée et le faire lire après un délai de 48 à 72 heures par un travailleur de la santé qui a de l'expérience dans la lecture des TCT.
- L'usage d'un TLIG comme test supplémentaire peut être envisagé si le TCT est négatif, particulièrement si la probabilité que le patient ait été exposé à la TB est forte.

- Une induration ≥ 5 mm au TCT devrait être considérée comme révélatrice d'une infection tuberculeuse chez les personnes infectées par le VIH.
- Le test d'anergie *n'est pas* recommandé.
- Le TCT devrait être répété chaque année chez les patients à risque nettement élevé d'exposition continue à la TB, p. ex. exposition dans un refuge pour sans-abri ou séjour dans un pays de forte endémie de TB.
- On devrait envisager de faire subir aux patients dont le TCT initial est négatif un nouveau TCT une fois qu'un traitement antirétroviral (TAR) a été institué et qu'une reconstitution du système immunitaire est signalée par une augmentation du nombre de lymphocytes CD4.
- On devrait faire subir aux patients infectés par le VIH qui obtiennent un résultat positif au TCT ou au TLIG ou qui ont des antécédents bien documentés de TCT positif un examen clinique, une radiographie pulmonaire et d'autres explorations jugées utiles d'après les résultats cliniques afin de déceler la présence d'une TB active. Même lorsque la radiographie pulmonaire est normale, il faudrait obtenir des expectorations pour une recherche de *M. tuberculosis* par frottis et culture.

MISE EN ROUTE DU TAR ET DIAGNOSTIC DE L'ITL

- La positivité au TCT ou au TLIG peut être considérée comme un facteur qui justifie la mise en route plus rapide du TAR.

TRAITEMENT DE L'ITL

Les recommandations concernant le traitement de l'ITL chez les sujets infectés par le VIH sont similaires à celles s'appliquant aux patients non infectés par le VIH et sont examinées en détail au chapitre 6. Il est important de rappeler que, chez les personnes soumises à un TAR, le risque de réactivation de l'ITL est substantiellement plus élevé et que les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte.

- Sauf dans les cas où on dispose de preuves que le traitement de l'ITL ou de la TB active a été mené à terme, on devrait vivement recommander à tous les patients infectés par le VIH qui ont présenté une réaction ≥ 5 mm au TCT ou un TLIG positif de se soumettre à un traitement de l'ITL, quel que soit leur âge et qu'ils aient déjà reçu ou non le BCG (bacille de Calmette-Guérin), après que la présence d'une TB active a été exclue.
- Les personnes infectées par le VIH qui auraient eu des contacts étroits récents avec un cas de TB contagieuse devraient recevoir un traitement contre une ITL présumée quel que soit le résultat du TCT.
- Quand un traitement de l'ITL est indiqué chez une personne infectée par le VIH, le schéma recommandé est le même que celui recommandé pour les patients non infectés par le VIH : de l'isoniazide (INH) auto-administré chaque jour pendant 9 mois.
- Vu les taux d'exposition relativement faibles, il n'est pas recommandé de prendre de l'INH pendant plus de 9 mois au Canada.

- L'administration quotidienne de rifampicine (RMP) pendant 4 mois est une solution de rechange pour les patients qui ne tolèrent pas l'INH ou dans le cas d'une résistance à l'INH chez le cas source, ou quand on juge que la probabilité d'achèvement sera très faible si le traitement n'est pas raccourci, à la condition que ce traitement soit compatible avec le schéma antirétroviral du patient.
- La prise quotidienne de RMP et d'INH est une solution de remplacement (chapitre 6), mais l'INH peut être toxique et les interactions médicamenteuses sont possibles avec la RMP.
- Le schéma *supervisé* d'une durée de 3 mois combinant la rifapentine (RPT) et l'INH pris une fois par semaine est une solution de remplacement prometteuse, mais n'est PAS recommandé actuellement pour les patients infectés par le VIH.
- L'association rifampicine (RMP)-pyrazinamide (PZA) n'est PAS recommandée dans le traitement de l'ITL, quel que soit le statut à l'égard du VIH.
- Il est recommandé de porter une attention particulière aux mesures pratiques telles que les heures d'ouverture des cliniques, l'attitude des employés, les encouragements, le soutien social, le suivi étroit et l'établissement de liens avec les services de soutien à l'observance qui pourraient être en place pour le TAR.
- Dans le cas des patients infectés par le VIH qui présentent des facteurs prédictifs d'une faible observance tels que l'absence de logement stable, la toxicomanie ou une psychose majeure, ou de ceux dont l'observance a été faible dans le passé, des mesures devraient être prises, sans compter les autres mesures de soutien, pour offrir le traitement de l'ITL sous observation directe deux fois par semaine; les schémas bihebdomadaires devraient toujours être administrés sous supervision directe.
- Les personnes infectées par le VIH qui sont candidates à un traitement préventif, mais qui ne le reçoivent pas pour une raison quelconque devraient faire l'objet d'un suivi clinique régulier. Il faudrait prendre en compte la TB lors du diagnostic différentiel, et la recherche de mycobactéries par culture d'échantillons appropriés devrait faire partie de l'exploration de toute maladie inexplicée.
- Lorsque le traitement de l'ITL est indiqué chez une femme enceinte infectée par le VIH, il devrait être mis en route dès que la TB active a été exclue et ne devrait pas être reporté après l'accouchement.

DIAGNOSTIC DE LA TB ACTIVE

- Les travailleurs de la santé qui sont appelés à dispenser des soins à des personnes infectées par le VIH devraient être à l'affût des signes de TB, en particulier s'il y a une probabilité épidémiologique accrue d'exposition récente ou passée à la TB, lorsqu'ils tentent de déterminer les causes de toute maladie inexplicée, notamment une fièvre ou une maladie pulmonaire persistantes, et ce, même en l'absence de signes caractéristiques de la TB.
- Un patient infecté par le VIH qui présente dans un échantillon respiratoire des BAAR devrait généralement être pris en charge comme un cas suspect de TB jusqu'à ce qu'on détermine que la bactérie n'est pas *M. tuberculosis*.

TRAITEMENT DE LA TB ACTIVE

Traitement de la TB

- Le traitement de la TB chez les patients infectés par le VIH devrait être dirigé par un médecin qui possède une expertise dans la prise en charge des deux maladies ou en étroite collaboration avec un médecin expert dans le traitement de l'infection à VIH.
- Le traitement antituberculeux devrait être mis en route immédiatement après le diagnostic de la TB, sans tenir compte du TAR.
- Un schéma standard comprenant une rifamycine (RMP ou rifabutine [RBT]) devrait être utilisé à moins que le bacille soit résistant aux rifamycines ou que le patient ne les tolère pas (voir le chapitre 5).
- Le programme antituberculeux devrait réussir à traiter jusqu'au bout et avec succès les patients à l'aide des mesures présentées au chapitre 5, correspondant aux besoins des patients, notamment la thérapie sous observation directe (TOD).
- Un traitement de 8 mois se composant d'INH et de RMP pendant les 8 mois et de PZA les 2 premiers mois est recommandé pour les patients infectés par le VIH qui ne se soumettent pas au TAR parce qu'ils le refusent ou pour une autre raison.
- Comme c'est le cas avec le schéma privilégié pour les patients non infectés par le VIH, les patients infectés par le VIH, en particulier ceux dont la numération des lymphocytes CD4 est $\leq 100 \times 10^6/L$, devraient prendre chaque jour les médicaments prévus pendant les 2 premiers mois (phase intensive); pendant la phase de continuation, ils devraient les prendre chaque jour (si le traitement est auto-administré) ou trois fois par semaine (si on a recours à la TOD), mais pas deux fois par semaine. Si des cavités sont présentes à la radiographie pulmonaire ou si la réponse au traitement est retardée (culture positive après 2 mois), une prolongation du traitement (de 6 à 9 mois) pourrait s'imposer (voir le chapitre 5).
- Lorsqu'un traitement antirétroviral par un inhibiteur de la protéase (IP) est jugé le plus approprié, la RMP devrait être remplacée par de la rifabutine à dose ajustée dans les schémas thérapeutiques standard. (Le remplacement devrait avoir lieu 2 semaines avant le début du TAR pour s'assurer que l'induction des enzymes hépatiques a pris fin.)
- Il est suggéré d'effectuer un dosage sérique régulier des antituberculeux (en particulier la RBT), particulièrement pour les patients souffrant de diarrhée chronique et d'infection à VIH avancée chez lesquels on soupçonne qu'une interaction médicamenteuse abaisse la concentration des antituberculeux ou dont la réponse au traitement antituberculeux est sous-optimale.

Traitement antirétroviral

- Un diagnostic de TB chez un sujet infecté par le VIH est une indication du TAR.
- Pour les patients qui ne reçoivent pas de TAR au moment où le traitement antituberculeux est amorcé, si la numération des lymphocytes CD4 est $< 50 \times 10^6/L$, le TAR devrait être entrepris dans les 2 semaines suivant le début du traitement antituberculeux; si la numération des lymphocytes CD4 est $> 50 \times 10^6/L$, le TAR devrait être entrepris dans les 8 semaines suivantes.

- Pour la plupart des patients qui sont soumis au schéma antituberculeux standard contenant de la RMP et qui ne reçoivent pas déjà de TAR, un schéma à base d'éfavirenz combiné à deux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (qui permet d'éviter le risque de neuropathie périphérique [effet additif] associé à la stavudine et au didanosine) est recommandé à moins qu'il soit contre-indiqué à cause d'une pharmacorésistance, d'inquiétudes liées au risque pendant la grossesse ou à une intolérance.
- Chez les patients qui reçoivent déjà un TAR d'association efficace au moment du diagnostic de la TB, le passage à un schéma à base d'éfavirenz peut être envisagé s'il n'est pas contre-indiqué.
- Si on a recours à un schéma à base d'IP, la RMP doit être remplacée par la RBT.
- Dans les cas exceptionnels où on ne peut utiliser ni un schéma à base d'éfavirenz ni un schéma à base d'IP, un schéma contenant quatre inhibiteurs nucléosidiques, un schéma à base de névirapine ou même un schéma à base d'inhibiteur de l'intégrase peut être envisagé.
- Chez les patients qui présentent une réponse virologique au TAR sous-optimale qui pourrait s'expliquer par une interaction avec un antituberculeux, après avoir optimisé l'observance et écarté la possibilité d'une résistance aux antiviraux, on devrait envisager un suivi des concentrations sériques des antirétroviraux.
- Après l'instauration du TAR, une « réaction paradoxale à type de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) » devrait être soupçonnée chez un patient dont la numération initiale des lymphocytes CD4 était basse et qui présente une fièvre et des signes localisés, une fois qu'on a exclu les autres causes possibles. La corticothérapie (prednisone à raison de 1 mg/kg par jour) peut être envisagée si la réaction est sévère. Ni les antituberculeux ni le TAR ne devraient être interrompus en raison d'un SIRI.
- Les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est $< 200 \times 10^6/L$ devraient recevoir un traitement préventif contre la pneumocystose conformément aux lignes directrices actuelles.
- Des suppléments de pyridoxine devraient être donnés aux patients tuberculeux infectés par le VIH qui reçoivent de l'INH.
- Le traitement contre la TB du système nerveux central (SNC) et la péricardite tuberculeuse devrait être conforme aux lignes directrices (chapitre 6) établies pour les patients non infectés par le VIH. Une fois le TAR mis en route, les patients atteints de TB du SNC devraient faire l'objet d'une surveillance très étroite pour déceler les manifestations potentiellement graves des changements neurologiques indésirables causés par le SIRI.

BCG

- Le BCG ne devrait pas être administré aux cas (de tout âge) connus ou suspects d'infection à VIH ni aux enfants dont la mère est infectée par le VIH.

Lutte contre l'infection

- Les hôpitaux, les maisons d'hébergement, les cliniques, les établissements correctionnels et les autres milieux où des personnes infectées par le VIH peuvent se retrouver en grand nombre devraient établir des politiques et mettre en place les pratiques requises pour faciliter l'identification précoce et l'isolement efficace des cas possibles de TB contagieuse et pour réduire au minimum le risque d'exposition des patients infectés par le VIH à des patients tuberculeux contagieux.
- Les programmes de lutte contre la TB et le VIH et les dispensateurs de soins devraient collaborer étroitement à la prise en charge des patients et aux activités de prévention.

INTRODUCTION

L'épidémie causée par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a des répercussions considérables sur les taux de TB et sur la lutte antituberculeuse dans les populations où les deux infections sont répandues, tant dans les pays industrialisés que dans les pays à faible revenu. Le VIH est le plus grand facteur de risque connu de la TB active chez les personnes infectées par *Mycobacterium tuberculosis* (voir le tableau 1 du chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente). La TB est responsable d'une mortalité accrue parmi les patients infectés par le VIH, en particulier ceux qui ne sont pas soumis à un traitement antirétroviral (TAR); à l'échelle mondiale, la TB est la cause de décès la plus fréquente chez les personnes infectées par le VIH¹. Au Canada, la coinfection par le VIH et le bacille tuberculeux touche de façon disproportionnée les immigrants et les réfugiés originaires de pays où la TB et l'infection à VIH sont endémiques ainsi que les peuples autochtones (voir le chapitre 1, L'épidémiologie de la tuberculose au Canada).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'effet du VIH sur l'immunité touche surtout l'immunité à médiation cellulaire, partie du système immunitaire qui joue le rôle le plus important dans la réponse de l'organisme contre *M. tuberculosis*. L'immunodéficience provoquée par l'infection à VIH diminue la capacité de l'hôte à contenir l'infection latente et à empêcher une nouvelle infection² ou une réinfection par *M. tuberculosis*. Elle modifie également la réaction d'hypersensibilité retardée qui intervient dans le test cutané à la tuberculine (TCT) de même que les caractéristiques cliniques et radiologiques de la TB, qui sont déterminées en partie par la réponse de l'hôte. Bien que la TB puisse survenir à tout moment dans l'évolution de l'infection à VIH³, le risque croît à mesure que l'immunodépression progresse et diminue chez les patients qui reçoivent un TAR efficace^{4,5}. L'interaction entre les deux infections est bidirectionnelle : le traitement de l'infection tuberculeuse diminue la réplication du VIH⁶.

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À VIH CHEZ LES PATIENTS TUBERCULEUX

La prévalence du VIH est nettement plus forte parmi les patients tuberculeux que dans la population canadienne à cause du chevauchement des groupes à risque et du puissant effet biologique du VIH sur l'activation de *M. tuberculosis*. Par conséquent, le dépistage du VIH chez les patients tuberculeux est justifié pour des motifs épidémiologiques. L'établissement du diagnostic d'infection à VIH est bénéfique pour le patient, car la prise en charge de cette infection peut débiter plus tôt, notamment le TAR, et, du point de vue de la santé publique, il contribue à réduire le risque de transmission ultérieure.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION À VIH

- **Tous les patients dont la TB vient d'être diagnostiquée et dont on ignore le statut à l'égard du VIH devraient subir, après en avoir été informés, un dépistage sérologique du VIH, à moins qu'ils le refusent de façon persistante (consentement présumé au dépistage).**

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

- **Les programmes de lutte antituberculeuse devraient tirer profit des activités de recherche des contacts pour offrir aux personnes à risque le dépistage du VIH à l'initiative du dispensateur de soins.**

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

DIAGNOSTIC DE L'INFECTION TUBERCULEUSE CHEZ LES SUJETS INFECTÉS PAR LE VIH

Chez les personnes coinfectedées par le VIH et le bacille tuberculeux, le risque annuel de TB active peut atteindre 10 pour 100 personnes-années en l'absence de TAR^{7,8}, de sorte que le diagnostic et le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL), de même que la détection précoce de la TB active, offrent des avantages sur le plan clinique et pour la santé publique.

La sensibilité du TCT décroît avec la diminution de nombre de lymphocytes CD4. Des résultats faussement négatifs au TCT peuvent devenir positifs lorsque le test est répété si une certaine reconstitution immunitaire est survenue chez le patient grâce au TAR⁹. Les tests de libération d'interféron gamma (TLIG) ne se sont pas révélés plus efficaces que le TCT chez les personnes infectées par le VIH¹⁰.

La probabilité d'une TB active dont les manifestations cliniques ou radiologiques sont atypiques est plus grande chez les patients infectés par le VIH que chez ceux qui ne le sont pas¹¹. Il y a donc lieu de déployer de grands efforts pour exclure la présence d'une TB active avant la mise en route du traitement de l'ITL. Chez les patients dont le nombre absolu de lymphocytes CD4 est $\leq 50 \times 10^6/L$, il peut être utile de procéder à une recherche de mycobactéries par hémoculture afin d'exclure une infection par le complexe *M. avium* (CMA) et d'identifier certains patients qui sont atteints d'une TB disséminée.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC DE L'ITL

- Tout patient dont l'infection à VIH vient d'être diagnostiquée devrait être évalué en ce qui concerne les antécédents de TB active, les résultats d'anciens TCT et l'exposition connue ou probable à la TB par suite d'un contact étroit avec un cas contagieux ou de l'exposition à une population dans laquelle la prévalence de la TB est élevée. Une évaluation clinique et une radiographie pulmonaire devraient être effectuées pour déceler des signes d'une TB antérieure ou active.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Sauf lorsque le patient a des antécédents de TB active ou lorsqu'on peut déterminer avec certitude qu'un TCT ou un TLIG a donné un résultat positif dans le passé, il faudrait faire subir à toute personne infectée par le VIH un TCT avec 5 unités de tuberculine purifiée et le faire lire après un délai de 48 à 72 heures par un travailleur de la santé qui a de l'expérience dans la lecture des TCT.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

- L'usage d'un TLIG comme test supplémentaire peut être envisagé si le TCT est négatif, particulièrement si la probabilité que le patient ait été exposé à la TB est forte.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- Une induration ≥ 5 mm au TCT devrait être considérée comme révélatrice d'une infection tuberculeuse chez les personnes infectées par le VIH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Le test d'anergie n'est **pas** recommandé.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Le TCT devrait être répété chaque année chez les patients à risque nettement élevé d'exposition persistante à la TB, p. ex. exposition dans un refuge pour sans-abri ou séjour dans un pays de forte endémie de TB.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- On devrait envisager de faire subir aux patients dont le TCT initial est négatif un nouveau TCT une fois qu'un TAR a été institué et qu'une reconstitution du système immunitaire est signalée par une augmentation du nombre de lymphocytes CD4.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- On devrait faire subir aux patients infectés par le VIH qui obtiennent un résultat positif au TCT ou au TLIG ou qui ont des antécédents bien documentés de TCT positif un examen clinique, une radiographie pulmonaire et d'autres explorations jugées utiles d'après les résultats cliniques afin de déceler la présence d'une TB active. Même lorsque la radiographie pulmonaire est normale, il faudrait obtenir des expectorations pour une recherche de *M. tuberculosis* par frottis et culture.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

PRÉVENIR LE DÉVELOPPEMENT D'UNE TB ACTIVE : TAR ET TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Le TAR réduit de 65 % l'incidence de la TB active chez les adultes, mais son plus grand impact se fait sentir chez les personnes dont la numération des lymphocytes CD4 est la plus basse¹²⁻¹⁴ et chez les enfants¹⁵. L'incidence de la TB active demeure toutefois plus élevée parmi les personnes infectées par le VIH que parmi celles qui ne le sont pas, et ce, même après que les numérations de lymphocytes CD4 sont redevenues normales¹³.

Le traitement de l'ITL chez les adultes infectés par le VIH dont le TCT est positif a permis de réduire le risque de TB active d'environ 32 %, mais on n'a pas réussi à clairement établir s'il diminuait la mortalité¹⁶. Certaines études semblent indiquer que la protection peut s'estomper dans les années suivant le traitement de l'ITL, peut-être par suite d'une réinfection dans une collectivité où le taux de transmission est élevé^{17,18}, mais ce phénomène pourrait être moins pertinent dans la plupart des milieux canadiens, où le risque de réexposition attendu est faible. Le traitement d'une ITL chez les patients infectés par le VIH dont le TCT était négatif ou qui étaient anergiques ne s'est pas révélé bénéfique dans plusieurs essais randomisés^{16,19}.

Les bienfaits du traitement de l'ITL par l'INH semblent s'ajouter à ceux du TAR pour ce qui est de réduire l'incidence de la TB active chez les adultes²⁰ et les enfants²¹.

RECOMMANDATION CONCERNANT LA MISE EN ROUTE DU TAR ET L'ITL

- La positivité au TCT ou au TLIG peut être considérée comme un facteur qui justifie la mise en route plus rapide du TAR.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

Les taux d'achèvement du traitement préventif complet dans les programmes canadiens varient énormément²². De nombreuses personnes infectées par le VIH qui sont candidates au traitement préventif présentent souvent au moins une des caractéristiques associées à une mauvaise observance du traitement, telles que la toxicomanie, l'alcoolisme ou l'absence de logement stable. Diverses mesures de soutien et différents incitatifs pourraient augmenter les taux d'achèvement du traitement. Le traitement préventif sous observation directe, habituellement administré deux fois par semaine, par exemple dans une clinique d'entretien à la méthadone ou par un travailleur communautaire, s'est avéré rentable et même économique dans diverses conditions^{23,24}.

Un traitement d'une durée de 6 mois s'est révélé efficace chez des patients infectés par le VIH dans au moins cinq études, mais l'expérience avec les patients non infectés par le VIH montre qu'un traitement de 9 mois est idéal (voir le chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente).

Le traitement bihebdomadaire par l'INH n'a pas été comparé au traitement préventif quotidien, mais on y a eu recours dans deux études publiées^{17,18}; vu son efficacité thérapeutique, on estime généralement qu'il est comparable au traitement préventif quotidien.

Deux études, l'une portant sur l'administration de doses quotidiennes et l'autre de doses bihebdomadaires de RMP et de PZA pendant 2 mois à des personnes infectées par le VIH, ont montré que l'efficacité était comparable à celle de l'administration d'INH pendant 6 mois^{17,25}. L'expérience subséquente avec ce schéma dans une autre étude, qui comptait des personnes non infectées par le VIH, a mis en évidence un taux élevé d'hépatotoxicité grave^{26,27}. Ce schéma n'est plus recommandé pour les personnes infectées par le VIH ni pour celles qui ne le sont pas (voir aussi le chapitre 6).

Le schéma prévoyant l'administration de RMP seule chaque jour pendant 4 mois (voir le chapitre 6) n'a pas été évalué chez les sujets infectés par le VIH. Pour les patients incapables de prendre de la RMP à cause de son interaction avec les inhibiteurs de la protéase, la RBT est recommandée et semble avoir une efficacité comparable dans le traitement de la TB *active*²⁸, bien qu'elle soit associée à des taux plus élevés de toxicité hématologique et n'ait pas été évaluée dans le traitement de l'ITL.

Sur les deux études qui ont évalué les bienfaits d'un traitement prolongé de l'ITL dans des milieux où la transmission de la TB était très forte, l'une a conclu que la prise d'INH pendant 36 mois procurait des bienfaits²⁹, mais l'autre non³⁰.

Dans une étude menée auprès de plus de 7 000 patients traités contre l'ITL, dont 2,7 % dans le groupe RPT-INH étaient infectés par le VIH³¹, un cycle de 3 mois de RPT (non offerte au Canada actuellement) et d'INH pris une fois par semaine sous observation directe était au moins équivalent à un schéma standard d'INH auto-administré pris seul une fois par jour pendant 9 mois; le risque d'hépatite était plus faible, mais on a observé des taux globaux plus élevés d'effets secondaires, dont des réactions d'allergie ou d'hypersensibilité. Les répercussions des possibles interactions avec des antirétroviraux n'ont pas été déterminées.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE

Les recommandations concernant le traitement de l'ITL chez les sujets infectés par le VIH sont similaires à celles s'appliquant aux patients non infectés par le VIH et sont examinées en détail au chapitre 6. Il est important de rappeler que, chez les personnes soumises à un TAR, le risque de réactivation de l'ITL est substantiellement plus élevé et les interactions médicamenteuses doivent être prises en compte.

- Sauf dans les cas où on dispose de preuves que le traitement de l'ITL ou de la TB active a été mené à terme, on devrait vivement recommander à tous les patients infectés par le VIH qui ont présenté une réaction ≥ 5 mm au TCT **ou** un TLIG positif de se soumettre à un traitement de l'ITL, quel que soit leur âge et qu'ils aient déjà reçu ou non le BCG (bacille de Calmette-Guérin), après que la présence d'une TB active a été exclue.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

- Les personnes infectées par le VIH qui auraient eu des contacts étroits récents avec un cas de TB contagieuse devraient recevoir un traitement contre une ITL présumée quel que soit le résultat du TCT.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- Quand un traitement de l'ITL est indiqué chez une personne infectée par le VIH, le schéma recommandé est le même que celui recommandé pour les patients non infectés par le VIH : de l'INH auto-administré chaque jour pendant 9 mois.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Vu les taux d'exposition relativement faibles, il n'est pas recommandé de prendre de l'INH pendant plus de 9 mois au Canada.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- L'administration quotidienne de RMP pendant 4 mois est une solution de rechange pour les patients qui ne tolèrent pas l'INH ou dans le cas d'une résistance à l'INH chez le cas source, ou quand on juge que la probabilité d'achèvement sera très faible si le traitement n'est pas raccourci, à la condition que ce traitement soit compatible avec le schéma antirétroviral du patient.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- La prise quotidienne de RMP et d'INH est une solution de remplacement (chapitre 6), mais l'INH peut être toxique et les interactions médicamenteuses sont possibles avec la RMP.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- Le schéma *supervisé* d'une durée de 3 mois combinant la RPT et l'INH pris une fois par semaine est une solution de remplacement prometteuse, mais n'est PAS recommandé actuellement pour les patients infectés par le VIH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE L'INFECTION TUBERCULEUSE LATENTE - *Suite*

- L'association RMP- PZA n'est PAS recommandée dans le traitement de l'ITL, quel que soit le statut à l'égard du VIH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Il est recommandé de porter une attention particulière aux mesures pratiques telles que les heures d'ouverture des cliniques, l'attitude des employés, les encouragements, le soutien social, le suivi étroit et l'établissement de liens avec les services de soutien à l'observance qui pourraient être en place pour le TAR.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- Dans le cas des patients infectés par le VIH qui présentent des facteurs prédictifs d'une faible observance tels que l'absence de logement stable, la toxicomanie ou une psychose majeure, ou de ceux dont l'observance a été faible dans le passé, des mesures devraient être prises, sans compter les autres mesures de soutien, pour offrir le traitement de l'ITL sous observation directe deux fois par semaine; les schémas bihebdomadaires devraient toujours être administrés sous supervision directe.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

- Les personnes infectées par le VIH qui sont candidates à un traitement préventif, mais qui ne le reçoivent pas pour une raison quelconque devraient faire l'objet d'un suivi clinique régulier. Il faudrait prendre en compte la TB lors du diagnostic différentiel, et la recherche de mycobactéries par culture d'échantillons appropriés devrait faire partie de l'exploration de toute maladie inexplicée.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Lorsque le traitement de l'ITL est indiqué chez une femme enceinte infectée par le VIH, il devrait être mis en route dès que la TB active a été exclue et ne devrait pas être reporté après l'accouchement.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

DIAGNOSTIC DE LA TB ACTIVE

Le tableau clinique de la TB peut varier en présence d'une infection à VIH, en particulier lorsque l'immunodépression est plus marquée. La TB extrapulmonaire est plus fréquente, les ganglions lymphatiques étant la localisation la plus courante, mais on a également observé que la tuberculose pleurale, la péricardite tuberculeuse, la méningite tuberculeuse et la tuberculose intéressant plus d'un organe sont toutes plus fréquentes chez les personnes infectées par le VIH que chez les personnes non infectées.

Les caractéristiques radiologiques de la TB peuvent être modifiées dans une proportion qui varie approximativement en fonction de l'importance du déficit immunitaire³². La prédominance au niveau du lobe supérieur et la présence de cavités sont plus rares, alors que l'adénopathie intrathoracique, les épanchements pleuraux, la maladie disséminée et une radiographie pulmonaire normale sont plus fréquents chez les personnes infectées par le VIH, en particulier celles dont l'immunodépression est plus marquée.

Le diagnostic en laboratoire de la TB peut aussi être influencé par la présence d'une infection à VIH. Le taux de positivité au frottis d'expectorations est généralement plus faible parmi les personnes atteintes de TB pulmonaire qui sont coinfectées par le VIH³³. Les granulomes caractéristiques peuvent être absents ou différents à l'examen histologique des tissus³⁴. La bactériémie à *M. tuberculosis*, qui est rare en l'absence d'une coinfection par le VIH, est beaucoup plus fréquente aux stades avancés de l'infection à VIH, de sorte que l'hémoculture peut être un instrument diagnostique utile dans ces cas³⁵. La recherche de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) dans les produits d'aspiration des ganglions lymphatiques est une méthode plus sensible chez les patients coinfectés par le VIH que chez les patients séronégatifs pour le VIH qui présentent une lymphadénite tuberculeuse³⁶. L'infection par des mycobactéries non tuberculeuses est relativement fréquente dans les cas avancés d'infection à VIH; les techniques d'amplification en chaîne par la polymérase permettent de confirmer ou d'exclure rapidement la présence de *M. tuberculosis* chez un patient présentant des BAAR dans un frottis d'expectorations ou en culture, ce qui a d'importantes répercussions sur le plan clinique et sur la santé publique.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE DIAGNOSTIC DE LA TB ACTIVE

- Les travailleurs de la santé qui sont appelés à dispenser des soins à des personnes infectées par le VIH devraient être à l'affût des signes de TB, en particulier s'il y a une probabilité épidémiologique accrue d'exposition récente ou passée à la TB, lorsqu'ils tentent de déterminer les causes de toute maladie inexplicée, notamment une fièvre ou une maladie pulmonaire persistantes, et ce, même en l'absence de signes caractéristiques de la TB.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Un patient infecté par le VIH qui présente dans un échantillon respiratoire des BAAR devrait généralement être pris en charge comme un cas suspect de TB jusqu'à ce qu'on détermine que la bactérie n'est pas *M. tuberculosis*.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)

TRAITEMENT DE LA TB

La récurrence de la TB est plus courante chez les personnes infectées par le VIH³⁷. Lorsque des techniques moléculaires ont été utilisées pour distinguer les rechutes des réinfections, dans des collectivités affichant des taux élevés de transmission persistante, les taux de rechute causée par la souche originale étaient similaires, alors que la réinfection par une nouvelle souche de *M. tuberculosis* était plus fréquente chez les sujets infectés par le VIH³⁸. La mortalité est plus forte parmi les patients tuberculeux infectés par le VIH et est corrélée avec le degré d'immunodépression³⁹. Cependant, lorsqu'un traitement antituberculeux adéquat est donné et que le TAR est amorcé rapidement, la mortalité en excès attribuable au VIH peut être grandement réduite.

Dans un certain nombre d'études, les chercheurs ont observé une baisse des concentrations sériques des antituberculeux chez les patients infectés par le VIH et l'ont attribuée à une absorption réduite^{40,41}.

Les résultats d'essais randomisés⁴² et d'une méta-analyse réalisés récemment laissent croire que les schémas contenant de la RMP administrés pendant 8 mois ou plus pourraient être associés à des taux plus élevés d'échec thérapeutique et, en particulier, de rechute chez les sujets infectés par le VIH qui ne reçoivent pas de TAR⁴³; parmi les patients tuberculeux qui recevaient un TAR, le risque de rechute était plus faible et les bienfaits d'un traitement de plus de 6 mois étaient moins évidents⁴⁴.

Plusieurs chercheurs ont noté que la prolongation de la thérapie par l'INH (« traitement préventif secondaire ») à la fin du traitement type de la TB était associée à des taux plus faibles de rechute de la TB chez les patients infectés par le VIH, mais ce résultat peut être imputable à la prévention des réinfections dans les milieux où les taux de transmission sont élevés^{45,46}.

Des échecs thérapeutiques dans des cas de monorésistance acquise à la RMP ont été observés pendant le traitement antituberculeux chez des patients infectés par le VIH qui recevaient un schéma à base d'INH et de RPT une fois par semaine ou à base de RMP deux fois par semaine, échecs associés à de faibles concentrations sériques d'INH. Le phénomène s'observe surtout chez les patients dont la numération des lymphocytes CD4 est $< 100 \times 10^6/L$ et chez ceux traités deux fois par semaine contre la TB active pendant la phase intensive⁴⁷⁻⁵¹.

MISE EN ROUTE DU TAR

Chez le patient infecté par le VIH qui souffre d'une TB active, l'instauration d'un traitement efficace contre la TB est la grande priorité. Si les deux traitements étaient instaurés en même temps, le chevauchement des effets secondaires des médicaments, le grand nombre de comprimés à prendre, les interactions médicamenteuses et le SIRI pourraient constituer des obstacles inacceptables à la réussite du traitement antituberculeux. Par contre, un retard indu dans la mise en route d'un TAR efficace entraîne un risque important de décès lié au VIH chez les patients dont l'immunodépression est avancée.

Trois essais comparatifs randomisés récents ont révélé que l'instauration précoce du TAR, 2 à 4 semaines après le début du traitement antituberculeux, réduisait la mortalité par les maladies définissant le sida ou l'incidence de telles maladies⁵²⁻⁵⁴. Dans deux des trois études, cet effet se limitait aux patients dont la numération des lymphocytes CD4 était $< 50 \times 10^6/L$. Lorsqu'on n'amorçait le TAR que 8 semaines après le début du traitement antituberculeux chez les patients dont la numération des lymphocytes CD4 était plus élevée, on observait une baisse du risque de SIRI sans que le risque d'évolution de l'infection à VIH ni de décès ne soit augmenté.

Les avantages de la mise en route précoce du TAR sont moins évidents dans le cas de la méningite tuberculeuse⁵⁵, peut-être à cause des risques particuliers liés au SIRI dans l'espace clos du crâne.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses entre les antirétroviraux et les antituberculeux peuvent être complexes et parfois bidirectionnelles. L'expérience s'accumule et les recommandations continuent d'évoluer, même avec les vieux agents tels que l'éfavirenz, mais particulièrement avec les médicaments plus récents. On peut obtenir de l'information à jour sur plusieurs sites Web mis à jour régulièrement :

- HIV Insite (San Francisco, CA) : <http://HIVinsite.ucsf.edu/insite?page=ar-00-02>
- Liverpool (R.-U.) : <http://www.HIV-druginteractions.org/>
- Toronto General Hospital : http://www.HIVclinic.ca/main/drugs_interact.html

ANTIRÉTROVIRAUX

Les médicaments antirétroviraux, en particulier ceux de la classe des inhibiteurs de la protéase (IP), mais aussi de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), ont des interactions importantes et parfois bidirectionnelles avec les antituberculeux de la famille des rifamycines. On n'a pas encore découvert d'interactions cliniquement importantes entre les antituberculeux et un des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (zidovudine, didanosine, stavudine, lamivudine, abacavir, emtricitabine et ténofovir). Bien que l'expérience clinique soit limitée, on sait que les inhibiteurs de l'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 interagissent aussi avec la RMP.

RIFAMYCINES

Les rifamycines, qui sont essentielles au succès du traitement de courte durée de la TB, sont les seuls antituberculeux à avoir des interactions cliniques importantes avec les antirétroviraux. On a observé des interactions plus faibles dans le cas de la RBT que dans celui de la RPT, laquelle interagit moins que la RMP.

Interactions spécifiques avec des rifamycines

La vaste expérience acquise a montré que l'éfavirenz (un INNTI) à la dose standard de 600 mg/jour demeure efficace lorsqu'il est employé avec la RMP (en particulier dans les populations dont la masse corporelle est relativement faible), malgré une réduction variable des concentrations sériques de l'éfavirenz⁵⁶. Par suite d'études cinétiques, la Food and Drug Administration des États-Unis a recommandé en 2012 de porter la dose à 800 mg chez les personnes de 50 kg ou plus.

Aucun schéma contenant un IP ne s'est révélé sûr et efficace en association avec la RMP. La RBT peut remplacer la RMP dans le traitement antituberculeux pour permettre l'usage d'IP²⁸, mais elle est associée à des taux plus élevés de toxicité hématologique. Les concentrations de RBT augmentent à divers degrés avec un traitement concomitant par différents IP. La RBT, avec une réduction de dose adéquate, peut être utilisée en concomitance avec la plupart des IP potentialisés par le ritonavir. Les concentrations de RBT peuvent varier lorsque celle-ci est donnée avec le lopinavir/ritonavir, et des doses de RBT plus fortes que les doses standard recommandées peuvent être requises pour atteindre des concentrations sériques efficaces^{57,58}.

La RMP réduit les concentrations sériques de névirapine dans une plus grande mesure que les concentrations d'éfavirenz^{59,60}. Les données au sujet de la suppression virologique avec les schémas à base de névirapine en association avec la RMP sont contradictoires⁶¹. La névirapine donnée une fois par jour s'est révélée inférieure à l'éfavirenz lorsqu'elle était administrée avec la RMP⁶². Il n'existe pas de données publiées concernant l'association névirapine-RBT.

Le traitement associant quatre inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (zidovudine, lamivudine, abacavir [combiné avec Trizivir] et ténofovir) s'est révélé comparable aux schémas standard de TAR dans les quelques études menées sur ces deux modalités thérapeutiques et ne devrait pas entraîner d'interactions médicamenteuses importantes⁶³.

Bien que l'expérience clinique avec la classe plus récente des inhibiteurs de l'intégrase, tel le raltegravir^{64,65}, demeure limitée, des ajustements de dose sont recommandés lorsque ces agents sont donnés avec la RMP, mais pas avec la RBT. Le métabolisme du maraviroc, un antagoniste du récepteur CCR5, est aussi induit par la RMP, et une augmentation des doses de maraviroc est également recommandée. Le fabricant déconseille actuellement l'usage concomitant de l'étravirine et de la RMP, mais l'usage de RBT peut être envisagé malgré les légères baisses des concentrations des deux médicaments. Les recommandations concernant ces nouveaux agents seront probablement modifiées.

Vu la possibilité d'une absorption réduite des médicaments, les interactions médicamenteuses complexes et difficiles à prédire qui pourraient survenir et les conséquences sérieuses (échec thérapeutique, résistance aux médicaments) d'un traitement inadéquat de la TB active ou de l'infection à VIH, le suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations des antituberculeux⁶⁶ (voir le chapitre 5, Le traitement de la tuberculose active) et des antirétroviraux joue un rôle de plus en plus important dans la prise en charge de la TB chez les personnes infectées par le VIH, en particulier lorsqu'on utilise un schéma qui n'est pas à base d'éfavirenz, lorsque la réponse au traitement est moins bonne que prévu ou lorsque les traitements choisis pour un patient donné ont été moins étudiés⁶⁷.

TRAITEMENT DE LA TB PHARMACORÉSISTANTE (MULTIRÉSISTANTE ET ULTRARÉSISTANTE) EN PRÉSENCE D'UNE COINFECTION PAR LE VIH

(Voir le chapitre 8, La tuberculose pharmacorésistante)

Globalement, le VIH n'est pas clairement lié à un risque accru de TB multirésistante (TB-MR), mais peut être associé à des éclosions de TB-MR à transmission nosocomiale⁶⁸. Les premières expériences avec la TB-MR et le VIH, puis avec la TB ultrarésistante (TB-UR) et le VIH, ont mis en lumière une très forte mortalité⁶⁹. Le diagnostic précoce de la pharmacorésistance et la mise en route rapide du TAR semblent contribuer à de meilleurs résultats^{70,71}. Il existe peu de données sur les interactions entre les antituberculeux mineurs et les antirétroviraux⁷².

RÉACTIONS DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (SIRI) peut survenir pendant le traitement antituberculeux, après la mise en route du TAR (réactions paradoxales) ou après la mise en route du TAR chez les patients atteints d'une TB non reconnue (TB « démasquée » [*unmasking*])⁷³. La fréquence signalée du SIRI paradoxal varie de 8 % à 43 %⁷⁴. Il peut se manifester par une fièvre et une progression clinique et radiologique de la maladie aux sièges touchés (p. ex. hypertrophie des ganglions lymphatiques, aggravation des infiltrats pulmonaires ou exacerbation des changements inflammatoires dans d'autres localisations)⁷⁵⁻⁷⁷. Presque tous les patients touchés ont une numération initiale basse des lymphocytes CD4, habituellement entre 50 et 100 x 10⁶/L⁷⁵⁻⁸⁰. Les réactions se manifestent de 2 à 40 jours après la mise en route du TAR^{77,79}. Elles peuvent se produire même lorsque le TAR est amorcé plus de 2 mois après le début du traitement antituberculeux, mais le risque peut être plus élevé lorsque le TAR est entrepris plus tôt. Il est souvent difficile de diagnostiquer ces réactions, et il faut exclure les autres causes possibles des signes cliniques observés, y compris l'échec thérapeutique causé par une pharmacorésistance⁸¹ ou la présence d'une autre infection opportuniste. Une définition normalisée du SIRI a été proposée⁸². La mortalité attribuable au SIRI semble rare, sauf s'il y a une atteinte neurologique. Si la réaction est assez grave pour justifier un traitement, on peut recourir à un corticostéroïde tel que la prednisone à des doses d'environ 1 mg/kg de poids corporel, ce traitement s'étant révélé efficace dans un essai randomisé⁸³. Dans presque tous les cas, les patients peuvent être pris en charge avec succès sans interruption du TAR ni du traitement antituberculeux.

Même si la corticothérapie adjuvante a été moins étudiée chez les personnes infectées par le VIH, les données existantes laissent croire qu'elle procure des bienfaits dans les cas de méningite ou de péricardite tuberculeuse⁸⁴⁻⁸⁶.

Les personnes infectées par le VIH courent un risque accru de neuropathie attribuable au VIH ou à des agents antirétroviraux précis et peuvent être plus susceptibles à la neuropathie associée à l'INH.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE LA TB ACTIVE

Traitement de la TB

- Le traitement de la TB chez les patients infectés par le VIH devrait être dirigé par un médecin qui possède une expertise dans la prise en charge des deux maladies ou en étroite collaboration avec un médecin expert dans le traitement de l'infection à VIH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)
- Le traitement antituberculeux devrait être mis en route immédiatement après le diagnostic de la TB, sans tenir compte du TAR.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Un schéma standard comprenant une rifamycine (RMP ou RBT) devrait être utilisé à moins que le bacille soit **résistant** aux rifamycines ou que le patient ne les tolère pas (voir le chapitre 5).

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Le programme antituberculeux devrait réussir à traiter jusqu'au bout et avec succès les patients à l'aide des mesures présentées au chapitre 5, correspondant aux besoins des patients, notamment la thérapie sous observation directe (TOD).

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Un traitement de 8 mois se composant d'INH et de RMP pendant les 8 mois et de PZA les 2 premiers mois est recommandé pour les patients infectés par le VIH qui ne se soumettent pas au TAR parce qu'ils le refusent ou pour une autre raison.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)
- Comme c'est le cas avec le schéma privilégié pour les patients non infectés par le VIH, les patients infectés par le VIH, en particulier ceux dont la numération des lymphocytes CD4 est $\leq 100 \times 10^6/L$, devraient prendre chaque jour les médicaments prévus pendant les 2 premiers mois (phase intensive); pendant la phase de continuation, ils devraient les prendre chaque jour (si le traitement est auto-administré) ou trois fois par semaine (si on a recours à la TOD), mais pas deux fois par semaine.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)
- Si des cavités sont présentes à la radiographie pulmonaire ou si la réponse au traitement est retardée (culture positive après 2 mois), une prolongation du traitement (de 6 à 9 mois) pourrait s'imposer (voir le chapitre 5).
- Lorsqu'un traitement antirétroviral par un inhibiteur de la protéase (IP) est jugé le plus approprié, la RMP devrait être remplacée par de la RBT à dose ajustée dans les schémas thérapeutiques standard.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

(Le remplacement devrait avoir lieu 2 semaines avant le début du TAR pour s'assurer que l'induction des enzymes hépatiques a pris fin.)
- Il est suggéré d'effectuer un dosage sérique régulier des antituberculeux, en particulier la RBT, particulièrement pour les patients souffrant de diarrhée chronique et d'infection à VIH avancée chez lesquels on soupçonne qu'une interaction médicamenteuse abaisse la concentration des antituberculeux ou dont la réponse au traitement antituberculeux est sous-optimale.

(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DE LA TB ACTIVE – SUITE**Traitement antirétroviral**

- Un diagnostic de TB chez un sujet infecté par le VIH est une indication du TAR.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)
- Pour les patients qui ne reçoivent pas de TAR au moment où le traitement antituberculeux est amorcé, si la numération des lymphocytes CD4 est $< 50 \times 10^6/L$, le TAR devrait être entrepris dans les 2 semaines suivant le début du traitement antituberculeux; si la numération des lymphocytes CD4 est $> 50 \times 10^6/L$, le TAR devrait être entrepris dans les 8 semaines suivantes.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Pour la plupart des patients qui sont soumis au schéma antituberculeux standard contenant de la RMP et qui ne reçoivent pas déjà de TAR, un schéma à base d'éfavirenz combiné à deux analogues nucléosidiques ou nucléotidiques (qui permet d'éviter le risque de neuropathie périphérique [effet additif] associé à la stavudine et au didanosine) est recommandé à moins qu'il soit contre-indiqué à cause d'une pharmacorésistance, d'inquiétudes liées au risque pendant la grossesse ou à une intolérance.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Chez les patients qui reçoivent déjà un TAR d'association efficace au moment du diagnostic de la TB, le passage à un schéma à base d'éfavirenz peut être envisagé s'il n'est pas contre-indiqué.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
- Si on a recours à un schéma à base d'IP, la RMP doit être remplacée par la RBT.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Dans les cas exceptionnels où on ne peut utiliser ni un schéma à base d'éfavirenz ni un schéma à base d'IP, un schéma contenant quatre inhibiteurs nucléosidiques, un schéma à base de névirapine ou même un schéma à base d'inhibiteur de l'intégrase peut être envisagé.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
- Chez les patients qui présentent une réponse virologique au TAR sous-optimale qui pourrait s'expliquer par une interaction avec un antituberculeux, après avoir optimisé l'observance et écarté la possibilité d'une résistance aux antiviraux, on devrait envisager un suivi des concentrations sériques des antirétroviraux.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
- Après l'instauration du TAR, une « réaction paradoxale de type SIRI » devrait être soupçonnée chez un patient dont la numération initiale des lymphocytes CD4 était basse et qui présente une fièvre et des signes localisés, une fois qu'on a exclu les autres causes possibles. La corticothérapie (prednisone à raison de 1 mg/kg par jour) peut être envisagée si la réaction est sévère. Ni les antituberculeux ni le TAR ne devraient être interrompus en raison d'un SIRI.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de qualité modérée)
- Les patients dont le nombre de lymphocytes CD4 est $< 200 \times 10^6/L$ devraient recevoir un traitement préventif contre la pneumocystose conformément aux lignes directrices actuelles.
(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)
- Des suppléments de pyridoxine devraient être donnés aux patients tuberculeux infectés par le VIH qui reçoivent de l'INH.
(Recommandation conditionnelle, reposant sur des preuves de faible qualité)
- Le traitement contre la TB du système nerveux central (SNC) et la péricardite tuberculeuse devrait être conforme aux lignes directrices (chapitre 6) établies pour les patients non infectés par le VIH. Une fois le TAR mis en route, les patients atteints de TB du SNC devraient faire l'objet d'une surveillance très étroite pour déceler les manifestations potentiellement graves des changements neurologiques indésirables causés par le SIRI.

Tableau 1. Résumé des schémas antituberculeux et antirétroviraux compatibles

(voir le texte et les recommandations concernant le suivi des concentrations sériques des médicaments)

	Schéma antituberculeux	Schéma antirétroviral
Première intention	INH/RMP/PZA/EMB chaque jour pendant 2 mois suivi de INH/RMP <i>chaque jour ou 3 fois/semaine pendant 4 mois</i>	Éfavirenz 600 mg* et deux analogues nucléosidiques/nucléotidiques (pas de stavudine ni de didanosine) <i>*Envisager l'éfavirenz 800 mg si le poids >50 kg ou si la réponse virologique est sous-optimale</i>
Schémas de remplacement	INH/PZA/EMB chaque jour pendant 2 mois avec RBT 150 mg q 2 jours suivi de INH/PZA*EMB <i>chaque jour ou 3 fois/semaine pendant 6 mois avec RBT 150 mg q 2 jours</i>	Inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir et deux analogues nucléosidiques/nucléotidiques

INH = isoniazide, RMP = rifampicine, PZA = pyrazinamide, EMB = éthambutol, RBT = rifabutine

BACILLE DE CALMETTE-GUÉRIN

La vaccination par le BCG est associée à un risque substantiel de TB disséminée⁸⁷, et son efficacité semble nettement réduite chez les nourrissons infectés par le VIH⁸⁸.

RECOMMANDATION CONCERNANT LE BCG

- Le BCG ne devrait pas être administré aux cas (de tout âge) connus ou suspects d'infection à VIH ni aux enfants dont la mère est infectée par le VIH.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité élevée)

LUTTE CONTRE LA TRANSMISSION DE LA TB AUX PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH : COORDINATION DES PROGRAMMES

Des éclosions de TB, y compris de TB-MR, chez des patients et des travailleurs de la santé infectés par le VIH ont été observées dans des hôpitaux et des cliniques qui dispensent des soins à des patients infectés par le VIH⁶⁹ et dans des établissements correctionnels.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA LUTTE CONTRE L'INFECTION

- Les hôpitaux, les maisons d'hébergement, les cliniques, les établissements correctionnels et les autres milieux où des personnes infectées par le VIH peuvent se retrouver en grand nombre devraient établir des politiques et mettre en place les pratiques requises pour faciliter l'identification précoce et l'isolement efficace des cas possibles de TB contagieuse et pour réduire au minimum le risque d'exposition des patients infectés par le VIH à des patients tuberculeux contagieux.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

- Les programmes de lutte contre la TB et le VIH et les dispensateurs de soins devraient collaborer étroitement à la prise en charge des patients et aux activités de prévention.

(Recommandation forte, reposant sur des preuves de qualité modérée)

■ ■ ■

RÉFÉRENCES

1. Straetemans M, Bierrenbach AL, Nagelkerke N, Glaziou P, van der Werf MJ. The effect of tuberculosis on mortality in HIV positive people: a meta-analysis. *PLoS One* 2010;5(12):e15241.
2. Houben RM, Crampin AC, Ndhlovu R, et al. Human immunodeficiency virus associated tuberculosis more often due to recent infection than reactivation of latent infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(1):24-31.
3. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis* 2005;191(2):150-8.
4. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9323):2059-64.
5. Zachariah R, Bemelmans M, Akesson A, et al. Reduced tuberculosis case notification associated with scaling up antiretroviral treatment in rural Malawi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(7):933-7.
6. Modjarrad K, Vermund SH. Effect of treating co-infections on HIV-1 viral load: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10(7):455-63.
7. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WD, Jr. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet* 1993;342(8866):268-72.
8. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320(9):545-50.
9. Girardi E, Palmieri F, Zaccarelli M, et al. High incidence of tuberculin skin test conversion among HIV-infected individuals who have a favourable immunological response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16(14):1976-79.
10. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;56(3):230-38.
11. Oni T, Burke R, Tsekela R, et al. High prevalence of subclinical tuberculosis in HIV-1-infected persons without advanced immunodeficiency: implications for TB screening. *Thorax* 2011;66(8):669-73.
12. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9(7):e1001270.
13. Gupta A, Wood R, Kaplan R, Bekker LG, Lawn SD. Tuberculosis incidence rates during 8 years of follow-up of an antiretroviral treatment cohort in South Africa: comparison with rates in the community. *PLoS One* 2012;7(3):e34156.
14. Lawn SD, Kranzer K, Wood R. Antiretroviral therapy for control of the HIV-associated tuberculosis epidemic in resource-limited settings. *Clin Chest Med* 2009;30(4):685-99, viii.

15. Martinson NA, Moultrie H, van Niekerk R, et al. HAART and risk of tuberculosis in HIV-infected South African children: a multi-site retrospective cohort. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(7):862-67.
16. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000171.
17. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351(9105):786-92.
18. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P, et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS* 1998;12(18):2447-57.
19. Gordin FM, Matts JP, Miller C, et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med* 1997;337(5):315-20.
20. Golub JE, Pronyk P, Mohapi L, et al. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort. *AIDS* 2009;23(5):631-36.
21. Frigati LJ, Kranzer K, Cotton MF, Schaaf HS, Lombard CJ, Zar HJ. The impact of isoniazid preventive therapy and antiretroviral therapy on tuberculosis in children infected with HIV in a high tuberculosis incidence setting. *Thorax* 2011;66(6):496-501.
22. Horsburgh CR, Jr, Goldberg S, Bethel J, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010;137(2):401-9.
23. Gourevitch MN, Alcabes P, Wasserman WC, Arno PS. Cost-effectiveness of directly observed chemoprophylaxis of tuberculosis among drug users at high risk for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(7):531-40.
24. Rose DN. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV-infected persons. A decision and cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1998;129(10):779-86.
25. Gordin F, Chaisson RE, Matts JP, et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group. *JAMA* 2000;283(11):1445-50.
26. van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39(4):488-96.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection – United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52(31):735-9.
28. Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005159.
29. Samandari T, Agizew TB, Nyirenda S, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377(9777):1588-98.

30. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365(1):11-20.
31. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23):2155-66.
32. Post FA, Wood R, Pillay GP. Pulmonary tuberculosis in HIV infection: radiographic appearance is related to CD4+ T-lymphocyte count. *Tuber Lung Dis* 1995;76(6):518-21.
33. Aderaye G, Bruchfeld J, Assefa G, et al. The relationship between disease pattern and disease burden by chest radiography, *M. tuberculosis* load, and HIV status in patients with pulmonary tuberculosis in Addis Ababa. *Infection* 2004;32(6):333-38.
34. Di Perri G, Cazzadori A, Vento S, et al. Comparative histopathological study of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and non-infected patients. *Tuber Lung Dis* 1996;77(3):244-49.
35. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, Reller LB. Fatal *Mycobacterium tuberculosis* bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. *Clin Infect Dis* 1998;26(2):290-6.
36. Pithie AD, Chicksen B. Fine-needle extrathoracic lymph-node aspiration in HIV-associated sputum-negative tuberculosis. *Lancet* 1992;340(8834-8835):1504-5.
37. Panjabi R, Comstock GW, Golub JE. La tuberculose récurrente et ses facteurs de risque : même les patients traités correctement encourent un risque élevé. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(8):828-37.
38. Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR, Shearer S, Kambashi B, Godfrey-Faussett P. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet* 2001;358(9294):1687-93.
39. Haar CH, Cobelens FG, Kalisvaart NA, van Gerven PJ, van der Have JJ. HIV-related mortality among tuberculosis patients in The Netherlands, 1993-2001. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11(9):1038-41.
40. Tappero JW, Bradford WZ, Agerton TB, et al. Serum concentrations of antimycobacterial drugs in patients with pulmonary tuberculosis in Botswana. *Clin Infect Dis* 2005;41(4):461-9.
41. Chideya S, Winston CA, Peloquin CA, et al. Isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide pharmacokinetics and treatment outcomes among a predominantly HIV-infected cohort of adults with tuberculosis from Botswana. *Clin Infect Dis* 2009;48(12):1685-94.
42. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month intermittent treatment regimen in HIV-infected patients with tuberculosis: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7):743-51.
43. Khan FA, Minion J, Pai M, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;50(9):1288-99.
44. Ahmad Khan F, Minion J, Al-Motairi A, Benedetti A, Harries AD, Menzies D. An updated systematic review and meta-analysis on the treatment of active tuberculosis in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1154-63.
45. Churchyard GJ, Fielding K, Charalambous S, et al. Efficacy of secondary isoniazid preventive therapy among HIV-infected Southern Africans: time to change policy? *AIDS* 2003;17(14):2063-70.

46. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Jr, Pape JW. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet* 2000;356(9240):1470-74.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51(10):214-5.
48. Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifamycin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifamycin use. *Clin Infect Dis* 2004;38(5):731-36.
49. Burman W, Benator D, Vernon A, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):350-6.
50. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, et al. Effect of duration and intermittency of rifampin on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6(9):e1000146.
51. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium. *Lancet* 1999;353(9167):1843-47.
52. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 2011;365(16):1492-501.
53. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1471-81.
54. Havlir DV, Kendall MA, Ive P, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med* 2011;365(16):1482-91.
55. Torok ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52(11):1374-83.
56. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *AIDS* 2006;20(1):131-32.
57. Babalik A, Babalik A, Mannix S, Francis D, Menzies D. Therapeutic drug monitoring in the treatment of active tuberculosis. *Can Respir J* 2011;18(4):225-29.
58. Boulanger C, Hollender E, Farrell K, et al. Pharmacokinetic evaluation of rifabutin in combination with lopinavir-ritonavir in patients with HIV infection and active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009;49(9):1305-11.
59. Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(9):681-90.
60. Ribera E, Pou L, Lopez RM, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28(5):450-53.
61. Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300(5):530-39.

62. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Venkatesan P, et al. Efficacy and safety of once-daily nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-associated tuberculosis: a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2011;53(7):716-24.
63. Moyle G, Higgs C, Teague A, et al. An open-label, randomized comparative pilot study of a single-class quadruple therapy regimen versus a 2-class triple therapy regimen for individuals initiating antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006;11(1):73-8.
64. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53(7):2852-56.
65. Mena A, Vazquez P, Castro A, Lopez S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(4):951-52.
66. Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis. *Drugs* 2002;62(15):2169-83.
67. Ahmed R, Cooper R, Foisy M, Der E, Kunimoto D. Factors associated with reduced antituberculous serum drug concentrations in patients with HIV-TB coinfection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012;11(5):273-76.
68. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One* 2009;4(5):e5561.
69. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006;368(9547):1575-80.
70. Brust JC, Lygizos M, Chaiyachati K, et al. Culture conversion among HIV co-infected multidrug-resistant tuberculosis patients in Tugela Ferry, South Africa. *PLoS One* 2011;6(1):e15841.
71. Kvasnovsky CL, Cegielski JP, Erasmus R, Siwisa NO, Thomas K, der Walt ML. Extensively drug-resistant TB in Eastern Cape, South Africa: high mortality in HIV-negative and HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(2):146-52.
72. Coyne KM, Pozniak AL, Lamorde M, Boffito M. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. *AIDS* 2009;23(4):437-46.
73. Manabe YC, Breen R, Perti T, Girardi E, Sterling TR. Unmasked tuberculosis and tuberculosis immune reconstitution inflammatory disease: a disease spectrum after initiation of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199(3):437-44.
74. Leone S, Nicastrì E, Giglio S, Narciso P, Ippolito G, Acone N. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2010;14(4):e283-91.
75. Olalla J, Pulido F, Rubio R, et al. Paradoxical responses in a cohort of HIV-1-infected patients with mycobacterial disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(1):71-5.
76. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2002;162(1):97-9.
77. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.

78. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005;5(6):361-73.
79. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(1):157-61.
80. Michailidis C, Pozniak AL, Mandalia S, Basnayake S, Nelson MR, Gazzard BG. Clinical characteristics of IRIS syndrome in patients with HIV and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005;10(3):417-22.
81. Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48(5):667-76.
82. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis* 2008;8(8):516-23.
83. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS* 2010;24(15):2381-90.
84. Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, Siziya S, Robertson V, Malin A. Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 2000;84(2):183-8.
85. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351(17):1741-51.
86. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002244.
87. Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ* 2009;87(7):505-11.
88. Mansoor N, Scriba TJ, de Kock M, et al. HIV-1 infection in infants severely impairs the immune response induced by Bacille Calmette-Guerin vaccine. *J Infect Dis* 2009;199(7):982-90.