

**Questions
prioritaires de
recherche sur
la co-infection
tuberculose/VIH
dans les pays
prévalents pour le
VIH et disposant
de ressources
limitées**



**Organisation
mondiale de la Santé**

TB/HIV Working Group

Stop TB Partnership

**Questions
prioritaires de
recherche sur
la co-infection
tuberculose/VIH
dans les pays
prévalents pour le
VIH et disposant
de ressources
limitées**



**Organisation
mondiale de la Santé**

TB/HIV Working Group

Stop  Partnership

Catalogage à la source : Bibliothèque de l'OMS

Questions prioritaires de recherche sur la co-infection tuberculose/VIH dans les pays prévalents pour le VIH et disposant de ressources limitées.

WHO/HTM/TB/2010.8

WHO/HTM/HIV/2010.10

1. Infection à VIH. 2. Syndrome d'immunodéficience acquise - prévention et contrôle. 3. Infections opportunistes liées SIDA - prévention et contrôle. 4. Tuberculose pulmonaire - prévention et contrôle. 5. Recherche. 6. Pays en développement. I. Organisation mondiale de la Santé.

ISBN 978 92 4 250030 1 (Classification NLM : WC 503.5)

© Organisation mondiale de la Santé 2010

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Editions de l'OMS, à l'adresse ci dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les précautions raisonnables pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Conception: Creative Lynx, Genève, Suisse.

Imprimé en France.

REMERCIEMENTS

Le présent document a été rédigé par Delphine Sculier, avec la participation de Haileyesus Getahun, Reuben Granich, Christian Lienhardt et Matteo Zignol, pour le groupe de rédaction des Départements Halte à la tuberculose et VIH/sida de l'Organisation Mondiale de la Santé.

De précieuses contributions ont été apportées par un groupe consultatif et un comité de pairs, composés des personnes suivantes :

Groupe consultatif : Jintanat Anaworanich (The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, Thaïlande), Yibeltal Assefa (National HIV/AIDS Prevention and Control Office, Éthiopie), Richard Chaisson (Johns Hopkins University Center for Tuberculosis Research, États-Unis d'Amérique [USA]), Jeremiah Chakaya (Kenya Medical Research Institute, Kenya), Mark Cotton (Stellenbosch University, Afrique du Sud), Peter Godfrey-Faussett (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni), Christy Hanson (United States Agency for International Development [USAID], États-Unis d'Amérique), Anthony Harries (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Royaume-Uni), Mark Harrington (Treatment Action Group, États-Unis d'Amérique), Diane Havlir (University of California San Francisco, États-Unis d'Amérique), Salman Keshavjee (Harvard Medical School, États-Unis d'Amérique), Michael Kimerling (Gates Foundation, États-Unis d'Amérique), Steve Lawn (University of Cape Town, Afrique du Sud), Mauro Schechter (Universidade Federal Rio de Janeiro, Brésil).

Comité d'examen par les pairs : Getachew Aderaye (Addis Ababa University, Éthiopie), Connie Benson (University of California, San Diego, États-Unis d'Amérique), Amy Bloom (USAID, États-Unis d'Amérique), Maryline Bonnet (Médecins sans Frontières, Suisse), Frank Cobelens (University of Amsterdam, Pays-Bas), David Cohn (University of Colorado Health Sciences Center, États-Unis d'Amérique), Bob Colebunders (Institut de Médecine tropicale, Belgique), Liz Corbett (London School of Hygiene and Tropical Medicine, Malawi), Rod Escombe (Imperial College, Londres, Royaume-Uni), Jerry Friedland (Yale University, États-Unis d'Amérique), Elvin Geng (University of California San Francisco, États-Unis d'Amérique), Robert Gie (Stellenbosch University, Afrique du Sud), Philippe Glaziou (Département Halte à la tuberculose, OMS), Eric Goemare (Médecins sans Frontières, Afrique du Sud), Fred M. Gordin (Washington University, États-Unis d'Amérique), Ernesto Jaramillo (Département

Halte à la tuberculose, OMS), Garry Maartens (University of Cape Town, Afrique du Sud), Dermot Maher (Medical Research Council, Ouganda), Bess Miller (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis d'Amérique), Veronica Miller (Washington University, États-Unis d'Amérique), Alwyn Mwinga (Center for Disease Control and Prevention, Zambie), Lisa Nelson (Center for Disease Control and Prevention, Mozambique), Andrew Nunn (Medical Research Council, Royaume-Uni), Paul Nunn (Département Halte à la tuberculose, OMS), Philip Onyebujoh (Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS), Mario Raviglione (Département Halte à la tuberculose, OMS), Alasdair Reid (Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida, Suisse), Renee Ridzon (Gates Foundation, États-Unis d'Amérique), Giorgio Roscigno (Foundation for Innovative New Diagnostics, Suisse), Fabio Scano (OMS, Chine), Boniswa Seti (AIDS Rights and Alliance for Southern Africa, Afrique du Sud), Christine Sizemore (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, États-Unis d'Amérique), Soumya Swaminathan (Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, OMS), Robert Terry (Département Politique et coopération en matière de recherche, OMS), Annelies van Rie (University of North Carolina, États-Unis d'Amérique), Jay Varma (Center for Disease Control and Prevention, Chine), Robin Wood (University of Cape Town, Afrique du Sud), Rony Zachariah (Médecins sans Frontières, Belgique).

Coordination : Haileyesus Getahun et Delphine Sculier (Département Halte à la tuberculose, OMS).

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	iii
ABRÉVIATIONS	vi
RÉSUMÉ	1
INTRODUCTION	3
Justification	3
Finalité	3
Public cible	4
Préparation du document	4
Établissement des priorités de recherche	4
CHAPITRE 1 : PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE	5
1.1 Traitement préventif de la tuberculose	5
1.2 Lutte contre l'infection tuberculeuse	6
1.3 Thérapie antirétrovirale	7
1.4 Vaccins antituberculeux	8
1.5 Tests de sécrétion d'interféron gamma	8
1.6 Questions prioritaires de recherche dans le domaine de la prévention de la tuberculose	10
CHAPITRE 2: RECHERCHE INTENSIFIÉE DES CAS DE TUBERCULOSE	11
2.1 Dépistage clinique et algorithmes de diagnostic	11
2.2 Outils de diagnostic de la tuberculose	12
2.2.1 Microscopie	12
2.2.2 Méthodes basées sur la culture	12
2.2.3 Technique d'amplification génique	13
2.2.4 Autres méthodes de diagnostic et tests utilisables sur le lieu des soins ("point of care")	13
2.3 Questions prioritaires de recherche dans le domaine de la recherche	14
CHAPITRE 3: TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH	15
3.1 Associations thérapeutiques de médicaments antirétroviraux et antituberculeux	15
3.1.1 Rifampicine et névirapine	15
3.1.2 Rifampicine et efavirenz	16
3.1.3 Comparaison de la névirapine et de l'efavirenz en administration concomitante avec la rifampicine	16
3.1.4 Rifampicine et inhibiteurs de la protéase	17
3.1.5 Associations de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse	17
3.1.6 Schémas thérapeutiques à base de rifabutine	17

3.2	Moment optimal pour commencer une thérapie ARV chez les patients tuberculeux infectés par le VIH	18
3.3	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire	19
3.4	Schémas thérapeutiques antituberculeux	20
3.5	Questions prioritaires de recherche dans le domaine du traitement antituberculeux chez les personnes vivant avec le VIH	21
CHAPITRE 4 : TUBERCULOSE RÉSISTANTE AUX MÉDICAMENTS ET VIH		22
4.1	Épidémiologie de l'infection à VIH et de la tuberculose résistante	22
4.2	Aspects relatifs au diagnostic de la tuberculose résistante chez les personnes vivant avec le VIH	23
4.3	Stratégies de traitement de la tuberculose résistante chez les personnes vivant avec le VIH	23
4.4	Prise en charge des personnes en contact avec des patients atteints de tuberculose résistante	25
4.5	Questions prioritaires de recherche dans le domaine de la tuberculose résistante et l'infection à VIH	25
CHAPITRE 5 : TUBERCULOSE ET VIH CHEZ LA MÈRE ET L'ENFANT		26
5.1	Tuberculose et VIH en pédiatrie	26
5.1.1	Épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH	26
5.1.2	Prévention de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH	26
5.1.3	Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH	27
5.1.4	Traitement de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH	27
5.1.5	Tuberculose résistante aux médicaments chez l'enfant vivant avec le VIH	28
5.2	Co-infection maternelle tuberculose/VIH et transmission mère-enfant	29
5.3	Questions prioritaires de recherche dans le domaine de la co-infection tuberculose/VIH chez la mère et l'enfant	30
CHAPITRE 6 : INTÉGRATION DES SERVICES DE TUBERCULOSE ET DU VIH		31
6.1	Prestation des services de tuberculose et du VIH	31
6.2	Interventions communautaires	33
6.3	Association tuberculose/VIH dans certaines populations	34
6.4	Questions prioritaires de la recherche en matière d'intégration des services de tuberculose et du VIH	35
RÉFÉRENCES		36
ANNEXE 1		51
ANNEXE 2		53

ABRÉVIATIONS

ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
ARV	antirétroviral
BCG	bacille Calmette-Guérin
CYP	cytochrome P450
ECR	étude contrôlée randomisée
ELISPOT	dosage ELISPOT (variante du titrage immuno-enzymatique ELISA)
HR	hazard ratio ou rapport de risque
HRa	hazard ratio ajusté ou rapport de risque ajusté
IC	intervalle de confiance
IGRA	interferon-gamma release assay (test de sécrétion d'interféron gamma)
MODS	observation microscopique de la sensibilité aux médicaments
MDR	(tuberculose) multirésistante
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ONUSIDA	Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida
OR	odds ratio ou rapport de risque
ORa	odds ratio ajusté ou rapport de risque ajusté
P	valeur de p
PCR	polymerase chain reaction (amplification génique)
PNUD	Programme des Nations Unies pour le Développement
RR	risque relatif
sida	syndrome d'immunodéficience acquise
IRIS	syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire
TDR	Programme spécial PNUD/UNICEF/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
XDR	(tuberculose) ultrarésistante
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

RÉSUMÉ

En novembre 2008, le groupe de travail mondial sur la co-infection tuberculose/VIH du Partenariat Halte à la tuberculose a demandé, en collaboration avec les Départements de l'OMS Halte à la tuberculose et VIH/sida et le Programme spécial PNUD/UNICEF/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, la révision des priorités de recherche 2005 sur la co-infection tuberculose/VIH en situation de ressources limitées.

Une revue de la littérature a été menée pour évaluer l'état actuel de la recherche et déterminer les lacunes dans les connaissances dans six domaines prédéfinis concernant la co-infection tuberculose/VIH : prévention de la tuberculose ; recherche intensifiée des cas de tuberculose ; traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH ; tuberculose résistante aux médicaments et VIH ; tuberculose et VIH chez la mère et l'enfant ; intégration des services de tuberculose et du VIH. Le présent document se fonde sur les résultats de cette analyse, ainsi que les discussions ayant eu lieu lors d'une réunion internationale sur les questions prioritaires de recherche pour la co-infection tuberculose/VIH au Cap (Afrique du Sud) en juillet 2009.

Le processus a été informé par l'avis d'experts internationaux de la tuberculose et du VIH réunis en un groupe consultatif et un comité de pairs. Leurs membres comprenaient des experts techniques et des chercheurs dans les domaines de la tuberculose et du VIH, des responsables politiques, des personnes vivant avec le VIH et leurs militants, des responsables de programmes de lutte contre la tuberculose et le VIH, des représentants d'organismes donateurs et du personnel de l'OMS. Les membres du groupe consultatif et du comité de pairs ont analysé le document, et il leur a été demandé d'énumérer les trois sujets les plus prioritaires dans chaque domaine prédéfini, sur la base de l'analyse bibliographique et de leur opinion. Une liste de 77 questions couvrant tous les domaines a ainsi été compilée. Chaque question a ensuite été évaluée sur base de critères définis d'efficacité, de potentiel de mise en place de l'intervention, de potentiel de réponse à la question de recherche et d'équité. Les scores de priorité ont finalement été produits en calculant la moyenne pour chacune des 77 questions, qui ont été ensuite classées en fonction du score obtenu. Un système de consultation sur le Web, protégé par un mot de passe, a été utilisé pour le processus d'établissement des priorités.

Dans le domaine de la *prévention de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH*, les questions

venant en tête des priorités de recherche sont un algorithme optimal de dépistage de la tuberculose pouvant être utilisé dans des contextes de prévalence variable de la tuberculose et du VIH, afin d'initier en toute sécurité le traitement préventif de la tuberculose ; les meilleures interventions de lutte contre les infections qui permettent de réduire efficacement la transmission de *M. tuberculosis* dans les services de santé, au domicile et dans les communautés ; la durée optimale, l'innocuité, l'efficacité et le rapport coût/efficacité du traitement préventif à l'isoniazide seul ou ajouté au traitement antirétroviral pour faire baisser le risque de tuberculose évolutive, par rapport à la thérapie antirétrovirale seule chez les personnes vivant avec le VIH, en particulier dans les conditions d'un programme.

Dans le domaine de la *recherche intensifiée des cas de tuberculose*, le développement « test sur bandelette réactive » simple, rapide et utilisable sur le lieu des soins pour diagnostiquer tous les types de tuberculose chez tous les patients, y compris les enfants et les personnes vivant avec le VIH, a été reconnu comme la première des priorités. Les autres priorités définies ont été un algorithme optimal de dépistage et de diagnostic de la tuberculose dans toutes les situations, avec prévalence variable du VIH et de la tuberculose pour permettre le dépistage de toutes les formes de tuberculose et pouvant être intégré dans les soins de routine ; et l'évaluation de l'impact, pour les programmes, des outils les plus prometteurs actuellement disponibles pour le diagnostic rapide de la tuberculose, dont le diagnostic des résistances aux médicaments et des patients à frottis négatif, à travers d'études à grande échelle.

L'innocuité, l'efficacité et les paramètres de pharmacocinétique des médicaments nouveaux et novateurs susceptibles de remplacer la rifampicine et d'écourter le traitement antituberculeux des cas de tuberculose sensible et résistante aux médicaments chez les personnes vivant avec le VIH, avec ou sans traitement antirétroviral ; les meilleurs schémas thérapeutiques antirétroviraux de première et deuxième intentions, en termes d'innocuité, d'efficacité, de tolérabilité, de posologie optimale et d'interactions médicamenteuses, à utiliser en association avec un schéma antituberculeux à base de rifampicine ; et le moment optimal pour démarrer le traitement antirétroviral chez les patients infectés par le VIH qui ont une tuberculose sensible ou résistante aux médicaments ont été définis comme les questions prioritaires de recherche dans le domaine du *traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH*.

Pour la tuberculose résistante aux médicaments et l'infection à VIH, les trois principales priorités de la recherche ont été les suivantes : impact pour les programmes et avantage pour les traitements individuels des tests moléculaires par hybridation inversée et autres tests ne reposant pas sur la culture pour le diagnostic des tuberculoses résistantes au niveau des centres de santé périphériques ; véritable charge, facteurs prédictifs et dynamique de la transmission de la tuberculose-MDR et XDR dans les situations de forte prévalence du VIH et aux ressources limitées ; meilleur modèle de soin des tuberculoses résistantes dans les contextes à haute prévalence en tenant compte des droits fondamentaux de santé publique et les droits individuels des patients.

Pour la tuberculose et la co-infection avec le VIH chez la mère et l'enfant, les questions prioritaires retenues ont été les meilleurs algorithmes cliniques et outils de diagnostic pour améliorer le dépistage et le diagnostic de la tuberculose chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH, y compris le diagnostic de la tuberculose liée au BCG, la tuberculose liée au IRIS et la tuberculose résistante aux médicaments ; l'effet de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la tuberculose chez l'enfant ; la thérapie antirétrovirale optimale en association avec un schéma thérapeutique antituberculeux à base de rifampicine chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH, ainsi que le moment optimal pour démarrer les traitements antirétroviraux chez les enfants traités pour la tuberculose.

En matière d'intégration des services de tuberculose et du VIH, les priorités de la recherche identifiées sont les suivantes : meilleures stratégies et modèles pour intégrer et fournir des interventions conjointes contre la tuberculose et le VIH, dont la thérapie antirétrovirale, aux adultes, aux enfants infectés par la tuberculose et le VIH et aux familles dans leurs communautés et système de santé ; meilleurs modèles opérationnels pour augmenter et étendre les capacités de laboratoire, dont la mise en œuvre de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose et des tests de sensibilité aux médicaments, et améliorer le diagnostic de la tuberculose à tous les niveaux des soins de santé; identification des obstacles liés aux patients et aux agents de santé qui empêchent les personnes vivant avec le VIH, adultes, enfants et familles, d'accéder aux soins du VIH et de la tuberculose, y compris les traitements antirétroviraux, et comment y remédier.

Ces questions prioritaires rendent compte d'une grande diversité de besoins en recherche fondamentale, épidémiologique, clinique et opérationnelle. La mise en œuvre de ces priorités doit s'appuyer sur les ressources financières mobilisées, entre autres, par le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme et le Plan d'urgence du Président des États-Unis pour la lutte contre le sida (PEPFAR). Parallèlement à un regain d'intérêt scientifique pour ces questions de recherche, il est crucial que les gouvernements nationaux renforcent l'allocation de fonds dans les situations de ressources limitées. Les priorités de la recherche établies dans le présent document donnent des orientations sur les questions nécessitant d'urgence un intérêt scientifique et un financement pour lutter contre la double épidémie de la tuberculose et du VIH.

INTRODUCTION

Justification

La tuberculose est l'un des facteurs principaux de mortalité chez les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Au moins un décès sur quatre parmi les personnes vivant avec le VIH est attribué à la tuberculose, et bon nombre de ces décès surviennent dans les pays aux ressources limitées. La collaboration pour les activités de lutte contre la tuberculose et le VIH est essentielle pour prévenir, diagnostiquer et traiter la tuberculose chez les patients vivant avec le VIH et le VIH chez les patients tuberculeux, afin de garantir que les patients tuberculeux vivant avec le VIH soient identifiés et traités correctement. Ces dernières années, la mise en œuvre des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH a augmenté à l'échelle mondiale. Cela a créé le besoin d'approfondir les recherches sur les moyens de fournir des services intégrés et de qualité pour la prévention, le traitement et les soins de la tuberculose et du VIH, et ainsi éviter des décès.

En 2005, les priorités de la recherche sur la co-infection tuberculose/VIH en situation de ressources limitées ont été définies lors d'une consultation d'experts convoquée par le groupe de travail mondial sur la co infection tuberculose/VIH du Partenariat Halte à la tuberculose (1). Cette consultation a eu lieu en collaboration avec les Départements Halte à la tuberculose et VIH/sida de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et le Programme spécial PNUD (Programme des Nations Unies pour le Développement)/UNICEF (Fonds des Nations Unies pour l'Enfance)/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales (TDR). Cinq domaines prioritaires de recherche ont alors été retenus : traitement préventif de la tuberculose ; prophylaxie au cotrimoxazole ; traitement antirétroviral pour les personnes vivant avec le VIH qui ont ou développent une tuberculose ; recherche intensifiée des cas de tuberculose ; nouveaux outils et algorithmes de diagnostic pour améliorer le diagnostic des cas de tuberculose à frottis négatif. Un certain nombre de questions communes ont été aussi identifiées.

Cette consultation a également formulé 30 sujets de recherche ressortant des cinq domaines prioritaires. Les partenaires, les bailleurs de fonds, les instituts de recherche et les pays ont été invités à étudier les priorités de recherche qu'ils considéraient comme cruciales pour améliorer la lutte contre la tuberculose et le VIH.

Afin de déterminer si le programme de priorités de 2005 sur la co-infection tuberculose/VIH a effectivement stimulé la recherche, une revue de la littérature a été faite en 2009 en utilisant la base de données PubMed de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis¹ et des mots clés pertinents pour les 30 sujets de recherche. Au total, 209 publications ont été retrouvées entre 2004 et 2009 et le nombre de manuscrits publiés sur les 30 sujets a augmenté chaque année, de 20 en 2004 à 56 en 2009 (annexe 1).

En plus de ces études publiées, des études contrôlées randomisées portant sur certaines priorités fixées en 2005 se poursuivent. Parmi les questions en cours d'étude, on retrouve le moment optimal pour démarrer la thérapie antirétrovirale chez les patients tuberculeux infectés par le VIH et des stratégies pour améliorer la détection des cas de tuberculose. Les résultats sont attendus dans un an ou deux. Depuis 2005 également, l'OMS a publié deux documents ayant trait à certaines de ces priorités :

- Directives sur l'utilisation du cotrimoxazole pour la prophylaxie des infections liées au VIH chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, publication en 2006 pour l'anglais et 2007 pour la traduction française.
- Améliorer le diagnostic et le traitement de la tuberculose pulmonaire à frottis négatif ou extrapulmonaire chez l'adulte et l'adolescent : recommandations à l'intention des pays de prévalence du VIH et disposant de ressources limitées, publication en 2007.

Au vu de l'impact qu'a eu le programme de recherche 2005 sur la co-infection tuberculose/VIH pour la publication d'études et des besoins non encore satisfaits, le groupe de travail mondial sur la co infection tuberculose/VIH du Partenariat Halte à la tuberculose, en collaboration avec les Départements Halte à la tuberculose et VIH/sida de l'OMS, a demandé une révision des priorités de recherche sur la co infection tuberculose/VIH dans les pays disposant de ressources limitées. La présente publication comprend l'agenda révisé de recherche et explique comment il a été préparé.

Finalité

Le présent document a pour but de sensibiliser aux priorités de recherche en matière de co infection tuberculose/VIH (c'est-à-dire les domaines où il faut trouver d'urgence des fonds et susciter l'intérêt scientifique), d'aider à la coordination des actions

¹ Voir : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

de plaider et de stimuler le financement de la recherche. L'objectif est d'augmenter la mise en œuvre d'interventions intégrées de qualité contre la tuberculose et le VIH dans les pays disposant de ressources limitées. Le document décrit l'agenda révisé des priorités de recherche, sur la base des connaissances scientifiques les plus récentes dans six domaines clés de la co-infection tuberculose/VIH (traités dans les chapitres 1 à 6) :

- Prévention de la tuberculose
- Recherche intensifiée des cas de tuberculose
- Traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH
- Tuberculose résistante aux médicaments et VIH
- Tuberculose et VIH chez la mère et l'enfant
- Intégration des services de tuberculose et du VIH.

Public cible

Le présent document est destiné aux chercheurs, aux représentants des organismes de financement, aux militants et aux responsables politiques dans les domaines de la tuberculose et du VIH.

Préparation du document

De mars à juin 2009, un groupe de rédaction des Départements Halte à la tuberculose et VIH/sida à l'OMS a procédé à une analyse bibliographique des progrès actuels de la recherche dans les six principaux domaines décrits ci-dessus, à l'aide de la base de données PubMed, et a déterminé les lacunes de connaissance. Les résultats de cette analyse forment la base du présent document, préparé avec l'assistance des membres d'un groupe consultatif et d'un comité de pairs. Leurs membres (dont on trouvera la liste dans les remerciements) étaient des experts techniques dans les domaines de la tuberculose et du VIH, des responsables politiques, des personnes vivant avec le VIH et leurs militants, des responsables de programmes nationaux et internationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH, des représentants d'organismes bailleurs de fonds et des personnes travaillant dans le Département Politique et coopération en matière de recherche de l'OMS et au TDR. Les discussions qui se sont déroulées lors de la réunion internationale sur la recherche en matière de tuberculose et de VIH, intitulée *Catalysing HIV/TB research: innovation, funding and networking*, qui s'est tenue au Cap (Afrique du Sud) en juillet 2009 ont également informé le contenu du présent document.

Établissement des priorités de recherche

Les priorités de recherche ont été établies en fonction de leur potentiel pour :

- orienter et accélérer une mise en œuvre universelle et efficace des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH dans les pays disposant de ressources limitées
- prévenir une morbidité et une mortalité évitables dues à la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.

En juin 2009, il a été demandé aux membres du groupe consultatif et du comité de pairs de donner leurs trois premières questions de recherche dans chacun des six principaux domaines indiqués ci-avant. En octobre 2009, une liste de 77 questions a été compilée. Chaque question a ensuite été notée sur base de critères définis d'efficacité, de potentiel de mise en place de l'intervention, de potentiel de réponse à la question de recherche et d'équité (annexe 2). Ces critères ont été adaptés à partir de l'Initiative sur la recherche en matière de santé et de nutrition de l'enfant (Child Health Nutrition Research Initiative (2)).

Les scores définitifs établissant les priorités ont été produits en novembre 2009 en calculant les moyennes pour chacun des 77 questions. Les questions et leurs scores sont traités dans les chapitre correspondants du présent document, à la fin de chaque chapitre. Le groupe de travail mondial sur la co-infection tuberculose/VIH du Partenariat Halte à la tuberculose a discuté ces questions le 3 novembre 2009.

La méthode utilisée pour l'établissement des priorités comporte certaines limitations. Par exemple, le rôle des non-experts est limité, chaque question doit être détaillée, et il est impossible de classer l'importance d'une question par rapport aux autres. Quoiqu'il en soit, cette méthode met en valeur les principes d'impartialité, de légitimité et d'objectivité ; elle permet aux experts de donner en toute indépendance leur note sur les questions et elle rend compte du processus d'établissement des priorités par l'utilisation d'une méthode transparente et reproductible pouvant être examinée, remise en question ou révisée à n'importe quel moment.

CHAPITRE 1 : PRÉVENTION DE LA TUBERCULOSE

Les personnes vivant avec le VIH ont un risque accru de développer une tuberculose évolutive. Dans sa Politique de collaboration pour des activités de lutte contre la tuberculose et le VIH, l'OMS recommande une série de mesures pour réduire la charge de la tuberculose chez les sujets vivant avec le VIH (3) : recherche intensifiée des cas, traitement préventif à l'isoniazide, lutte contre l'infection et thérapie antirétrovirale. Dans le présent chapitre, nous allons couvrir les thèmes de recherche susceptibles d'améliorer la prévention de la tuberculose chez ceux qui vivent avec le VIH, parmi lesquels le traitement préventif de la tuberculose, la lutte contre l'infection tuberculeuse, la thérapie antirétrovirale et les vaccins antituberculeux. Nous allons également aborder les tests de détection des infections tuberculeuses latentes.

1.1 Traitement préventif de la tuberculose

Les méta-analyses des ECR ont montré que, par rapport au placebo, le traitement antituberculeux (c'est-à-dire tout médicament antituberculeux) réduit le risque de tuberculose évolutive de 32 % chez les personnes vivant avec le VIH (risque relatif [RR] 0,68, intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,54 à 0,85) et de 62 % (RR 0,38, IC à 95 % : 0,25 à 0,57) pour ceux qui ont un test intradermique à la tuberculine positif (4). Le traitement préventif à l'isoniazide réduit le risque de tuberculose de 33 % (RR 0,67, IC à 95 % : 0,51 à 0,87) pour les personnes vivant avec le VIH ayant un test positif ou négatif à la tuberculine, et cette réduction peut atteindre 64 % (RR 0,36, IC à 95 % : 0,22 à 0,61) chez celles qui ont un test positif à la tuberculine (5).

Le traitement préventif à l'isoniazide a une efficacité semblable au traitement de brève durée à la rifampicine et au pyrazinamide chez les sujets infectés ou non infectés par le VIH (6). De même, une ECR chez des patients vivant avec le VIH et positifs à la tuberculine en Afrique du Sud n'a pas révélé de différence d'efficacité entre des schémas thérapeutiques intermittents de trois mois à la rifampicine ou à la rifapentine avec l'isoniazide et le traitement préventif à l'isoniazide (7).

À cause des effets indésirables, le risque d'interruption est plus grand pour les schémas préventifs associant plusieurs médicaments que pour le traitement préventif à l'isoniazide, lui aussi ayant un risque d'interruption plus grand que pour le placebo (5). Les résultats d'une ECR multicentrique en Arabie saoudite, au Brésil et au Canada ont montré que l'administration quotidienne de rifampicine pendant quatre mois s'associait, par

rapport à l'isoniazide administré quotidiennement pendant neuf mois, à des événements indésirables moins graves chez les patients infectés ou non infectés par le VIH (différence de risque -2,3 % ; IC à 95 % : -5 % à -0,1 %) (8). Lors d'une étude en Afrique du Sud, l'isoniazide pris en continu pendant une durée allant jusqu'à quatre ans, s'est associé à des fréquences plus élevées d'événements indésirables graves par rapport à des schémas intermittents de rifampicine ou rifapentine avec isoniazide pendant trois mois, ou à l'isoniazide quotidiennement pendant six mois (7).

On ne connaît pas bien la durée de l'effet protecteur de la prophylaxie antituberculeuse. Lors d'une étude en Ouganda, des personnes vivant avec le VIH et ayant un test positif à la tuberculine qui ont reçu soit de l'isoniazide pendant six mois, soit de la rifampicine et de l'isoniazide pendant trois mois, ont eu un risque plus faible de développer la tuberculose pendant plus de quatre ans de suivi par rapport aux sujets ayant reçu un placebo (9). Selon d'autres études, la durée de l'effet protecteur du traitement préventif à l'isoniazide chez les personnes vivant avec le VIH irait de 18 à 24 mois (10-11).

Des examens systématiques ont révélé une augmentation des taux de réinfection tuberculeuse chez les personnes vivant avec le VIH dans des zones de forte incidence de la tuberculose (12-13). Chez des mineurs sud-africains, l'infection à VIH s'est associée à une multiplication par 19 de l'incidence de la tuberculose après réinfection, sans augmentation du taux de réactivation de la tuberculose (14). Dans les zones de forte exposition à *Mycobacterium tuberculosis* et de transmission, on a observé que le traitement préventif à l'isoniazide réduisait de 82 % le risque de tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH (RR 0,18, IC à 95 % : 0,04 à 0,83) en l'administrant directement après la guérison d'un premier épisode tuberculeux et de 55 % en l'administrant quelque temps après la guérison d'un premier épisode tuberculeux (RR 0,45, IC à 95 % : 0,26 à 0,78) (15-16).

De nombreux facteurs peuvent limiter la mise en œuvre du traitement préventif à l'isoniazide, comme la difficulté d'exclure une tuberculose évolutive avant d'instaurer la prophylaxie ou des inquiétudes quant à la sélection de souches de *M. tuberculosis* résistantes à l'isoniazide. Une méta-analyse de 12 ECR et une étude d'observation ont été faites pour examiner le risque de résistance à l'isoniazide chez des sujets infectés et non infectés par le VIH ayant reçu le traitement préventif à l'isoniazide pendant six à 12 mois. En raison du faible nombre moyen de cas incidents de tuberculose

résistante dans cette analyse, il n'était pas possible d'exclure une augmentation du risque de résistance à l'isoniazide (RR 1,45, IC à 95 % : 0,85 à 2,47) (17). Néanmoins, une étude randomisée en grappes dans des baraquements de mineurs en Afrique du Sud a révélé une prévalence semblable de la résistance à l'isoniazide en cas de premiers traitements ou de retraitements d'épisodes tuberculeux chez des mineurs déjà exposés au traitement préventif à l'isoniazide et chez les témoins (18). On ne dispose pas de données pour évaluer l'impact du traitement préventif à l'isoniazide sur la résistance à ce principe actif dans les conditions habituelles des programmes de prévention. Les informations limitées provenant d'Afrique du Sud, du Malawi et de Zambie ont révélé que l'observance du traitement préventif à l'isoniazide est faible et va de 24 % à 59 % (19).

Lacunes dans les connaissances :

- Schéma préventif antituberculeux optimal qui soit efficace, sûr, bien toléré, bien accepté et n'ait pas d'interactions avec les principaux médicaments contre le VIH.
- Schéma préventif antituberculeux optimal dans certaines populations spéciales, comme les femmes enceintes ou les sujets ayant une maladie hépatique sous-jacente (ex. : co-infection par l'hépatite B ou C).
- Posologie optimale du traitement préventif de la tuberculose (cures répétées ou traitement à vie) avec ou sans traitement antirétroviral.
- Durée de l'effet protecteur du traitement préventif à l'isoniazide et d'autres schémas préventifs de courte durée à plusieurs médicaments.
- Rôle du traitement préventif à l'isoniazide et d'autres schémas préventifs de courte durée à plusieurs médicaments dans la réduction du risque de récurrence de la tuberculose, soit par réinfection, soit par réactivation, chez les personnes vivant avec le VIH.
- Algorithmes optimaux de dépistage de la tuberculose pour exclure efficacement une tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH dans les situations de prévalence variable de la tuberculose et de l'infection à VIH.
- Tests rapides pour exclure la tuberculose avant d'entreprendre un traitement préventif de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH, quel que soit le niveau d'immunosuppression.

- Effet du traitement préventif de la tuberculose sur l'apparition de résistances aux médicaments dans les conditions habituelles des programmes.
- Modèles opérationnels pour étendre le traitement préventif à l'isoniazide dans les services de soins du VIH, chez les patients sous traitement antirétroviral ou non.
- Innocuité, tolérabilité, efficacité et impact du traitement présomptif de la tuberculose en tant que traitement préventif pour l'incidence de la tuberculose et la mortalité chez les personnes vivant avec le VIH.

1.2 Lutte contre l'infection tuberculeuse

M. tuberculosis peut se transmettre là où des personnes vivant avec le VIH sont en contact avec des cas infectieux de tuberculose : au domicile, dans la communauté, dans les structures collectives et dans les établissements de santé. L'infection latente et la tuberculose-maladie ont une incidence plus grande chez les agents de santé que dans la population en général. C'est également le cas dans les structures collectives et les ménages.

M. tuberculosis peut se transmettre dans les services de consultation ambulatoire pour le VIH, dans les salles d'urgence, dans les services d'hospitalisation et dans les laboratoires (20). Une étude sur la transmission de la tuberculose mesurée par une technique d'empreinte des souches de *M. tuberculosis* transmises par des patients tuberculeux hospitalisés infectés par le VIH à des cobayes respirant l'air du service hospitalier a révélé que les patients ayant une tuberculose multirésistante (MDR) ayant eu une chimiothérapie insuffisante étaient à l'origine de 90 % de la transmission (21).

De solides méthodes de lutte anti-infectieuse sont donc essentielles pour éviter la transmission de *M. tuberculosis* entre les personnes vivant avec le VIH. La *Politique de l'OMS pour la lutte contre la transmission de la tuberculose* comporte des actions administratives aux niveaux national et local et des mesures au niveau des établissements, parmi lesquelles (22) :

- des mesures d'ordre administratif – triage, séparation des cas infectieux, règles à observer pour la toux et les éternuements, réduction de la durée des séjours hospitaliers
- des mesures d'ordre environnemental – systèmes de ventilation naturelle ou mécanique

et rayonnements ultraviolets germicides dans les parties hautes des salles

- des interventions pour la protection individuelle – appareils de protection respiratoire, ensembles de mesures de prévention et de soins à l'intention des agents de santé vivant avec le VIH.

La mise en place de mesures complètes de lutte contre l'infection réduit la transmission de *M. tuberculosis* dans les établissements de santé (23-25). Par conséquent, tous les établissements, publics ou privés, qui s'occupent de patients ayant une tuberculose infectieuse présumée ou avérée, devraient immédiatement prendre les mesures d'ordre administratif pour lutter contre l'infection. Ils devraient aussi instaurer les autres interventions qui conviennent le mieux dans les conditions programmatiques, environnementales et socio-économiques particulières de chaque établissement de soins (22).

Peu d'études ont porté sur l'efficacité de chaque mesure de lutte anti-infectieuse pour réduire la transmission de *M. tuberculosis*. Ces mesures sont en général instaurées en groupe et manquent de paramètres de suivi adaptés. Au Pérou, une étude a révélé qu'en ouvrant les fenêtres et les portes, en particulier dans les locaux de soins avec de hauts plafonds et de grandes fenêtres, on pouvait obtenir une fréquence élevée du renouvellement de l'air et réduire de beaucoup le risque de transmission de la tuberculose par rapport à la ventilation mécanique (26). On a observé que l'utilisation des lumières ultraviolettes dans les services hospitaliers s'occupant de la tuberculose et du VIH permettait, avec un renouvellement d'air suffisant dans les locaux, de réduire sensiblement la transmission de la tuberculose d'environ 70 % (27). Toutefois, des modélisations indiquent qu'une association en synergie du port du masque, du raccourcissement des séjours hospitaliers, d'une amélioration de la ventilation, des tests rapides de sensibilité, des thérapies antirétrovirales et de l'isolement des cas de tuberculose pouvait éviter 48 % (de 34 à 50%) des cas de tuberculose résistante aux médicaments (28). Plus d'études sont nécessaires pour déterminer les mesures les plus efficaces de lutte contre l'infection pour la prévention de la transmission de *M. tuberculosis* dans les établissements. D'autres études seront nécessaires pour contrôler la mise en œuvre et les résultats de ces mesures.

Lacunes dans les connaissances :

- Facteurs prédictifs de l'infectiosité des patients tuberculeux infectés par le VIH, notamment en cas de tuberculose résistante aux médicaments.

- Méthodes de détection de la concentration en bacilles viables de *M. tuberculosis* dans les gouttelettes pour faciliter le suivi et l'évaluation des mesures de lutte contre l'infection tuberculeuse.
- Efficacité, avec le rapport coût/efficacité, des mesures de lutte prises isolément pour réduire la transmission de la tuberculose dans les services de soins et les structures collectives.
- Meilleure association de mesures anti-infectieuses pour réduire la transmission de la tuberculose dans les services de soins et les structures collectives.
- Modèles opérationnels pour instaurer et contrôler les mesures de lutte anti-infectieuses dans les services de soins et les structures collectives.

1.3 Thérapie antirétrovirale

Dans les pays à forte ou faible charge de la tuberculose, on associe l'administration des thérapies antirétrovirales (ARV) à une baisse sensible des taux d'incidence de la tuberculose dans les cohortes de traitement, baisse allant de 54 % à 92 % (29), au niveau individuel (30) comme au niveau de la population (31-32). Une étude prospective en Afrique du Sud a montré que l'incidence de la tuberculose avait été divisée par trois au cours de la deuxième et de la troisième année de thérapie antirétrovirale par rapport à la première année de traitement (13,4/100 et 4,5/100 par personne et par an respectivement, $P < 0,001$) (33). Malgré cette baisse importante avec les thérapies antirétrovirales, le risque de tuberculose reste élevé sur le long terme chez les patients sous ARV, par rapport au reste de la population (34). On a aussi observé une forte corrélation entre le risque de développer une tuberculose évolutive sur le long terme et la durée de la période pendant laquelle la numération des CD4 reste inférieure à 500 cellules/mm³ (35). Des modèles mathématiques tendent à indiquer qu'il faudrait une initiation précoce de la thérapie antirétrovirale au cours de l'infection à VIH, une forte couverture dans la population et des niveaux élevés d'observance pour faire baisser efficacement le nombre des cas et les taux de mortalité par tuberculose (36-37). Les taux de récurrence de la tuberculose, soit par réinfection, soit par réactivation, ont été divisés par deux au cours de la thérapie antirétrovirale au Brésil (38). En Afrique du Sud, on a obtenu la même réduction du risque de tuberculose chez les patients sous ARV, avec ou sans antécédents de tuberculose (33, 35).

Deux études d'observation ont montré une plus grande baisse du risque tuberculeux chez les patients ayant

un test positif à la tuberculine et prenant à la fois les antirétroviraux et le traitement préventif à l'isoniazide. La diminution du risque a été de 76 % (hazard ratio ajusté [HRa] 0,24, IC à 95 % : 0,11 à 0,53) par rapport aux patients naïfs au Brésil et de 89 % (HRa 0,11, IC à 95 % : 0,02 à 0,78) en Afrique du Sud (39-40). Toutefois, le bénéfice supplémentaire d'associer les deux traitements était faible par rapport à l'administration de la seule thérapie antirétrovirale.

Lacunes dans les connaissances :

- Impact de l'initiation précoce de la thérapie antirétrovirale sur l'incidence de la tuberculose et sur le risque de développer une tuberculose évolutive dans les zones de forte prévalence de la tuberculose.
- Efficacité et innocuité de la thérapie antirétrovirale, administrée seule ou en association avec la prophylaxie de la tuberculose, pour réduire le risque de récurrence tuberculeuse chez les personnes vivant avec le VIH.

1.4 Vaccins antituberculeux

La vaccination par le bacille Calmette-Guérin (BCG) est administrée à la naissance et confère une protection raisonnable contre la tuberculose miliaire et, plus particulièrement, la méningite tuberculeuse dans les 10 premières années de la vie. En revanche, l'efficacité du BCG contre la tuberculose pulmonaire chez l'adulte varie dans le monde. Cette variation de l'efficacité pourrait être due à l'exposition aux mycobactéries environnementales. Les stratégies pour améliorer l'efficacité de la vaccination antituberculeuse et la prévention contre la forme pulmonaire évolutive de la maladie comportent le recours à un BCG recombinant ou le renforcement par des protéines recombinantes ou par des vaccins utilisant comme vecteurs des virus ne se répliquant pas. La modélisation mathématique indique qu'avec une introduction en 2015, cette stratégie novatrice de renforcement de la primovaccination pourrait diminuer l'incidence de la tuberculose de 39 à 52 % d'ici 2050 (41).

La phase 2 des essais des vaccins candidats est en cours ou sur le point de commencer dans plusieurs populations africaines. Plusieurs vaccins antituberculeux candidats se sont révélés sûrs et immunogènes chez les personnes vivant avec le VIH (42). En revanche, les données sur l'efficacité sont limitées. Une analyse secondaire a indiqué que *M. vaccae* inactivé, utilisé sous forme d'une série

d'injections pour renforcer le BCG, a fait baisser le nombre de cas de tuberculose confirmés par la culture chez les personnes vivant avec le VIH en Tanzanie (nombre de CD4 entre 200 et 500 cellules/mm³). Les données établissent une efficacité modeste de 37 % du vaccin avec cette stratégie (43).

Lacunes dans les connaissances :

- Meilleur vaccin antituberculeux chez les patients séropositifs ou séronégatifs pour le VIH, adultes ou enfants.
- Innocuité et efficacité des nouveaux vaccins antituberculeux candidats chez l'adulte et l'enfant vivant avec le VIH (y compris ceux ayant une immunosuppression sévère).

1.5 Tests de sécrétion d'interféron gamma

Les tests de sécrétion d'interféron gamma (*Interferon-gamma release assays* ou IGRA) mesurent la quantité d'interféron gamma sécrété par les lymphocytes T humains sensibilisés après exposition à des antigènes de *M. tuberculosis* ; principalement l'ESAT-6 (early secreted antigen target) et le CFP-10 (culture filtrate protein). Ces antigènes sont plus spécifiques que des antigènes sous forme de dérivé protéinique purifié car il n'y a pas de réactions croisées avec le BCG ou le complexe *M. avium* (44). Il semblerait que les IGRA détectent les infections tuberculeuses latentes avec plus de sensibilité et de spécificité que les tests traditionnels à la tuberculine. Ils présentent les avantages de ne nécessiter qu'un test sur un prélèvement sanguin, avec des résultats en 24 heures, sans obligation d'une seconde consultation pour évaluer le résultat (45).

Il existe actuellement deux épreuves diagnostiques de type IGRA dans le commerce :

- Le QuantiFERON-TB Gold test (Cellestis, Carnegie, Australie), qui titre directement l'interféron gamma en solution
- Le T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, Royaume-Uni), qui titre l'interféron gamma et les cellules produisant cette cytokine au moyen d'un dosage ELISPOT (une variante de titrage immunoenzymatique ELISA).

Une méta-analyse récente de ces diagnostics a révélé une spécificité groupée du QuantiFERON-TB de 96 % (IC à 95% : 94 % à 98 %) et du T-SPOT.TB de 93 % (IC à 95 % : 86 % à 100 %). Ces tests ont été faits dans des

populations vaccinées par le BCG pour lesquelles on signalait une spécificité faible et très variable du test à la tuberculine (46). La plupart des études évaluant la spécificité des IGRA ont été réalisées dans des situations de faible incidence de la tuberculose. La sensibilité groupée du QuantiFERON-TB a été de 76 % (IC à 95 % : 72 % à 80 %) et du T-SPOT.TB de 90 % (IC à 95 % : 86 % à 93 %), la plupart des études évaluant la sensibilité des IGRA étant réalisées chez des adultes séronégatifs pour le VIH (46).

Les performances des IGRA pour le diagnostic des infections tuberculeuses latentes chez les adultes ou les enfants infectés par le VIH sont un domaine de recherche en expansion. Une étude avec un essai ELISPOT sur des personnes vivant avec le VIH au Sénégal a révélé que la sensibilité déclinait avec la baisse de la numération des CD4 (47). Une étude chez des patients zambiens ayant une tuberculose à frottis positif a établi une baisse statistiquement significative de la sensibilité du QuantiFERON-TB chez les sujets séropositifs pour le VIH (63 %) par rapport aux sujets séronégatifs (84 %) (48). De même, on a associé une faible numération des CD4 à des résultats indéterminés ou des faux négatifs. On a aussi observé une faible concordance entre les IGRA et les tests à la tuberculine chez les adultes et les enfants infectés par le VIH en Afrique du Sud (49).

Les IGRA présentent certaines limitations. Basés sur l'immunologie, ils ne permettent pas de faire la distinction entre une infection latente et une tuberculose-maladie évolutive ou ancienne (50). Ils ne permettent pas d'identifier les sujets porteurs d'une infection tuberculeuse latente qui sont le plus exposés au risque de développer une tuberculose évolutive, alors que ce sont précisément ces personnes qui bénéficieraient le plus du traitement préventif de la tuberculose (46). Les IGRA font appel à du matériel et des technologies perfectionnés. Des systèmes de transport adaptés ou l'utilisation d'étuves portables sont nécessaires pour traiter les échantillons de sang dans les 16 heures suivant le prélèvement. Souvent, seuls les hôpitaux de district ou de niveau supérieur disposent de ces moyens dans les pays disposant de ressources limitées. Enfin, les IGRA supposent un personnel de laboratoire spécialisé et hautement qualifié (45).

La plus grande force des IGRA pourrait être la détection des infections tuberculeuses latentes sans interférence d'une vaccination antérieure par le BCG.

Lacunes dans les connaissances (51):

- Exactitude et fiabilité des IGRA pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente et de la maladie évolutive chez les adultes et les enfants infectés par le VIH.
- Rôle des IGRA pour renforcer l'application efficace des traitements préventifs de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.
- Détermination des seuils de numération des CD4 pour les IGRA chez les personnes vivant avec le VIH.
- Capacité de pronostic des IGRA, par rapport au test à la tuberculine, pour identifier précisément les personnes vivant avec le VIH exposées à un risque accru de passer de l'infection latente à la tuberculose évolutive.
- Rôle des IGRA dans le suivi de la réponse au traitement de la tuberculose latente et évolutive chez les sujets infectés par le VIH.
- Faisabilité, bien-fondé, acceptabilité et rapport coût/efficacité de la mise en œuvre des IGRA à grande échelle.
- Moyen le plus adapté au niveau périphérique des systèmes de santé pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse latente chez les personnes vivant avec le VIH.

1.6 Questions prioritaires de recherche dans le domaine de la prévention de la tuberculose

QUESTIONS	SCORE
Algorithme optimal pour le dépistage de la tuberculose dans différents contextes de prévalence variable de la tuberculose et du VIH, afin d'initier en toute sécurité le traitement préventif de la tuberculose.	9,6
Meilleures interventions de lutte anti-infectieuse pour faire baisser efficacement la transmission de <i>M. tuberculosis</i> (sensible ou résistant aux médicaments) dans les services de santé, à domicile et dans les communautés.	9,0
Durée optimale, innocuité, efficacité et coût/efficacité du traitement préventif à l'isoniazide seul ou associé à la thérapie antirétrovirale par rapport à la thérapie antirétrovirale seule pour réduire le risque de tuberculose évolutive chez les personnes vivant avec le VIH, en particulier dans les conditions de fonctionnement des programmes.	8,9
Quand faut-il démarrer la thérapie antirétrovirale (c'est-à-dire à combien de CD4) chez les patients tuberculeux infectés par le VIH, pour obtenir une réduction maximale du risque de développer la tuberculose ?	8,8
Modèles opérationnels pour étendre les traitements préventifs à l'isoniazide dans les services de soins du VIH : fréquence du dépistage des symptômes, moyens de suivi et mesures pour maintenir une observance élevée parmi les agents de santé.	8,6
Schéma préventif optimal de la tuberculose, en termes d'efficacité, d'innocuité, de tolérabilité et de durée de la protection, à appliquer aux adultes et aux enfants vivant avec le VIH et à d'autres groupes spéciaux, comme les femmes enceintes ou les sujets ayant une affection hépatique sous-jacente.	8,4
Meilleur schéma d'administration du traitement préventif de la tuberculose pour les patients vivant avec le VIH (cures répétées ou traitement à vie).	8,4
Innocuité, tolérabilité et efficacité du traitement présomptif de la tuberculose (par exemple pendant deux mois) sur l'incidence de la tuberculose et la mortalité chez les sujets ayant une infection à VIH à un stade avancé, soit avant, soit peu après le commencement de la thérapie antirétrovirale.	8,3
Meilleurs modèles opérationnels (c'est-à-dire pratiques, faisables, facilement reproductibles et efficaces) pour appliquer et contrôler les mesures de lutte anti-infectieuses dans les établissements de santé.	8,2
Meilleur vaccin antituberculeux (soit un vaccin de rappel du BCG ou un nouveau vaccin de remplacement), en termes de réponse immunitaire, d'innocuité et d'efficacité, pour les enfants et les adultes vivant avec le VIH, quel que soit le niveau d'immunosuppression.	8,1
Durée de l'effet de différentes associations de traitements préventifs de la tuberculose (traitement préventif à l'isoniazide et autres schémas thérapeutiques de brève durée).	8,1
Effet du traitement préventif à l'isoniazide sur l'apparition de résistances aux médicaments (en particulier à l'isoniazide et à la rifampicine).	7,9
Quel est le meilleur outil pour diagnostiquer l'infection tuberculeuse latente chez les personnes vivant avec le VIH, adultes ou enfants, au niveau périphérique des systèmes de santé.	7,5
Meilleurs modèles opérationnels pour évaluer l'impact des mesures de lutte anti-infectieuse dans la diminution de la propagation de <i>M. tuberculosis</i> chez les adultes et enfants vivant avec le VIH.	7,5
Meilleurs modèles de surveillance pour quantifier la transmission nosocomiale de <i>M. tuberculosis</i> de façon à permettre le suivi des mesures de lutte anti-infectieuse.	7,1
Rôle des IGRA dans le diagnostic de la tuberculose latente pour démarrer le traitement préventif chez les sujets vivant avec le VIH, adultes ou enfants, quel que soit le niveau d'immunosuppression.	6,5
Meilleures méthodes d'échantillonnage de l'air pour détecter les gouttelettes infectieuses viables pour la tuberculose, afin de faciliter le suivi et l'évaluation des mesures de lutte anti-infectieuses.	6,3
Comment améliorer les IGRA pour pouvoir faire efficacement la distinction entre infection et maladie évolutive chez les adultes et les enfants ?	6,2
Meilleurs facteurs prédictifs de l'infectiosité des patients tuberculeux, y compris en cas de tuberculose-MDR ou XDR, en traitement.	6,2
L'utilisation généralisée et en routine des appareils respiratoires N95, s'accompagnant d'un programme de test de l'ajustement du port de ces appareils par les agents de santé, réduit-elle la transmission de la tuberculose par rapport aux pratiques habituelles ?	5,9

CHAPITRE 2 : RECHERCHE INTENSIFIEE DES CAS DE TUBERCULOSE

Au moment du diagnostic initial du VIH et pendant le suivi, il faut faire un bilan pour toute personne séropositive pour voir si elle a une infection latente à *M. tuberculosis* ou la tuberculose-maladie. Cela facilite le commencement d'un traitement antituberculeux préventif ou curatif et améliore l'innocuité du démarrage des antirétroviraux (3). Nous allons examiner dans le présent chapitre les aspects de la recherche et les nouvelles technologies qui pourraient contribuer à améliorer le dépistage et le traitement de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.

2.1 Dépistage clinique et algorithmes de diagnostic

À elle seule, une toux chronique se prolongeant plus de deux ou trois semaines n'est pas un facteur prédictif sensible de tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH. Pour poser le diagnostic de tuberculose, il faut observer une association de symptômes (52-58), mais on ignore l'association la plus sensible.

Un certain nombre d'études transversales ont eu lieu dans divers contextes pour étudier les méthodes de dépistage. En général, il s'agissait d'évaluer de multiples symptômes, avec ou sans radiographie thoracique. Ces études ont donné des résultats extrêmement variables au niveau de la sensibilité et de la spécificité et ont été probablement influencées par les numérations des CD4 (56, 58). Pour ces études, la tuberculose évolutive a été définie de différentes façons, les définitions allant d'une culture positive pour *M. tuberculosis* ou d'un frottis positif à la réaction au traitement antituberculeux. Il y a également d'autres limitations : recrutement de patients prédépistés avec présomption de tuberculose et difficulté de généraliser les résultats des études menées dans des services de recours ou des hôpitaux, ou encore dans un seul centre.

Le rôle de la radiographie thoracique dans le diagnostic de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH reste obscur. En Afrique du Sud, une étude a révélé qu'elle augmentait la sensibilité du dépistage jusqu'à 91 % (52). En Éthiopie, le dépistage par radiographie thoracique a eu une sensibilité de 60 % et une spécificité de 83 %. Les auteurs ont estimé qu'on aurait détecté 10 % de plus de cas de tuberculose si une radiographie thoracique avait été pratiquée pour toutes les personnes vivant avec le VIH dépistées pour la tuberculose (56). Au Cambodge, on a observé qu'un cliché thoracique anormal était un facteur prédictif sensible d'une tuberculose pulmonaire à frottis négatif (odds ratio ajusté [ORa] : 4,9, IC à 95 % : 2,7 à 8,6). Néanmoins, l'interprétation de la radiographie

variait considérablement d'un lecteur à l'autre : 51 % des clichés ont été considérés comme anormaux sur un site, alors que des lecteurs externes n'en ont trouvé que 19 % (59). En revanche, au cours d'une étude au Botswana, seulement 0,2 % des personnes vivant avec le VIH et ayant eu un dépistage de la tuberculose ont présenté des résultats évocateurs à la radiographie thoracique (60). En Afrique du Sud, les radiographies thoraciques n'avaient pas une sensibilité suffisante pour améliorer les performances du diagnostic de la tuberculose clinique (53). Jusqu'à 29 % des patients infectés par le VIH et donnant une culture positive des expectorations présentaient un cliché thoracique normal, et on a observé une plus grande proportion encore de résultats normaux à la radiographie chez ceux ayant une immunosuppression sévère (61-64).

Dans un certain nombre d'études, on a aussi signalé des cas de tuberculose confirmés par culture chez des patients séropositifs asymptomatiques (65), ainsi que des taux élevés de tuberculose non diagnostiquée dans la communauté (57, 66). La signification des cultures positives chez des patients asymptomatiques est obscure : elles pourraient indiquer l'évolution de la maladie clinique ou une excrétion transitoire de *M. tuberculosis* chez des patients qui ensuite guérissent spontanément ou deviennent porteurs d'une infection latente. Autre possibilité, ces cultures pourraient être dues à des erreurs au niveau du laboratoire ou des écritures de résultats.

Lacunes dans les connaissances :

- Algorithme optimal pour diagnostiquer la tuberculose avec une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives élevées, pouvant être appliqué dans toutes les situations et pour tous les patients, quelles que soient les prévalence de tuberculose et VIH.
- Moment et lieu d'administration de l'algorithme, par qui et à quelle fréquence.
- Impact de l'application d'un algorithme fondé sur des bases factuelles pour diagnostiquer la tuberculose et réduire l'incidence de cette maladie et la mortalité qu'elle entraîne chez les personnes vivant avec le VIH.
- Rôle de la radiographie thoracique pour aider au diagnostic de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.
- Facteurs cliniques prédictifs et meilleures méthodes de dépistage de la tuberculose chez les patients asymptomatiques.

2.2 Outils de diagnostic de la tuberculose

L'examen des frottis au microscope reste la pierre angulaire du diagnostic de la tuberculose dans les pays disposant de ressources limitées. Pourtant, la sensibilité de cet test peut ne pas dépasser les 20 % chez les patients infectés par le VIH et les enfants (67). La culture des mycobactéries présente plusieurs avantages comme moyen de diagnostic de la tuberculose : elle est plus sensible que l'examen des frottis, elle permet de poser un diagnostic définitif en cas de maladie à frottis négatif et de tester la sensibilité aux médicaments. Ses inconvénients sont les suivants : elle requiert le transport des échantillons, des infrastructures complexes au niveau de la sécurité biologique et des techniciens de laboratoire qualifiés.

La tuberculose pulmonaire à frottis négatif est courante dans la population séropositive pour le VIH. Elle s'associe à une mauvaise issue des traitements et à une surmortalité précoce par rapport aux cas à frottis positif. Elle entraîne aussi des retards dans le diagnostic (68). Les patients qui en sont atteints pourraient contribuer à la transmission de la tuberculose (69).

Plusieurs outils nouveaux de diagnostic pour améliorer la détection des cas de tuberculose et les tests de sensibilité aux médicaments sont en cours de mise au point ou d'évaluation au laboratoire ou sur le terrain.

2.2.1 Microscopie

Les examens systématiques ont montré que le recours à la technique de l'addition d'hypochlorite de sodium, suivie d'une sédimentation, améliore le rendement et la sensibilité des examens classiques de frottis au microscope (67). Les études dans les milieux à forte prévalence du VIH ont montré que l'addition d'eau de Javel ménagère aux expectorations, suivie d'une sédimentation toute la nuit, augmentait le nombre de cas détectés d'une proportion allant jusqu'à 17 % (70-72).

"L'examen du frottis des premières expectorations" se définit comme la collecte et l'examen des deux premières expectorations d'une seule journée. On a observé que cette méthode donnait des rendements semblables à la méthode standard, consistant à collecter un échantillon sur le moment et un autre le lendemain, au début de la journée, pour les patients présentant une toux chronique (73).

L'examen microscopique par fluorescence augmente la sensibilité de 10 % en moyenne par rapport aux

examens de frottis classiques (74). Deux études comparant les examens par fluorescence et les frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen sur des échantillons provenant de patients vivant avec le VIH ont établi une différence de sensibilité de 37 % et une augmentation du rendement de 26 % (75-76). L'utilisation de diodes électroluminescentes (DEL), qui réduisent la consommation d'électricité et améliorent l'acceptation par les techniciens de laboratoire est en cours d'évaluation, à la fois pour les examens microscopiques à la lumière classique et par fluorescence.

2.2.2 Méthodes basées sur la culture

En raison de la lenteur de la réplication de *M. tuberculosis*, il faut laisser incuber les milieux de culture solides de deux à huit semaines avant de voir apparaître des colonies. Inversement, les systèmes de cultures en milieu liquide, se fondant sur une détection non radiométrique de la croissance de *M. tuberculosis*, donnent des résultats en sept à 16 jours (68, 77). Toutefois, l'utilisation de ces systèmes reste restreinte dans les pays disposant de ressources limitées. L'impossibilité d'appliquer des techniques rapides de culture empêche le diagnostic précoce et la prise en charge des tuberculoses sensibles ou résistantes aux médicaments.

On a constaté que l'observation microscopique de la sensibilité aux médicaments (MODS : Microscopic-observation drug susceptibility), une technique manuelle de culture en milieu liquide à faible coût, avait une grande sensibilité et une grande spécificité et permettait de détecter *M. tuberculosis* beaucoup plus rapidement que les cultures automatisées en milieu liquide ou les cultures classiques en milieu solide (78). Cette technique a été testée dans les conditions de recherche dans des situations de forte prévalence du VIH, comme au Brésil, en Éthiopie et au Honduras (79-80). Elle doit néanmoins encore être validée dans le cadre des programmes, en particulier pour les personnes vivant avec le VIH. Le contrôle de la qualité et les variations d'un observateur à l'autre pourraient également être des problèmes à résoudre dans le cadre du fonctionnement des programmes.

D'autres techniques de culture en milieu solide, comme l'essai colorimétrique à la thymidine-kinase, l'essai à la nitrate réductase et la culture sur agar en couche mince, ont été aussi mises au point. On peut utiliser ces méthodes pour détecter une croissance mycobactérienne avant l'apparition de colonies visibles ou pour obtenir une indication visuelle de la

résistance à l'isoniazide et à la rifampicine (81). Des études sont nécessaires pour valider leur utilisation en situation de fonctionnement des programmes et dans les populations où il y a une prévalence du VIH.

Le test rapide d'identification des espèces sur bandelette permet de détecter un antigène spécifique de la tuberculose (MPB64) à partir de milieux de culture liquides ou solides positifs, afin de confirmer la présence de *M. tuberculosis* et de différencier sa croissance par rapport à d'autres mycobactéries présentes en culture. Ce test donne des résultats en 15 minutes et il est très sensible (98,6 %) et spécifique (97,9 %) (45).

2.2.3 Technique d'amplification génique

Les tests par amplification de l'acide nucléique détectent l'acide nucléique des mycobactéries en trois à six heures, en général par PCR (polymerase chain reaction). Les méta-analyses ont signalé des estimations très variables de l'exactitude des essais non commerciaux et commerciaux pour la détection de *M. tuberculosis* dans les expectorations (82-83). Les recherches sur le procédé d'amplification isotherme en boucle restent encore très limitées.

Le dispositif Xpert MTB (Cepheid, Californie, États-Unis d'Amérique) est un système prometteur complètement automatisé reposant sur la détection moléculaire de *M. tuberculosis*. Ce système a apporté la preuve qu'il pouvait détecter la tuberculose dans la majorité des échantillons à frottis négatif et dépister la résistance à la rifampicine en 90 minutes (84). La sensibilité de l'essai a été de 90,2 % (IC à 95 % : 84,9 % à 93,8 %) pour trois tests visant à détecter des tuberculoses à frottis négatif mais confirmées par culture, et de 97,6 % (IC à 95 % : 94,4 % à 99,0 %) pour identifier les bacilles résistants à la rifampicine, par rapport aux tests de sensibilité sur le phénotype. Selon certaines indications préliminaires, il pourrait être possible d'adapter ce système pour la détermination de la charge virale du VIH.

FASTPlaque TB (Biotec Laboratories, Ipswich, Royaume-Uni) fait appel à la technique d'amplification des phages. Ce système a été bien testé, y compris en situation de taux élevés d'infection par le VIH, mais il a donné des résultats contradictoires (68).

L'OMS a approuvé l'utilisation de deux tests d'hybridation inverse sur bandelette disponibles dans le commerce qui font appel à la PCR sur l'acide désoxyribonucléique (ADN), suivie d'une hybridation de l'ADN, pour détecter *M. tuberculosis* et les

mutations courantes de *M. tuberculosis* s'associant à la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide (Genotype MDRTBplus, Hain Lifescience, Allemagne et INNO-LiPA Rif.TB, Innogenetics NV, Belgique) (85). Ces deux techniques peuvent potentiellement réduire à deux jours les délais des diagnostics et des tests de sensibilité aux médicaments si elles sont appliquées directement sur des expectorations de patients à frottis positif. Ces essais supposent des laboratoires bien équipés pour pouvoir faire des PCR : salles séparées pour la préparation des échantillons et leur analyse, élimination correcte du matériel et des méthodes, personnel qualifié et assurance externe de la qualité. L'ajout d'essais pour trouver les séquences de *M. tuberculosis* s'associant à une résistance aux fluoroquinolones et aux produits injectables est en cours d'évaluation, ce qui permettra à terme d'avoir des essais pour détecter les tuberculoses ultrarésistantes (XDR) (86).

2.2.4 Autres méthodes de diagnostic et tests sur le lieu des soins

Une revue systématique de la littérature évaluant l'exactitude des tests commerciaux disponibles pour diagnostiquer les anticorps a établi qu'ils avaient une sensibilité limitée et une spécificité irrégulière (87). La spécificité a été plus grande chez les volontaires sains que chez les cas présumés de tuberculose, et les données sont trop rares pour pouvoir déterminer l'exactitude de ces essais chez les patients à frottis négatif ou chez les adultes et les enfants vivant avec le VIH.

Les études se poursuivent pour mettre au point des marqueurs biologiques pouvant indiquer une tuberculose évolutive et suivre la réaction au traitement (guérison et rechute). Toutefois, les tests disponibles doivent être encore perfectionnés, évalués et validés, en particulier pour les personnes vivant avec le VIH. Les candidats ayant le potentiel de déboucher sur de nouveaux outils de diagnostic sont les suivants : détection de la croissance mycobactérienne dans les expectorations ; détection d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* (exemple : AG85) ; détection de l'ADN de *M. tuberculosis* dans les expectorations ou l'urine ; détection de la destruction immunitaire ou médicamenteuse de *M. tuberculosis* dans des cellules sanguines humaines mises en culture ou dans le sang humain ; essais immunologiques hautement multiplexés caractérisant la réponse de l'hôte à l'infection à *M. tuberculosis* (88).

Les tests utilisables sur le lieu même des soins, y compris les centres de santé périphériques (point of care test), en sont aux premiers stades de développement. Des exemples en sont la détection des antigènes dans les urines par des bandelettes réactives ou l'administration d'antigènes par patch transdermique (45, 64). Des travaux exploratoires sont également en cours pour un test sur l'air expiré, sur la base de la détection de molécules organiques volatiles.

Lacunes dans les connaissances :

- Mise au point d'un outil de diagnostic de la tuberculose rapide, simple, précis et extemporané, valable pour tous les patients, dont les enfants et les personnes vivant avec le VIH, et tous les types de tuberculose.
- Efficacité de l'algorithme révisé de l'OMS pour les cas de tuberculose à frottis négatif et de tuberculose extrapulmonaire sur la mortalité chez les patients vivant avec le VIH en cas de présomption de tuberculose.

- Exactitude d'une application complète des techniques de frottis (hypochlorite de sodium et sédimentation, concentration, examen microscopique par fluorescence, etc.) dans les conditions des programmes.
- Évaluation à grande échelle des outils les plus prometteurs actuellement disponibles pour le diagnostic rapide de la tuberculose, y compris pour les résistances aux médicaments et les patients à frottis négatif, dans les conditions des programmes.
- Recherche sur les marqueurs biologiques pour faire la distinction entre infection et maladie et surveiller la réponse au traitement.
- Élaboration de plates-formes multifonctionnelles de diagnostic permettant des essais simultanés ou en série rapide pour diagnostiquer la tuberculose, infection et maladie, et le VIH.

2.3 Questions prioritaires dans le domaine de la recherche intensifiée des cas de tuberculose

QUESTIONS	SCORE
Test simple, rapide, extemporané sur bandelette pour diagnostiquer tous les types de tuberculose (pulmonaire à frottis positif ou négatif, extrapulmonaire, sensible ou résistante aux médicaments) chez tous les patients, y compris les enfants et les personnes vivant avec le VIH.	9,7
Algorithme optimal de dépistage et de diagnostic de la tuberculose à appliquer dans toutes les situations, quelle que soit la prévalence du VIH et de la tuberculose, pour permettre de dépister toutes les formes de tuberculose et pouvant être intégré dans les soins de routine.	9,1
Impact sur les programmes des outils les plus prometteurs actuellement disponibles pour le diagnostic rapide de la tuberculose, y compris pour le diagnostic des résistances et des patients à frottis négatif repérés lors d'études d'évaluation à grande échelle.	9,1
Meilleurs modèles opérationnels pour intensifier la recherche des cas de tuberculose chez les patients vivant avec le VIH dans les établissements de soins du VIH et au niveau communautaire en situation de forte comme de faible prévalence du VIH.	8,7
Moment optimal et fréquence du dépistage systématique de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH.	8,7
Meilleur modèle pour éliminer les retards dans le diagnostic de la tuberculose et accélérer l'initiation du traitement avec les outils existants ; efficacité de l'algorithme révisé de l'OMS pour la tuberculose à frottis négatif sur la mortalité chez les patients vivant avec le VIH avec une présomption de tuberculose.	8,6
Rôle de la recherche des contacts dans la recherche intensifiée des cas de tuberculose (et de VIH) au niveau de la population.	7,8
Meilleures plates-formes multifonctionnelles de diagnostic permettant des tests simultanés ou en série rapide pour diagnostiquer la tuberculose et l'infection à VIH.	7,7
Comment identifier au mieux les formes infracliniques et extrapulmonaires de la maladie chez les sujets co-infectés ou non infectés par le VIH ?	7,4
Meilleurs marqueurs biologiques de la tuberculose pour faire la distinction entre l'infection et la maladie et pour suivre la réponse au traitement.	7,1
Définition, prévalence véritable, histoire naturelle et importance de la tuberculose infraclinique, en particulier pour les personnes vivant avec le VIH.	6,5

CHAPITRE 3 : TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CHEZ LES PERSONNES VIVANT AVEC LE VIH

Il faut administrer le plus tôt possible la thérapie antirétrovirale aux patients tuberculeux vivant avec le VIH. Dans le présent chapitre, nous allons examiner les thèmes de recherche autour de cette question, parmi lesquels l'association optimale de médicaments antirétroviraux (ARV) et antituberculeux et le moment optimal pour commencer la thérapie antirétrovirale. Nous allons aussi examiner d'autres aspects thérapeutiques, comme le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.

3.1 Associations thérapeutiques de médicaments antirétroviraux et antituberculeux

Pour obtenir le succès thérapeutique chez les patients tuberculeux vivant avec le VIH, il faut administrer des schémas thérapeutiques optimaux pour traiter à la fois le VIH et la tuberculose. Pour le VIH, en général trois principes actifs appartenant à deux classes thérapeutiques en traitement de première intention sont nécessaires. Les traitements de deuxième intention, pour les patients infectés par un VIH résistant aux médicaments, sont plus compliqués et peuvent requérir trois ou quatre médicaments appartenant à des classes thérapeutiques différentes. Dans la plupart des situations, la thérapie ARV de première intention comporte un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (efavirenz ou névirapine) avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le traitement du VIH résistant s'appuie sur les inhibiteurs de la protéase, qui incluent en général le ritonavir, un principe actif permettant d'accroître les concentrations plasmatiques du médicament par inhibition du métabolisme du cytochrome P450 (CYP) 3A. Le traitement du VIH ne réussit que si le patient respecte bien et tolère le schéma thérapeutique et si les concentrations de médicaments se maintiennent à un niveau suffisant pour éviter l'émergence de résistances au VIH.

La rifampicine est la pierre angulaire des schémas thérapeutiques antituberculeux classiques, y compris pour les personnes vivant avec le VIH. Comme la rifampicine est un puissant agent inducteur du système hépatique du cytochrome P450, son administration avec les traitements ARV de première ou de deuxième intention entraîne une altération des concentrations de médicaments anti-VIH métabolisés par cette voie. Point important, la rifampicine diminue les concentrations des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de la protéase. Voici un bref aperçu de ce que l'on sait sur ces interactions.

3.1.1 Rifampicine et névirapine

La clairance de la névirapine varie en fonction du sexe, de la présence d'une co-infection par l'hépatite B et de la zone géographique (par exemple les patients originaires de l'Amérique du Sud et des pays occidentaux ont une clairance plus élevée de la névirapine que ceux de Thaïlande ou d'Afrique du Sud) (89). De plus, la biodisponibilité de la névirapine diminue de 20 à 55 % en cas d'administration concomitante de rifampicine (90).

On dispose de données de plus en plus nombreuses, provenant d'ECR et de cohortes observationnelles, selon lesquelles l'administration concomitante de rifampicine et de névirapine entraîne à court terme des concentrations plasmatiques en névirapine infrathérapeutiques (91-95). Toutefois, les résultats au niveau des conséquences de l'administration concomitante de rifampicine et de névirapine pour la suppression virologique sont contradictoires. Une étude en Thaïlande a établi les mêmes résultats virologiques à 144 semaines chez des patients prenant de la névirapine seule et d'autres traités par névirapine et rifampicine (96). On a observé un surcroît d'échecs virologiques (acide ribonucléique [ARN] du VIH ≥ 400 copies/ml) à 18 mois chez des patients en Afrique du Sud recevant de la rifampicine au début du traitement par la névirapine, par rapport aux patients sous névirapine seule (94). Aucune des études n'a fourni des données sur des antécédents de prise de névirapine en dose unique en prévention de la transmission mère-enfant du VIH. On a observé que ce mode d'administration augmentait le taux de mutations amenant des résistances à la névirapine et compromettrait des traitements ultérieurs de la mère et de l'enfant avec des schémas thérapeutiques antirétroviraux comportant des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (97).

La posologie standard de névirapine (200 mg deux fois par jour) pourrait être augmentée pour contrer la diminution des concentrations plasmatiques due à l'administration concomitante de rifampicine. Une étude de modélisation en Afrique du Sud, basée sur des dosages pharmacocinétiques chez des patients recevant la posologie standard de névirapine et de rifampicine, a semblé indiquer qu'une posologie de 300 mg deux fois par jour pourrait être optimale pour atteindre les concentrations sériques recommandées de névirapine chez la plupart des patients (98). De même, une petite étude pharmacocinétique en Inde sur sept patients tuberculeux vivant avec le VIH, avec une augmentation de la posologie de la névirapine à 300 mg deux fois par jour, a permis d'atteindre des niveaux thérapeutiques de névirapine sans hépatotoxicité (99).

Pourtant, il y a en général une réticence à augmenter la posologie standard de névirapine à cause des craintes d'hépatotoxicité. Dans le cadre d'un ECR en Thaïlande, le passage à 600 mg par jour après une première phase à 400 mg s'est associé à une incidence plus élevée des réactions d'hypersensibilité (25 % dans le groupe à 600 mg contre 6 % dans le groupe à la posologie standard) (93).

Enfin, en raison des craintes concernant une toxicité hépatique symptomatique et un exanthème sérieux, la névirapine n'est pas recommandée pour les patientes naïves de tout traitement ARV avec une numération des CD4 supérieure à 250 /mm³ ou chez les hommes ayant une numération des CD4 supérieure à 400/mm³ (100).

3.1.2 Rifampicine et efavirenz

La rifampicine diminue les concentrations plasmatiques d'efavirenz de 20 à 25 % (90), baisse qui pourrait entraîner un échec virologique. Des études sur des patients vivant avec le VIH ont établi qu'une augmentation de la posologie d'efavirenz de 600 mg à 800 mg pourrait compenser cette baisse (101-102). L'ajustement de la posologie des médicaments antirétroviraux est cependant rarement faisable dans les pays disposant de ressources limitées, et de nombreux patients tuberculeux vivant avec le VIH continuent d'être traités à la dose de 600 mg d'efavirenz.

Une étude en Afrique du Sud a observé une grande variation des concentrations plasmatiques d'efavirenz chez une cohorte de 20 patients tuberculeux infectés par le VIH prenant l'efavirenz à 600 mg et de la rifampicine. Malgré cette variabilité des concentrations plasmatiques, 80 % des patients avaient une charge virale indétectable à six mois et 65 % après 21 mois (103). Une autre étude rétrospective en Afrique du Sud a comparé les résultats virologiques chez des personnes recevant une thérapie antirétrovirale à base d'efavirenz (600 mg), associée ou non à la rifampicine dans le cadre d'un traitement antituberculeux, et a révélé que les deux schémas thérapeutiques aboutissaient à un taux semblable d'échecs virologiques (ORa pour l'échec virologique : 1,1, IC à 95 % : 0,8 à 1,5) (94). Une étude en Inde a montré que l'administration concomitante de rifampicine n'avait pas d'effet sur les concentrations plasmatiques en efavirenz en l'administrant à la posologie de 600 mg par jour, ni sur la réponse clinique ou immunologique au traitement. En revanche, les polymorphismes du gène CYP2B6 ont une influence sensible sur les concentrations plasmatiques en efavirenz (104). Un ECR en Thaïlande n'a pas révélé de différences au niveau des concentrations plasmatiques

et au niveau du délai pour parvenir à une charge virale indétectable lorsqu'on administre l'efavirenz à la dose de 600 mg ou de 800 mg chez des patients traités en même temps à la rifampicine (105).

Même si, d'après les données à notre disposition, la posologie standard de 600 mg d'efavirenz suffit en administration concomitante avec la rifampicine, l'utilisation de ce principe actif se heurte à son coût élevé dans les pays disposant de ressources limitées. De plus, son potentiel tératogène, en particulier au premier trimestre de la grossesse, fait qu'il est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, une population très touchée par le VIH en Afrique subsaharienne.

3.1.3 Comparaison de la névirapine et de l'efavirenz pour l'administration concomitante de rifampicine

Un ECR a comparé les thérapies ARV à base d'efavirenz ou de névirapine à des posologies standard chez des patients tuberculeux vivant avec le VIH et sous rifampicine. Cette étude a montré que la dose de 600 mg d'efavirenz une fois par jour suffisait pour supprimer la charge virale, malgré une variation des concentrations sériques d'un patient à l'autre (106). La névirapine, à la posologie standard de 200 mg deux fois par jour, a également été efficace pour atteindre la suppression de la charge virale (73,2 %) ; l'efavirenz s'est montré supérieur (71,8 %), mais pas de manière significative ($P > 0.05$). La suppression de la charge virale a été fixée à un nombre de copies d'ARN du VIH < 50/ml à la semaine 48.

Des études d'observation antérieures ont donné des résultats contradictoires sur l'efficacité de l'efavirenz et de la névirapine administrés avec ou sans rifampicine. Une étude de cohorte au Botswana n'a pas établi de différence dans les résultats immunologiques ou virologiques pendant la première année d'administration de la thérapie ARV à base d'efavirenz ou de névirapine, avec ou sans rifampicine (107). En revanche, des patients en Afrique du Sud ont eu des résultats virologiques moins favorables quand ils ont commencé la névirapine tout en prenant déjà un traitement antituberculeux à base de rifampicine, par rapport à ceux qui ont démarré l'efavirenz après la rifampicine (94). De même, ces patients ont eu des résultats virologiques moins bons par rapport à ceux qui ont commencé le traitement antituberculeux en étant déjà sous traitement ARV à base d'efavirenz ou de névirapine. Toutes ces études ont eu une brève période de suivi pour la mesure de l'activité antivirale.

Aucune n'a porté sur l'utilisation à court terme de l'efavirenz pendant un traitement antituberculeux avec la rifampicine, suivi d'un retour à la névirapine après achèvement du traitement antituberculeux.

Un ECR a examiné l'efficacité de plusieurs schémas thérapeutiques administrés une fois par jour avec la rifampicine. Un tel schéma, comportant de la didanosine, de la lamivudine et de la névirapine, a abouti à des échecs virologiques plus fréquents que le schéma didanosine, lamivudine et efavirenz, à administrer aussi une fois par jour (respectivement 38/57 et 50/59 patients ont atteint une charge virale indétectable à 24 semaines, $P = 0,038$). Il y a eu aussi davantage de décès (11/57 contre 5/59) (108). Toutefois, pour cette étude, la névirapine a été administrée en dose unique de 400 mg une fois par jour, au lieu de la posologie standard de 200 mg deux fois par jour ; il est probable que cela ait contribué à une activité inférieure.

Les rapports sur l'innocuité et la tolérabilité de ces schémas thérapeutiques ont varié entre les études d'observation. Pour certaines, il n'y a pas eu de différence au niveau des effets indésirables entre la névirapine et l'efavirenz en administration concomitante avec la rifampicine (94, 107, 109), alors que d'autres ont observé des taux plus élevés d'hépatotoxicité due à la névirapine (110).

3.1.4 Rifampicine et inhibiteurs de la protéase

Lorsqu'on administre de la rifampicine avec des inhibiteurs de la protéase sans dose de renforcement de ritonavir, on observe des baisses de concentration des inhibiteurs de la protéase allant jusqu'à 90 %. Les études pharmacocinétiques sur le saquinavir (111-112), le lopinavir (113) et l'atazanavir (114) – tous renforcés par le ritonavir et administrés avec la rifampicine – ont révélé des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la protéase très variables et le plus souvent infrathérapeutiques. Ces études, pour la plupart menées chez des volontaires en bonne santé, ont établi également une incidence élevée des réactions indésirables sévères, amenant à interrompre l'administration du médicament prescrit en même temps que la rifampicine.

3.1.5 Associations de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

Les schémas thérapeutiques associant trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (appelés en anglais « *triple nukes* ») pour le traitement de première

intention du VIH permettent d'éviter les interactions entre les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et la rifampicine. Toutefois, une étude sur 1147 personnes vivant avec le VIH aux États-Unis a montré que ces schémas thérapeutiques avaient une efficacité virologique inférieure à ceux comportant un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (115). Une étude d'observation a porté sur la triple association d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse abacavir, zidovudine et lamivudine chez des patients tuberculeux infectés par le VIH et a signalé le succès virologique du traitement (copies d'ARN du VIH <50/ml) pour 76 % des patients à 24 semaines. Aucune réaction d'hypersensibilité n'a été observée (116).

3.1.6 Schémas thérapeutiques à base de rifabutine

La rifabutine, dérivé semi-synthétique de la rifampicine, est un inducteur moins puissant du système CYP, et on l'a administrée avec succès chez des personnes prenant aussi une thérapie ARV avec un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ou un inhibiteur de la protéase. Un examen systématique n'a mis à jour aucune différence en termes d'efficacité entre les schémas antituberculeux à base de rifabutine ou de rifampicine, évaluée au moyen de la conversion de la culture à partir des expectorations après deux, trois ou six mois de traitement (117). Toutefois, cet examen a pris principalement en compte des études chez des patients non infectés par le VIH. Une étude rétrospective a montré que les modifications du taux de rechute de la tuberculose chez les personnes vivant avec le VIH n'avaient pas de lien avec l'administration de rifampicine ou de rifabutine (118).

Les concentrations en rifabutine peuvent être affectées par les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase ; des ajustements de posologie pourraient donc s'imposer (119). Toutefois, les données sur lesquelles s'appuient les recommandations actuelles pour l'ajustement de la posologie proviennent principalement d'études chez des sujets de race blanche. On a signalé des rechutes de tuberculose à résistance acquise à la rifampicine chez des patients vivant avec le VIH ayant pris la posologie recommandée de rifabutine en association avec des inhibiteurs de la protéase renforcés (120). En Afrique du Sud et au Viet Nam, des études pharmacocinétiques sont en cours sur l'utilisation de la rifabutine à différentes posologies, avec l'administration concomitante d'efavirenz et de névirapine, avec du lopinavir ou de l'indinavir renforcés par le ritonavir.

La rifabutine agit moins que la rifampicine sur les concentrations plasmatiques en inhibiteurs de la protéase. Elle a donc été proposée pour remplacer la rifampicine chez les personnes vivant avec le VIH, traitées avec un inhibiteur de la protéase renforcé par le ritonavir. Elle a été ajoutée à la liste OMS des médicaments essentiels pour la rendre plus disponible et plus abordable dans les pays disposant de ressources limitées (121). L'absence de formulation de la rifabutine avec d'autres médicaments antituberculeux pourrait cependant en limiter l'usage dans ces conditions.

Lacunes dans les connaissances :

- Schémas thérapeutiques antirétroviraux optimaux de première et deuxième intentions, en termes d'innocuité, de tolérabilité, d'efficacité, de posologie optimale et d'aspects opérationnels, en association avec des traitements à base de rifampicine. De préférence, ces combinaisons doivent réduire le plus possible l'apparition de résistances du VIH et les rechutes de la tuberculose.
- Schémas thérapeutiques concomitants optimaux pour les femmes en âge de procréer et les enfants.
- Meilleure compréhension de la pharmacocinétique des associations les plus courantes de médicaments ARV et antituberculeux pour mieux définir les interactions médicamenteuses et les concentrations de médicaments pouvant être atteintes.
- Utilisation des nouveaux agents anti-VIH en association avec les schémas thérapeutiques antituberculeux existants et nouveaux.
- Posologie, innocuité, tolérabilité, efficacité optimales et aspects opérationnels de la rifabutine pour les personnes vivant avec le VIH, avec ou sans thérapie ARV (inhibiteurs de la protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

3.2 Moment optimal pour commencer une thérapie ARV chez les patients tuberculeux infectés par le VIH

Des ECR sont en cours en Asie et en Afrique subsaharienne pour déterminer le moment optimal auquel il faut commencer la thérapie ARV chez les personnes vivant avec le VIH, chez lesquelles on vient de diagnostiquer une tuberculose évolutive. Ces études comparent les patients commençant le traitement

ARV dans les quatre premières semaines ou dans les huit à 12 semaines après le début du traitement antituberculeux (122). Les résultats d'une étude en Afrique du Sud ont confirmé les recommandations actuelles de l'OMS préconisant de ne pas attendre la fin du traitement antituberculeux pour commencer la thérapie ARV chez ces patients. Les taux de mortalité ont été sensiblement plus élevés chez les patients commençant la thérapie ARV après avoir achevé le traitement antituberculeux, par rapport à ceux qui ont commencé dans les deux premiers mois de la phase intensive du traitement antituberculeux ou juste après avoir achevé celle-ci (123). Une étude au Cambodge sur 661 patients a révélé une baisse de la mortalité de 34 % si la thérapie ARV est initiée dans les deux premières semaines du traitement antituberculeux au lieu d'attendre huit semaines (124).

Les données provenant d'une cohorte de 313 patients espagnols ont montré que le commencement de la thérapie ARV dans les deux premiers mois du traitement antituberculeux était, par rapport à un démarrage au bout de trois mois de traitement antituberculeux, un facteur prédictif indépendant de survie (hazard ratio [HR] : 0,37, IC à 95 % : 0,17 à 0,66) (125). De même, une étude en Thaïlande a permis de constater que le risque de décès augmentait avec le délai dans lequel la thérapie ARV était instituée (HR 9,0, IC à 95 % : 1,1 à 73,0 lorsqu'elle était retardée par rapport à ceux qui la commençaient dans les 120 premiers jours de traitement antituberculeux) (109). Dans une étude rétrospective en Afrique du Sud, le démarrage de la thérapie ARV dans les 30 premiers jours de traitement antituberculeux n'a pas augmenté la mortalité (126). Une étude au Malawi a fait état de la prise en charge clinique de patients vivant avec le VIH et la tuberculose qui ont commencé la thérapie ARV deux semaines après le début du traitement antituberculeux. La prise en charge clinique a été compliquée par la survenue de réactions indésirables sévères, comme l'hépatotoxicité, l'exanthème ou la neuropathie périphérique (91). La plupart de ces réactions ont nécessité un traitement symptomatique, mais n'ont entraîné l'interruption du traitement que pour un patient.

Lacunes dans les connaissances :

- Moment et prise en charge optimale des patients infectés par le VIH pour démarrer la thérapie antirétrovirale lorsqu'ils ont aussi une tuberculose évolutive.

3.3 Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

La tuberculose associée au syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (tuberculose-IRIS) est une complication connue de la thérapie ARV (127). On s'accorde de plus en plus à reconnaître deux formes à ce syndrome. *Le syndrome paradoxal* se développe chez des patients sous traitement antituberculeux qui commencent une thérapie ARV et chez lesquels on observe une dégradation de l'état clinique à médiation immunitaire. *Le syndrome « démasquant » une tuberculose* apparaît chez une proportion plus réduite de patients qui ne sont pas sous traitement antituberculeux. Ceux-ci commencent une thérapie ARV et développent alors une tuberculose associée à ce traitement avec des symptômes inflammatoires au cours des premiers mois. On a évoqué la possibilité que ce syndrome soit alors déclenché par la reconstitution immunitaire induite par les ARV. Des définitions des cas cliniques à utiliser dans les pays disposant de ressources limitées ont été proposées (128). Une étude prospective en Afrique du Sud pour évaluer ces définitions a permis d'observer une concordance positive de 72 % et une concordance négative de 93 % entre la définition du syndrome paradoxal et l'opinion des experts (129). Pour le syndrome « démasquant », la concordance positive entre la définition et l'opinion des experts était de 63 % et la concordance négative de 100 %.

On a signalé des formes paradoxales chez 8 à 43 % des patients tuberculeux commençant les ARV (128). Un diagnostic différentiel essentiel est la tuberculose résistante aux médicaments, qui peut aussi se présenter avec une amélioration initiale de l'état clinique suivie d'une dégradation. Il pourrait y avoir un chevauchement important entre les deux phénomènes, comme signalé en Afrique du Sud, où 10 % des cas présumés de ce syndrome avaient une tuberculose résistante à la rifampicine (130).

Jusqu'à présent, il n'existe pas de recommandations fondées sur des bases factuelles pour la prévention ou le traitement de la forme paradoxale de ce syndrome. Un essai de la prednisolone en double aveugle contre placebo a montré qu'un traitement de prednisolone de quatre semaines à partir du moment du diagnostic du syndrome réduisait la durée de l'hospitalisation et la nécessité de procédures médicales, sans provoquer un surcroît de réactions indésirables ou d'infections sévères (131). Toutefois, de nombreux patients de cette étude ont dû avoir un traitement plus long par les corticostéroïdes, s'association à une toxicité supplémentaire.

Dans les études faisant état d'évolution des taux de tuberculose dans le temps au cours de la thérapie ARV, les taux d'incidence sont invariablement les plus élevés au cours des premiers mois (29). Ces cas pourraient survenir à cause d'une immunodéficience persistante ou du fait que la restauration immunitaire démasque la tuberculose-maladie. Un rapport d'Afrique du Sud donne des preuves épidémiologiques que les tuberculoses « démasquées » ont constitué plus de 30 % des cas se présentant dans les quatre premiers mois de thérapie ARV (35). Parmi ceux pour lesquels une tuberculose est dévoilée, on propose que le petit sous-groupe de cas qui sont associés à des symptômes inflammatoires soient intégrés dans le « IRIS démasquant une tuberculose » (132). Toutefois, le tableau clinique de ce syndrome n'est pas bien défini.

Comme la plupart des épisodes de ce syndrome guérissent spontanément sans qu'il ne s'y associe une mortalité significative (133), le risque qu'il survienne doit être comparé à l'avantage de démarrer rapidement la thérapie antirétrovirale chez les patients présentant une immunosuppression à un stade avancé.

Lacunes dans les connaissances :

- Évaluation et validation de définitions consensuelles des cas cliniques de syndrome paradoxal.
- Définition du cas clinique et tableau clinique du syndrome démasquant la tuberculose et détermination de son rôle dans la mortalité précoce.
- Identification des marqueurs immunologiques pour prédire et diagnostiquer le syndrome.
- Élaboration et évaluation d'algorithmes cliniques pour poser les principaux diagnostics différentiels du syndrome dans différentes situations.
- Rôle de la tuberculose résistante chez les patients tuberculeux infectés par le VIH dans la dégradation rapide de l'état clinique après avoir commencé la thérapie antirétrovirale.
- Prévention et prise en charge optimale du syndrome, en particulier dans les cas où le pronostic vital est engagé.
- Rôle des corticostéroïdes et des modulateurs de l'immunité dans la prise en charge du syndrome.

3.4 Schémas thérapeutiques antituberculeux

On ignore précisément la durée optimale du traitement antituberculeux pour les personnes vivant avec le VIH. Dans le passé, des études d'observation ont révélé, par rapport aux patients séronégatifs pour le VIH, des taux de rechute de la tuberculose légèrement (mais pas de manière significative) plus élevés chez les personnes séropositives traitées avec le schéma standardisé de brève durée de six mois (134). En revanche, un examen rétrospectif a établi que les taux de rechute après un schéma thérapeutique de six mois à base de rifampicine étaient sensiblement plus élevés chez les personnes vivant avec le VIH (9,3 contre 1,0 pour 100 personnes-années, $P < 0,001$) (135). Les schémas thérapeutiques intermittents à base de rifampicine chez les patients tuberculeux vivant avec le VIH se sont également associés significativement à des taux de rechute et de mortalité plus élevés (108), comme les traitements de brève durée (135).

Des médicaments actuels ou nouveaux sont à l'étude pour le traitement de la tuberculose sensible et multirésistante aux médicaments, parmi lesquels la dernière génération de méthoxy-fluoroquinolones, gatifloxacine et moxifloxacine ; le TMC207 ; les nitroimidazoles OPC67683 et PA824 ; le SQ109 et le LL3858 (136). Dans une étude de phase 2, l'adjonction de TMC207 au traitement standard de la tuberculose-MDR a accru la proportion de patients ayant une conversion de la culture des expectorations et a réduit le délai de conversion par rapport au placebo (137). Par contre, les personnes vivant avec le VIH et ayant une numération des CD4 inférieure à 300 cellules/mm³ et celles sous traitement ARV ont été exclues de l'essai. De nouveaux médicaments doivent être testés chez les patients vivant avec le VIH et des souches de *M. tuberculosis* sensibles ou multirésistantes, qu'il y ait ou non administration concomitante de la thérapie ARV et quel que soit le niveau d'immunosuppression du patient. De plus, des stratégies novatrices pour raccourcir le traitement antituberculeux, comme le remplacement de l'éthambutol par la moxifloxacine, sont actuellement à l'étude (138). Les modes opératoires devant être étudiés comportent de nouveaux médicaments susceptibles de remplacer la rifampicine et de faciliter l'administration concomitante des traitements ARV et antituberculeux, ainsi que des schémas thérapeutiques plus brefs et plus efficaces, compatibles avec les ARV.

Lacunes dans les connaissances :

- Durée optimale du traitement antituberculeux chez les personnes vivant avec le VIH.
- Rôle du traitement antituberculeux empirique pour faire baisser la mortalité chez les personnes vivant avec le VIH.
- Innocuité et efficacité des médicaments antituberculeux nouveaux et novateurs contre les tuberculoses sensibles ou résistantes chez les personnes vivant avec le VIH, avec ou sans traitement antirétroviral.
- Mise au point de médicaments novateurs pour remplacer la rifampicine et faciliter l'administration concomitante des traitements antirétroviraux et antituberculeux.
- Identification de schémas thérapeutiques antituberculeux plus courts et plus efficaces, compatibles avec la thérapie antirétrovirale.

3.5 Questions prioritaires de recherche dans le domaine du traitement antituberculeux chez les personnes vivant avec le VIH

QUESTIONS	SCORE
Innocuité, efficacité et paramètres pharmacocinétiques des médicaments nouveaux et novateurs pour remplacer la rifampicine et raccourcir le traitement antituberculeux, afin de guérir les tuberculoses sensibles ou résistantes chez les personnes vivant avec le VIH, avec ou sans ARV (de première ou deuxième intention).	9,5
Meilleurs schémas thérapeutiques ARV de première et deuxième intentions, en termes d'innocuité, d'efficacité, de tolérabilité, de posologie optimale et d'interactions médicamenteuses, à utiliser en association avec les traitements antituberculeux à base de rifampicine.	9,3
Moment optimal pour démarrer le traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH et ayant une tuberculose évolutive, sensible ou résistante aux médicaments.	9,1
Meilleures stratégies de traitement concomitant de la tuberculose et du VIH dans certaines populations, comme les femmes en âge de procréer, les personnes ayant une maladie hépatique sous-jacente et les consommateurs de drogue par injections ayant aussi une hépatite B ou C.	8,6
Innocuité, efficacité et tolérabilité des principes actifs contre le VIH les plus récents en association avec les schémas thérapeutiques antituberculeux existants de première et deuxième intentions.	8,5
Innocuité, efficacité, posologie optimale et interactions médicamenteuses de la rifabutine pour guérir la tuberculose évolutive, éviter les rechutes et éviter les échecs par résistance acquise à la rifampicine chez les personnes vivant avec le VIH sous ARV, y compris sous inhibiteur de l'intégrase.	8,2
Interactions médicamenteuses entre les médicaments ARV et les traitements antituberculeux de deuxième intention chez tous les patients, y compris les enfants et les femmes enceintes.	8,2
Meilleures présentations galéniques d'ARV et d'antituberculeux permettant des associations à doses fixes facilitant l'observance pendant la durée du traitement concomitant.	8,1
Quels sont les meilleurs schémas thérapeutiques pour les patients tuberculeux chez lesquels le traitement antituberculeux de première intention échoue, ou qui rechutent dans les deux ans, en situation de prévalence du VIH et de la tuberculose et où les tests de sensibilité ne sont pas disponibles ?	8,1
Posologie et durée optimales des traitements antituberculeux à base de rifampicine chez l'adulte et l'enfant vivant avec le VIH.	7,6
Quels sont les définitions optimales du cas clinique, les facteurs de risque, les facteurs prédictifs et les stratégies pour éviter le IRIS en rapport avec la tuberculose (forme paradoxale ou démasquant une tuberculose) chez l'adulte et l'enfant ?	7,4

CHAPITRE 4 : TUBERCULOSE RESISTANTE AUX MEDICAMENTS ET VIH

Malgré le risque accru de tuberculose-MDR ou XDR chez les personnes vivant avec le VIH, on accorde peu d'attention à l'interface entre les deux épidémies (139). Dans ses lignes directrices, l'OMS préconise des stratégies thérapeutiques standardisées ou individualisées pour le traitement de la tuberculose-MDR, avec au moins quatre médicaments ayant une efficacité certaine ou quasi-certaine pour une durée d'au moins 18 mois après conversion de la culture, quel que soit le statut VIH du patient (140). La prévention, le dépistage et le diagnostic précoce des tuberculoses-MDR et XDR chez les personnes vivant avec le VIH sont des aspects importants de la prise en charge des patients co-infectés. Dans le présent chapitre, nous allons passer en revue les aspects de la recherche qui portent sur la tuberculose-MDR et XDR chez les personnes vivant avec le VIH, parmi lesquels l'épidémiologie, le diagnostic, les stratégies thérapeutiques et la prise en charge des personnes au contact de patients ayant une tuberculose résistante.

4.1 Épidémiologie de l'infection à VIH et de la tuberculose résistante

L'infection à VIH a été étroitement associée à une flambée multi-institutionnelle de tuberculose-MDR dans la ville de New York au début des années 1990. L'épidémie était liée à de mauvaises mesures de lutte contre l'infection et s'est produite avant l'avènement des thérapies antirétrovirales (141). La co-infection VIH/tuberculose-MDR a résulté en un raccourcissement de la durée de survie et des taux de mortalité élevés chez les patients. Plus récemment, à Tugela Ferry (Afrique du Sud), une flambée de tuberculose-XDR a affecté de manière prédominante des personnes vivant avec le VIH. On a recensé 52 décès sur 53 patients dans un délai médian de 16 jours après le recueil des échantillons pour les tests de sensibilité ; 44 % des patients étaient positifs pour le VIH (142). L'administration de la thérapie ARV n'a pas amélioré la survie et 15 patients séropositifs sous traitement ARV (34 % des patients) sont morts de tuberculose-XDR.

Il y a peu de données épidémiologiques sur une association entre l'infection à VIH et la tuberculose-MDR, soit transmise, soit acquise, au niveau population et les données dont on dispose sont divergentes. Seuls sept pays participant au projet mondial sur la résistance aux médicaments antituberculeux ont fourni des données sur la tuberculose-MDR stratifiées en fonction du statut VIH. Aucun de ces sept pays n'a une épidémie de VIH généralisée. Il n'y a pas d'association entre l'infection à VIH et la tuberculose-MDR dans cinq de ces pays mais

une association significative entre les deux en Lettonie (OR 2,1, IC à 95 % : 1,4 à 3,0) et en Ukraine (OR 1,5, IC à 95 % : 1,1 à 2,0) (143). Une enquête sur 1496 patients tuberculeux dans les secteurs civils et pénitentiaires en Ukraine a indiqué une association positive significative entre le statut par rapport au VIH et la tuberculose-MDR (OR 1,7, IC à 95 % : 1,3 à 2,3) (144).

Plusieurs études menées en Afrique subsaharienne (145-146), en Amérique du Sud (147) et en Asie du Sud Est (148-151), et une effectuée dans 11 pays (152) n'ont pas permis d'observer d'association entre la tuberculose-MDR et l'infection à VIH. Cela étant, la plupart d'entre elles n'ont porté que sur de petits nombres de cas de tuberculose-MDR et elles ont eu lieu avant l'expansion significative de la double épidémie de VIH et de tuberculose résistante aux médicaments. Un examen systématique de 32 études dans 17 pays n'a pas mis en évidence d'association générale entre la tuberculose-MDR et l'infection à VIH, mais cette analyse a été limitée par l'absence d'ajustement pour les facteurs de confusion potentiels et la taille réduite de l'échantillonnage pour chaque étude (153).

On a peu d'informations sur l'extension de la tuberculose-MDR chez les personnes vivant avec le VIH dans le monde, en particulier en Afrique subsaharienne (139, 143). Il est possible que l'infection à VIH soit très prévalente chez les patients atteints de tuberculose-MDR en Afrique (154), à l'instar de la prévalence du VIH chez les personnes ayant une tuberculose sensible. La séparation des programmes de lutte contre le VIH et contre la tuberculose pourrait avoir contribué à cette absence de données précises. Toutefois, les programmes de lutte antituberculeuse ont commencé récemment à faire des tests réguliers et à notifier la co-infection par le VIH, et les programmes de lutte contre le VIH font en routine le dépistage et la notification de la tuberculose.

La résistance acquise à la rifampicine chez des patients tuberculeux vivant avec le VIH et auparavant sensibles est bien établie (154). Récemment, on a mis en évidence que, chez l'adulte, la tuberculose résistante résulte fréquemment de la transmission d'une souche résistante. Une étude à Shanghai a montré que, sur 38 patients ayant une tuberculose pulmonaire et un statut inconnu vis-à-vis du VIH, 27 (84 %) avaient une résistance provenant de la transmission d'une souche résistante de *M. tuberculosis* (155). La réinfection exogène a été la cause de tuberculose-MDR et XDR chez 17 patients traités à l'hôpital de district de Tugela Ferry en Afrique du Sud, dont 15 étaient infectés par le VIH. Cette réinfection exogène a été mise en évidence par spoligotypage des isolats initiaux puis ultérieurs

du suivi (156). Les 17 patients avaient été hospitalisés auparavant. Un examen systématique a confirmé que la tuberculose-MDR primaire (transmission directe d'une souche résistante) s'est associée à l'infection à VIH (rapport de prévalence sommaire 2,72, IC à 95 % : 2,03 à 3,66) (153).

On sait peu de chose sur la tuberculose résistante aux médicaments chez les enfants infectés ou non par le VIH. En raison de la nature paucibacillaire de la tuberculose-maladie chez l'enfant, il est plus probable que la résistance provienne de la transmission d'une souche résistante et non du développement pendant le traitement (157).

Lacunes dans les connaissances :

- Détermination de la charge mondiale et régionale de la tuberculose-MDR et XDR, ainsi que des facteurs prédictifs de résistance aux médicaments, chez les personnes vivant avec le VIH.
- Impact de l'infection à VIH concomitante sur la transmission, l'acquisition et l'évolution de la tuberculose résistante aux médicaments chez les patients vivant avec le VIH, avec ou sans traitement antirétroviral.
- Impact de l'initiation précoce de la thérapie antirétrovirale sur la transmission de la tuberculose-MDR et XDR.
- Critères de surveillance qui permettraient l'identification de flambées de tuberculose-MDR dans les établissements de santé et le déclenchement d'une riposte rapide dans les pays disposant de ressources limitées.

4.2 Aspects relatifs au diagnostic pour l'identification de la tuberculose résistante chez les personnes vivant avec le VIH

L'appui d'un laboratoire, en particulier pour la culture des mycobactéries, et les tests de sensibilité aux médicaments antituberculeux, de première intention comme de deuxième intention, sont indispensables pour la prise en charge de la tuberculose résistante (comme indiqué au chapitre 2). Les capacités de laboratoire limitées et l'absence d'outils de diagnostic rapides, à utiliser sur place au moment des soins, pour la tuberculose-MDR et XDR sont les principales barrières pour étendre la prise en charge de ce type de tuberculose. Mais il existe aussi d'autres obstacles, dont le manque de méthodes standardisées, reproductibles

et fiables pour tester la sensibilité aux médicaments de deuxième intention. Une autre question est que l'on ignore la portée clinique de la monorésistance et de la résistance croisée in vitro pour les antituberculeux de deuxième intention (158).

Lacunes dans les connaissances (en plus de celles déjà mentionnées au chapitre 2) :

- Mise au point de méthodes moléculaires rapides pour détecter la sensibilité à tous les médicaments antituberculeux de deuxième intention.
- Standardisation des tests de sensibilité pour tous les médicaments de deuxième intention et importance clinique de ces tests.
- Valeur pronostique de la monorésistance et des résistances croisées in vitro entre médicaments de deuxième intention, dont les fluoroquinolones.
- Modèles opérationnels pour étendre les capacités de laboratoire en matière de culture et de tests de sensibilité.

4.3 Stratégies de traitement de la tuberculose résistante chez les personnes vivant avec le VIH

Il y a peu de données sur l'expérience clinique du traitement des patients ayant une infection à VIH et une tuberculose résistante, ce qu'illustre une méta-analyse de 34 études sur les résultats de traitement de 8502 patients atteints de tuberculose-MDR, pour lesquels le statut par rapport au VIH n'a pas été systématiquement signalé (159).

On a signalé de piètres résultats thérapeutiques et des taux de mortalité élevés pour les patients vivant avec le VIH et traités pour une tuberculose-MDR (160-162). À Tugela Ferry (Afrique du Sud), on a fait état d'une mortalité à un an de 69 % pour les patients atteints de tuberculose-MDR et de 82 % en cas de tuberculose XDR. 40 % des patients atteints de tuberculose-MDR et 54 % de ceux atteints de tuberculose XDR sont morts dans les 30 jours suivant la collecte des expectorations (163). Au total, 90 % des patients atteints de tuberculose-MDR et 97 % de ceux avec une tuberculose-XDR étaient séropositifs pour le VIH. On a également observé une mortalité précoce pour les patients vivant avec le VIH et ayant la tuberculose-MDR au Pérou où 55 % de ces patients (17/31) sont morts dans les deux mois suivant le diagnostic (162). En Thaïlande, la tuberculose-MDR a été un facteur de risque de décès chez les patients vivant avec le VIH (HR 11,7, IC à 95 % : 2,1 à 64,9) (164). De 1993 à 2007 aux États-Unis d'Amérique, on a signalé

une mortalité plus élevée malgré traitement pour les patients atteints de tuberculose-XDR par rapport aux cas de tuberculose-MDR ou sensible. La proportion de patients séropositifs pour le VIH était de 81 % (21/26) (rapport de prévalence 1,82, IC à 95 % : 1,10 à 3,02) (165). En revanche, une étude rétrospective en hôpital portant sur 60 patients traités pour une tuberculose-XDR en Afrique du Sud n'a pas relevé de lien entre la mortalité et le statut VIH (HR 0,96, IC à 95 % : 0,52 à 1,78) (166).

On signale en général de mauvais résultats de traitement pour les patients atteints de tuberculose résistante et infectés par le VIH. Pourtant, dans une étude en Argentine, les taux de mortalité ont baissé et la survie s'est améliorée dans une cohorte de patients vivant avec le VIH, traités pour la tuberculose-MDR et recevant la thérapie antirétrovirale, par rapport aux groupes témoins d'avant les traitements antirétroviraux (167). On a aussi observé une amélioration de la survie chez des Sud-Africains vivant avec le VIH et bénéficiant de traitements individualisés pour la tuberculose-XDR, avec une conversion des cultures vers la négativité pour 20 % d'entre eux (12/60). Une thérapie antirétrovirale était administrée à 35 % d'entre eux (166).

Le cumul des toxicités et des interactions médicamenteuses complique la prise en charge des patients sous ARV et médicaments antituberculeux de deuxième intention (154, 168). On en sait peu sur l'association optimale de médicaments antituberculeux de deuxième intention et sur la durée du traitement chez les patients vivant avec le VIH, qu'ils soient sous traitement ARV ou non, ou sur le meilleur moment pour entreprendre la thérapie antirétrovirale. Toutefois, compte tenu des taux de mortalité élevés chez les patients vivant avec le VIH et une tuberculose résistante, il est recommandé de commencer rapidement la thérapie ARV pour éviter une mortalité prématurée (168). Dans de nombreux cas, il peut être avantageux de commencer le traitement ARV pour les patients tuberculeux vivant avec le VIH qui attendent encore les résultats des tests de sensibilité et pourraient ne pas bénéficier du traitement antituberculeux optimal.

De nouvelles classes d'antituberculeux, comme les diarylquinolines, sont à l'étude (136). Une étude récente d'un nouveau médicament antituberculeux a été faite sur 47 patients. Seuls 13 % d'entre eux cependant étaient séropositifs pour le VIH, leur numération des CD4 était élevée et aucun n'était sous traitement ARV. Ces patients recevaient un schéma thérapeutique de cinq médicaments contre la tuberculose-MDR. L'addition du TMC207 à ce schéma thérapeutique a permis une conversion plus rapide des cultures de *M. tuberculosis*

à la négativité, à huit semaines, par rapport au placebo (HR 11,8, IC à 95 % : 2,3 à 61,3, P = 0,003). L'incidence similaire des réactions indésirables était similaire dans les deux groupes de l'étude, sous traitement et sous placebo (137). Il est urgent d'étudier les interactions médicamenteuses entre le TMC207 et les ARV ; une étude sur les interactions avec le ritonavir est en cours.

La transmission nosocomiale prouvée de souches de *M. tuberculosis* MDR et XDR a mis en évidence la nécessité de développer des modèles de prise en charge ambulatoire et en communauté pour soigner les patients vivant avec le VIH et une tuberculose résistante et de renforcer les procédures de lutte contre les infections à tous les niveaux (139, 168). Les modèles de traitement dans la communauté sont discutés au chapitre 6.

Lacunes dans les connaissances :

- Associations médicamenteuses optimales et durée du traitement de la tuberculose-MDR et XDR chez les patients vivant avec le VIH, avec ou sans thérapie antirétrovirale.
- Interactions médicamenteuses entre les antituberculeux de deuxième intention et les ARV.
- Documentation des résultats et de l'expérience cliniques en termes de tolérabilité, d'innocuité, d'efficacité, d'acceptation des médicaments, d'observance des traitements et de taux de mortalité pour les patients atteints de tuberculose-MDR, séropositifs pour le VIH et traités par diverses associations médicamenteuses.
- Directives pour la reconnaissance et la prise en charge des effets indésirables dus à l'administration concomitante de médicaments antituberculeux de deuxième intention et d'ARV.
- Moment optimal pour entreprendre la thérapie ARV chez les patients ayant une tuberculose résistante.
- Incidence et facteurs de risque du syndrome de reconstitution immunitaire chez les patients vivant avec le VIH qui ont une tuberculose résistante.
- Modèles les plus adaptés pour les soins de la tuberculose résistante dans les pays disposant de ressources limitées et de forte charge du VIH et indicateurs pour évaluer ces modèles.

4.4 Prise en charge des personnes en contact avec des patients atteints de tuberculose résistante

On sait peu de chose à ce sujet, y compris pour les contacts qui sont aussi séropositifs pour le VIH. Il faut mettre en place des mesures de lutte anti-infectieuse pour réduire la transmission de la tuberculose résistante à l'entourage. Toutefois, même après confirmation d'une infection à *M. tuberculosis* chez un contact, le profil de sensibilité de la souche infectante est inconnu. On ne peut en effet pas déduire qu'elle a été transmise par le cas source dans le foyer. Une étude au Pérou a révélé que seuls 17 % des isolaments de *M. tuberculosis* à partir des cas secondaires dans l'entourage proche de patients atteints de tuberculose-MDR avaient le même profil de sensibilité que la souche isolée à partir du cas source (169). De plus, on ignore les schémas thérapeutiques optimaux et la durée du traitement préventif pour une infection latente par une souche résistante de *M. tuberculosis*. Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer le traitement

préventif à administrer aux contacts de patients atteints de tuberculose-MDR, qu'ils soient séropositifs ou séronégatifs pour le VIH (158). Il convient d'inclure dans les études de nouveaux vaccins antituberculeux les personnes en contact avec des patients atteints de tuberculose résistante, avec ou sans infection par le VIH (158).

Lacunes dans les connaissances :

- Prise en charge optimale des contacts de patients atteints de tuberculose-MDR, qu'ils soient séropositifs ou non pour le VIH, et schéma thérapeutique optimal (médicaments seuls ou en association, sûrs et efficaces) pour le traitement antituberculeux préventif chez ces contacts.
- Intégration des contacts de patients atteints de tuberculose résistante, avec ou sans infection au VIH, dans les études de nouveaux vaccins antituberculeux.

4.5 Questions prioritaires de recherche sur la tuberculose résistante et l'infection à VIH

QUESTIONS	SCORE
Impact pour les programmes et avantages pour les résultats des traitements individuels que peuvent avoir les essais par hybridation inverse sur bandelette et autres essais ne reposant pas sur la culture pour le diagnostic de la tuberculose résistante au niveau périphérique des soins.	8,8
Charge véritable, facteurs prédictifs et dynamique de la transmission de la tuberculose-MDR et XDR dans les pays disposant de ressources limitées et de forte prévalence du VIH.	8,6
Meilleur modèle de soins(en hôpital ou en communauté) pour la tuberculose résistante dans les pays à forte prévalence, prenant en compte les droits fondamentaux de santé publique et les droits individuels du patient.	8,3
Innocuité, efficacité, tolérabilité et posologie optimale d'un médicament unique ou d'une association pour la prévention de la tuberculose chez les contacts de patients atteints de tuberculose-MDR, y compris les enfants, les personnes vivant avec le VIH et les femmes enceintes.	8,2
Impact du commencement précoce de la thérapie antirétrovirale (en termes de numération des CD4) sur les résultats thérapeutiques et sur la transmission de la tuberculose résistante.	8,1
Méthodes moléculaires rapides de détection de la résistance à tous les antituberculeux de deuxième intention.	8,1
Impact de l'infection à VIH concomitante sur la transmission, l'acquisition et l'évolution de la tuberculose résistante chez les personnes vivant avec le VIH, sous traitement ARV ou pas.	8,0
Surveillance ou critères cliniques permettant de repérer les flambées de tuberculose-MDR et XDR dans des établissements de soins et de les contrer rapidement.	7,7
Comment reconnaître et prendre en charge au mieux les réactions indésirables dues à l'administration concomitante d'antituberculeux de deuxième intention et d'antirétroviraux ?	7,5
Comment standardiser au mieux les tests de sensibilité pour les antituberculeux de deuxième intention ?	7,3

CHAPITRE 5 : TUBERCULOSE ET VIH CHEZ LA MÈRE ET L'ENFANT

La tuberculose associée au VIH chez la femme enceinte, la mère allaitante et l'enfant est un domaine négligé, que ce soit au niveau de l'exécution des programmes ou de la recherche. Nous allons examiner dans ce chapitre les questions relatives à la tuberculose chez les femmes vivant avec le VIH, avec les conséquences sur la morbidité et la mortalité. Nous allons également mettre en avant les difficultés de la prévention, du diagnostic et de la prise en charge de la tuberculose de la mère et de l'enfant dans le contexte de l'épidémie de VIH et définir les besoins cruciaux de recherche.

5.1 Tuberculose et VIH en pédiatrie

5.1.1 Épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH

On ignore la véritable charge de morbidité due à la tuberculose associée au VIH chez les enfants dans le monde. Cela s'explique par les difficultés du diagnostic et la notification insuffisante des cas de tuberculose pédiatrique par les programmes nationaux. En Thaïlande, seulement 279 (2 %) des 14 487 cas de tuberculose enregistrés sur la période 2004–2006 ont concerné des enfants, parmi lesquels 75 (27 %) avaient une infection à VIH connue (170). Dans une étude sud-africaine de population, l'incidence de la tuberculose confirmée par culture sur la période 2004–2006 était de 1596/100 000 chez les nourrissons de moins d'un an infectés par le VIH et de 66/100 000 chez les nourrissons qui n'étaient pas infectés par le VIH (171).

L'infection par le VIH est un facteur de risque de tuberculose-maladie pour les enfants exposés à la tuberculose ou infectés. Dans une cohorte de 2654 enfants sud-africains, le risque de tuberculose confirmée par la microbiologie a été six fois plus élevé pour les enfants infectés par le VIH que pour les autres (RR 6,7, IC à 95 % : 5,5 à 8,3) (172). En Afrique du Sud, en Côte d'Ivoire et en Éthiopie, on a fait état de taux de mortalité jusqu'à 10 fois plus élevés chez les enfants vivant avec le VIH et traités pour une tuberculose évolutive, par rapport aux enfants n'ayant pas le VIH (173-175). De même, en Thaïlande, la proportion d'enfants atteints de tuberculose et morts pendant le traitement a été de 17 % en cas d'infection par le VIH et de 2 % chez ceux n'ayant pas d'infection à VIH connue ($P < 0,01$) (170).

Les enfants vivant avec le VIH pourraient être plus fréquemment exposés que les autres à un entourage de personnes ayant une tuberculose pulmonaire à frottis positif (176). On a observé des taux élevés d'exposition

à *M. tuberculosis*, mesurés par le contact avec un cas source, chez des enfants sud-africains exposés au VIH et ayant eu un dépistage pour le traitement préventif à l'isoniazide (177). On a observé également une fréquence plus élevée des rechutes après un traitement antituberculeux standard chez les enfants infectés par le VIH par rapport aux autres (178). On fait état d'un triplement de l'incidence de la tuberculose-maladie chez les enfants vivant avec le VIH et présentant une immunodéficience sévère (numération des CD4 < 15 %) (179).

5.1.2 Prévention de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH

Les informations sont limitées sur l'administration du traitement préventif de la tuberculose chez les enfants vivant avec le VIH (180). Une ECR a observé une baisse du risque de tuberculose-maladie (HR 0,28, IC à 95 % : 0,10 à 0,77) et de la mortalité (HR 0,46, IC à 95 % : 0,22 à 0,94) chez les enfants vivant avec le VIH et prenant le traitement préventif à l'isoniazide tous les jours ou trois fois par semaine, par rapport au placebo, avec une durée médiane de suivi de 5,7 mois (181). En revanche, on a constaté que le traitement préventif à l'isoniazide était sûr mais inefficace pour éviter la tuberculose ou la mort chez les nourrissons infectés par le VIH ou exposés au VIH mais non infectés, sans antécédents d'exposition à la tuberculose ou de maladie tuberculeuse (182).

Dans les régions d'endémie de la tuberculose, la plupart des nourrissons nés de mères vivant avec le VIH continuent d'être vaccinés par le BCG, l'infection à VIH ne pouvant en général pas être exclue dans les premières semaines de vie. Pourtant, par lui-même, le BCG peut provoquer une infection mycobactérienne que ce soit chez les enfants vivant avec le VIH ou les autres (183), y compris ceux sous traitement ARV. Chez les enfants vivant avec le VIH en Afrique du Sud, on a estimé l'incidence de l'infection par le BCG à 992 pour 100 000 enfants vaccinés sur la période 2004–2006 (184). On a signalé un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire associé au BCG chez une proportion d'enfants vivant avec le VIH et sous traitement ARV allant jusqu'à 7,9 % (33/417) en Afrique du Sud (185). On a constaté également une association significative du syndrome avec des charges virales initiales élevées et les premiers âges (en dessous de neuf mois) (186). De plus, on a montré une baisse de la réponse immunitaire à la vaccination par le BCG chez les enfants vivant avec le VIH pendant toute la première année de vie. Cette réponse réduite remet

en question l'efficacité de la vaccination par le BCG dans cette population (187). Le renforcement du BCG par un vaccin sous-unité ou son remplacement sont des stratégies à l'étude pour améliorer la vaccination antituberculeuse. Toutefois, l'efficacité protectrice et l'innocuité d'un vaccin remplaçant ou renforçant le BCG devront être évaluées chez les enfants vivant avec le VIH.

5.1.3 Diagnostic de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH

En l'absence de confirmation bactériologique, le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant dépend des manifestations cliniques, des antécédents d'exposition, du test intradermique à la tuberculine, des examens requis pour une présomption de tuberculose extrapulmonaire ou pulmonaire (radiographie thoracique, par exemple) et du dépistage du VIH dans les zones de forte prévalence de celui-ci (188).

Les manifestations cliniques de la tuberculose ont été examinées dans une cohorte prospective de 596 enfants sud-africains ayant une tuberculose confirmée par la culture, avec ou sans infection par le VIH. Les symptômes révélateurs les plus courants de tuberculose-maladie ont été une toux durant plus de deux semaines (57,7 %), une perte de poids ou pas de prise de poids (53,4 %) et de la fièvre (47,7 %) (189). En Inde, 49 % des enfants ayant une tuberculose confirmée par culture, dont ceux ayant une tuberculose pulmonaire, ont présenté une adénopathie périphérique (190). Toutefois, ces symptômes ne sont pas spécifiques de la tuberculose et peuvent être observés avec d'autres états pathologiques liés au VIH. Des tableaux de dépistage clinique de la tuberculose ont été mis au point, mais ils manquent de définitions standardisées et n'ont pas été validés (191). Dans une étude prospective sud-africaine en communauté, on a observé que l'approche fondée sur les symptômes avait une valeur diagnostique limitée pour la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH : jusqu'à 25 % des enfants ont manifesté des symptômes chroniques similaires en l'absence de tuberculose (192).

Bien que moins sensible chez les enfants infectés par le VIH que chez les autres (174, 193), le test à la tuberculine reste extrêmement utile pour étayer le diagnostic de tuberculose chez l'enfant (194). Les clichés thoraciques présentent les mêmes caractéristiques chez les enfants séropositifs ou séronégatifs pour le VIH avec tuberculose confirmée, comme une opacification persistante avec

hypertrophie des ganglions périhilaires (189, 193, 195). Toutefois, d'autres états pathologiques associés au VIH compliquent l'interprétation de la radiographie thoracique (196). De plus, un cliché thoracique peut rester normal même avec une tuberculose évolutive, comme signalé en Inde pour 56 % des 148 enfants pour lesquels une culture et une radiographie thoracique ont été réalisées (190).

On dispose depuis peu des IGRA, qui ont une sensibilité plus grande que le test à la tuberculine. L'essai T SPOT.TB a été significativement plus sensible que le test à la tuberculine chez des enfants sud-africains ayant une tuberculose-maladie et une infection à VIH, souffrant de malnutrition et de jeune âge (<36 mois) (197). Toutefois, ces tests ne permettent pas de faire la distinction entre la tuberculose latente et la tuberculose évolutive, et les données concernant les enfants sont encore limitées (46).

5.1.4 Traitement de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH

Les recommandations actuelles pour le traitement de la tuberculose évolutive chez l'enfant vivant avec le VIH proviennent de données obtenues chez des enfants et adultes qui n'ont pas le VIH (176). Le traitement antituberculeux est souvent individualisé (198). Les études pharmacocinétiques sur les antituberculeux ou les ARV chez l'enfant manquent, de même que des ECR pour déterminer comment prendre en charge et traiter au mieux les enfants vivant avec le VIH et ayant aussi une tuberculose évolutive. En Afrique du Sud, on a signalé de faibles concentrations sériques en rifampicine chez les enfants séropositifs ou séronégatifs pour le VIH prenant la posologie standard recommandée pour ce principe actif (199). Les taux de rechute élevés constatés chez les enfants sud-africains vivant avec le VIH et traités pour une tuberculose évolutive (178) semblent indiquer la nécessité d'augmenter les posologies recommandées actuellement pour les médicaments antituberculeux et la durée du traitement (176). Avec la thérapie antirétrovirale, on a observé une baisse de l'incidence de la tuberculose chez l'enfant allant jusqu'à 50 % (198, 200). L'incidence de la tuberculose diminue aussi avec le temps passé sous traitement ARV (200).

Les problèmes relatifs au traitement pour les adultes – interactions médicamenteuses, cumul des effets secondaires, moment auquel il faut commencer la thérapie ARV – s'appliquent également à l'enfant. Une étude prospective d'observation a mis en évidence des concentrations plasmatiques sûres et suffisantes

en lopinavir après ajustement de la posologie chez 13 enfants sur 15 (93 %) vivant avec le VIH et prenant de la rifampicine ; une charge virale indétectable a été atteinte chez 70 % d'entre eux à six mois (201). En revanche, on a signalé des concentrations infrathérapeutiques d'efavirenz pendant et après des traitements antituberculeux à base de rifampicine chez 15 enfants sud-africains vivant avec le VIH (202).

Les antécédents d'exposition de la mère et du nourrisson à la névirapine en prévention de la transmission mère-enfant du VIH compliquent le choix du schéma thérapeutique antirétroviral pour les enfants (203). Des échecs virologiques significatifs à six mois se sont produits plus fréquemment chez les nourrissons infectés par le VIH qui ont reçu une dose unique de névirapine à la naissance, puis une thérapie ARV à base de névirapine, par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés à la névirapine à la naissance ou à qui on a administré par la suite une thérapie ARV à base de lopinavir (204-205).

L'IRIS en rapport avec la tuberculose est mal décrit chez l'enfant vivant avec le VIH. Quelques études ont établi qu'il apparaissait au bout de quatre semaines à quatre mois (198, 206). Une série rétrospective de 11 cas a dévoilé quatre cas de dégradation paradoxale et sept cas pour lesquels une tuberculose non diagnostiquée a été démasquée (207).

5.1.5 Tuberculose résistante aux médicaments chez l'enfant vivant avec le VIH

Chez l'enfant, la tuberculose résistante résulte plus vraisemblablement de la transmission d'une souche résistante que d'une résistance acquise, la maladie étant souvent paucibacillaire chez l'enfant (157). On a cependant signalé des cas d'acquisition de la résistance chez des enfants traités auparavant contre la tuberculose, notamment chez ceux vivant avec le VIH (208). La fourchette de prévalence de la tuberculose résistante à l'isoniazide était de 7 à 13 % et de la tuberculose-MDR de 4 à 10 %. Jusqu'à 48 % de ces enfants étaient aussi séropositifs pour le VIH (189, 208). L'expérience de l'administration des antituberculeux de deuxième intention chez l'enfant reste limitée. Une étude rétrospective sur 38 enfants traités pour une tuberculose-MDR pendant 18 à 24 mois au Pérou a révélé un taux de guérison de 95 % et des taux de mortalité et d'abandon de 2,5 % (209). Des effets indésirables se sont produits pour 42 % des enfants, mais aucun n'a nécessité une interruption du traitement pendant plus de cinq jours. Comme pour la prise en charge de la tuberculose résistante chez l'adulte,

on en sait peu sur les réactions croisées entre les médicaments antituberculeux de deuxième intention et les ARV.

Lacunes dans les connaissances :

- Véritable charge mondiale et régionale de l'infection à *M. tuberculosis* et de la tuberculose-maladie chez l'enfant, avec ou sans infection par le VIH.
- Effets de l'épidémie de VIH sur l'incidence, la charge et les tendances de la tuberculose chez l'enfant.
- Stratégies les plus efficaces pour renforcer le dépistage de la tuberculose chez les enfants exposés au VIH ou séropositifs pour le VIH.
- Efficacité du traitement préventif de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH : schéma optimal ; avantage du traitement préventif à l'isoniazide dans le cadre de l'administration de la thérapie antirétrovirale selon l'âge de l'enfant ; durée optimale du traitement préventif à l'isoniazide et d'autres schémas préventifs ; durée de l'effet protecteur du traitement préventif de la tuberculose ; effets indésirables du traitement préventif de la tuberculose sur le long terme.
- Effet de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la tuberculose chez l'enfant vivant avec le VIH.
- Algorithme clinique optimal pour améliorer le dépistage et le diagnostic de la tuberculose chez l'enfant, avec ou sans infection par le VIH.
- Études pharmacocinétiques sur les antituberculeux et les ARV chez l'enfant, pour évaluer l'influence de l'âge, de l'état nutritionnel et de l'infection à VIH sur les concentrations en médicaments et les résultats cliniques.
- Présentations pédiatriques appropriées et pharmacologie pédiatrique des antituberculeux de première et deuxième intentions et des ARV existant actuellement.
- Meilleurs schémas thérapeutiques ARV possibles et moment optimal pour commencer le traitement ARV chez les enfants vivant avec le VIH et traités pour une tuberculose.
- Efficacité et innocuité des médicaments nouveaux et novateurs pour traiter la tuberculose résistante, conjointement aux médicaments ARV chez les enfants vivant avec le VIH.
- Meilleure compréhension et amélioration des conseils pour le diagnostic et la prise en charge de l'IRIS lié à la tuberculose, ou au BCG, chez l'enfant vivant avec le VIH.

5.2 Co-infection maternelle tuberculose/VIH et transmission mère-enfant

L'infection tuberculeuse et le VIH sont des facteurs de risque indépendants pour la mortalité maternelle et les complications périnatales, mais leurs effets augmentent pour la mère et le nourrisson lorsqu'ils sont associés (210). Une étude prospective en Afrique du Sud a établi que les taux de tuberculose évolutive étaient 10 fois plus élevés chez les femmes enceintes vivant avec le VIH (7,75/1000) que chez les autres (0,73/1000) (211). Des études en Afrique du Sud et en Inde chez les femmes enceintes vivant avec le VIH ont révélé une prévalence de la tuberculose non diagnostiquée allant de 1,5 % à 11 % (212-213). Plusieurs études ont signalé que la tuberculose de la mère s'est manifestée après avoir posé le diagnostic chez le nourrisson (214-215).

La tuberculose liée au VIH est associée à une augmentation de la mortalité maternelle. Une étude prospective en Afrique du Sud a fait état de taux de mortalité maternelle de 121,7/1000 naissances vivantes chez les mères ayant la tuberculose et vivant avec le VIH, contre 38,5/1000 pour celles ayant seulement la tuberculose (216). Les autres complications observées en cas de tuberculose associée au VIH sont des taux d'hospitalisation prénatale plus élevés, des complications périnatales, comme la prématurité, la petitesse par rapport à l'âge gestationnel, le déficit pondéral à la naissance et les décès périnataux (217-218). Une étude en Afrique du Sud a signalé un taux de mortalité périnatale attribuée à la tuberculose de 65,2/1000 chez les femmes vivant avec le VIH, contre 0/1000 chez celles séronégatives pour le VIH (219). Autrement, il y a très peu de données sur les effets de la tuberculose associée au VIH pour les issues obstétriques et périnatales.

La tuberculose peut se transmettre verticalement de la mère à l'enfant in utero ou pendant l'accouchement et on pense qu'elle est due soit à une diffusion hématogène, soit à l'aspiration ou à l'ingestion de liquide amniotique infecté. La tuberculose peut aussi se transmettre pendant le post partum par inhalation ou ingestion de gouttelettes respiratoires ou du lait maternel (220). Sur 107 femmes enceintes sud-africaines, dont 77 % séropositives pour le VIH, on a détecté le bacille *M. tuberculosis* chez 16 % des nouveau-nés, soit par aspiration gastrique soit dans des échantillons de liquide céphalorachidien au cours des trois premières semaines de vie (219). Une étude sur 42 femmes enceintes infectées par le VIH et atteintes de tuberculose a révélé que 19 % des enfants avaient contracté l'infection à VIH par transmission

verticale, une proportion plus élevée que la fourchette habituelle de 5 à 10 % (221). Néanmoins, ces données sont trop limitées ou trop variables pour savoir si la grossesse aggrave la tuberculose chez les femmes vivant avec le VIH (210).

Une étude sur une cohorte de femmes indiennes, vivant avec le VIH et suivies pendant un an après l'accouchement, a fait état d'une forte incidence de tuberculose maternelle au cours du post partum (5,0/100 personnes-années, IC à 95 % : 3,2 à 7,4) (222). Les mères ayant une tuberculose pendant le post partum avaient une probabilité plus grande de transmettre le VIH à leur enfant par rapport aux mères indemnes de la tuberculose (respectivement 37,5 % au lieu de 9,1 % d'infections à VIH chez les nourrissons âgés de 1 an, $P < 0,001$). Les enfants de mères ayant une tuberculose pendant le post partum avaient aussi un risque accru de décès (rapport des taux d'incidence 3,4, IC à 95 % : 1,2 à 10,6).

L'intensification du dépistage des cas de tuberculose, la délivrance du traitement préventif à l'isoniazide ou un traitement précoce et efficace de la tuberculose chez la femme enceinte vivant avec le VIH sont autant d'interventions cruciales pour faire baisser la mortalité maternelle et périnatale, mais leur mise en œuvre reste difficile. Des études pharmacocinétiques sont en cours pour évaluer l'administration concomitante des médicaments antituberculeux et ARV pendant la grossesse.

Lacunes dans les connaissances :

- Compréhension des principales modifications immunologiques se produisant pendant la grossesse et susceptibles d'influer sur le risque, le diagnostic, la transmission et le traitement de la tuberculose maternelle.
- Évaluation du double effet du VIH et de la tuberculose sur la transmission mère-enfant des deux infections et sur les issues pour la mère et le nourrisson.
- Rôle du test tuberculinique, des IGRA, des frottis et des radiographies thoraciques pour dépister l'infection latente à *M. tuberculosis* pendant la grossesse.
- Stratégies les plus efficaces pour dépister l'infection latente à *M. tuberculosis* chez la femme enceinte vivant avec le VIH dans les situations de forte prévalence du VIH et de la tuberculose.

- Moment optimal pour le traitement préventif de la tuberculose (période prénatale ou post partum).
- Étude, par des ECR bien conçus, de l'innocuité, de l'efficacité, du rapport coût/efficacité du traitement préventif à l'isoniazide et d'autres schémas thérapeutiques de brève durée avec plusieurs médicaments.
- Stratégies les plus efficaces pour détecter la tuberculose évolutive chez la femme enceinte vivant avec le VIH.
- Impact de la thérapie antirétrovirale sur la prévention de la transmission mère-enfant du VIH et sur l'épidémiologie de la tuberculose chez la mère et l'enfant.
- Innocuité, tolérabilité, pharmacocinétique et interactions médicamenteuses des antituberculeux nouveaux et novateurs chez la femme enceinte et la mère allaitante.

5.3 Questions prioritaires de recherche sur la co-infection tuberculose/VIH chez la mère et l'enfant

QUESTIONS	SCORE
Meilleurs algorithmes cliniques et outils de diagnostic pour améliorer le dépistage et le diagnostic de la tuberculose chez les nourrissons et enfants infectés par le VIH, y compris la tuberculose liée au BCG, à l'IRIS et la tuberculose résistante.	8,7
Effet de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la tuberculose chez l'enfant.	8,7
Thérapie ARV optimale à administrer en association avec un traitement antituberculeux à base de rifampicine chez les nourrissons et enfants infectés par le VIH et moment optimal pour commencer la thérapie ARV chez l'enfant traité pour une tuberculose.	8,7
Profil pharmacocinétique et interactions médicamenteuses des ARV et des antituberculeux (dont la rifabutine et les nouveaux antituberculeux) chez l'enfant, et influence de l'âge, de l'état nutritionnel et de l'infection à VIH.	8,4
Charge et dynamique mondiales et régionales de la tuberculose de l'enfant et impact du VIH.	8,2
Innocuité, tolérabilité, paramètres pharmacocinétiques et interactions médicamenteuses des antituberculeux nouveaux ou novateurs chez la femme enceinte et la mère allaitante.	8,0
Impact du traitement préventif de la mère à l'isoniazide, administré seul ou avec la thérapie antirétrovirale, sur la mère et l'enfant.	7,8
Moment optimal du traitement préventif chez la femme enceinte et la mère allaitante (avant ou après l'accouchement).	7,5
Impact de la thérapie antirétrovirale pour la prévention de la transmission mère-enfant du VIH sur la transmission et l'épidémiologie maternelles et infantiles de la tuberculose.	7,2
Doubles effets cliniques et immunologiques du VIH et de la tuberculose sur la transmission mère-enfant des deux infections et sur les issues aux niveaux maternel et périnatal.	7,2
Rôle de la vaccination par le BCG et meilleure stratégie pour en améliorer l'efficacité et l'innocuité chez les nourrissons et les enfants infectés par le VIH, y compris repousser cette vaccination jusqu'à ce qu'on connaisse le statut par rapport à l'infection à VIH.	6,7
Rôle du BCG dans la prévention de la tuberculose chez le nourrisson infecté par le VIH.	6,3

CHAPITRE 6 : INTEGRATION DES SERVICES DE TUBERCULOSE ET DU VIH

La mise en œuvre des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH suppose une politique solide et un environnement programmatique accordant toute la considération requise à la situation locale, à l'épidémiologie des deux maladies et à l'état des systèmes et infrastructures de santé, qui détermineront des modèles de prestation des services. Des différences de culture, de système entre d'un côté les prestataires de soins et les partenaires pour la tuberculose et, de l'autre, ceux pour le VIH, ainsi que les difficultés opérationnelles pour fournir des interventions efficaces et adaptées, ont contribué à la moindre mise en place ou passage à échelle des activités de collaboration contre les deux maladies. Dans ce chapitre, nous allons examiner les questions de recherche qui pourraient faciliter une plus large mise en œuvre des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH, au moyen de modèles efficaces de prestation des services, y compris les interventions en communauté.

6.1 Prestation des services pour la tuberculose et pour le VIH

On ignore le meilleur modèle d'exécution des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH. En revanche, plusieurs pays ont déjà appliqué différents modèles de collaboration entre les programmes de soins de la tuberculose et du VIH. En Inde, au Malawi et au Mozambique, les services pour ces deux maladies sont fournis séparément, mais avec un renforcement des transferts entre services (223-225). Le Rwanda et la Tanzanie font appel à une intégration partielle, avec la provision de la prophylaxie au cotrimoxazole et de la thérapie ARV dans les centres de soins de la tuberculose, ou le dépistage de la tuberculose et le traitement antituberculeux sous surveillance directe dans les centres de soins pour le VIH (226-227). L'Afrique du Sud et le Malawi font état de modèles d'intégration totale avec un modèle de « service unique » pour les patients tuberculeux infectés par le VIH (228-229). Chaque modèle présente des avantages et des inconvénients.

Les modèles de transfert renforcé entre les services pour la tuberculose et pour le VIH ont montré qu'ils amélioreraient l'établissement du statut VIH chez les patients atteints de tuberculose, l'administration de la prophylaxie au cotrimoxazole chez les patients tuberculeux infectés par le VIH, ainsi que le dépistage et le diagnostic de la tuberculose pour les personnes vivant avec le VIH.

Au Malawi, la proportion de patients tuberculeux ayant eu un dépistage du VIH est passée de 8 % à 26 % de 2002 à 2004, puis à 86 % en 2007 (230). Plus de 95 % ayant eu un dépistage positif du VIH ont reçu le traitement prophylactique au cotrimoxazole (228). Les transferts entre les centres de conseil et de dépistage volontaire du VIH et les services pour la tuberculose en Inde ont permis le diagnostic de celle-ci chez 83 patients sur 336 (29 %) qui avaient une présomption de tuberculose au centre de conseil et de dépistage volontaire, puis ont été adressés à un centre de soins de la tuberculose (225). Néanmoins, le nombre de transferts reste insuffisant pour lutter de manière adéquate contre la tuberculose et le VIH.

Il est courant que les patients soient perdus de vue d'un service à l'autre. Jusqu'à 17 % (177/1065) des personnes infectées par le VIH, ayant une présomption de tuberculose et adressées à des centres d'examen microscopique au Tamil Nadu (Inde), ne se sont pas présentées (231). Au Cambodge, l'observance du dépistage du VIH a diminué de moitié lorsqu'il fallait plus de 15 minutes aux patients tuberculeux pour se rendre à un centre de conseil et de dépistage du VIH, par rapport au dépistage du VIH sur place (RR 0,6, IC à 95 % : 0,5 à 0,7) (232). Certains sites prévoient d'accompagner le patient. Au Mozambique, les patients adressés d'un service à l'autre sont accompagnés par un agent infirmier de liaison. Dans certains districts en Inde, le patient est accompagné par un aidant pour le traitement sous surveillance directe. Ces efforts ont grandement réduit le nombre de patients perdus de vue (224, 233). Toutefois, la nécessité d'adresser les patients tuberculeux à des services de dépistage et de soins du VIH a été perçue comme un obstacle à la mise en œuvre des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH au Kenya. L'application du dépistage du VIH et du traitement préventif au cotrimoxazole a augmenté lorsque ces services ont été proposés sur place par le personnel des centres de soins de la tuberculose (234).

Au Mozambique, les patients tuberculeux chez qui on a découvert une infection à VIH ont été adressés aux services de thérapie antirétrovirale et 68 % d'entre eux (15/22) ont été mis immédiatement sous traitement ARV (224). Des données provenant de sept pays africains et du Myanmar montrent que chaque centre de thérapie ARV est partagé par cinq centres de traitement antituberculeux dans ces pays. Ces chiffres pourraient expliquer la faible administration des traitements ARV chez les patients tuberculeux infectés par le VIH et soulignent la nécessité d'associer sur un seul site les services de traitement antituberculeux et antirétroviral (230).

Une intégration partielle des services pour la tuberculose et pour le VIH a été établie dans les zones rurales du Rwanda, avec le conseil et le dépistage du VIH à l'initiative du soignant pour les patients tuberculeux et l'application d'un questionnaire standardisé de dépistage de la tuberculose pour les patients hospitalisés dans les services médicaux et pour les patients ambulatoires infectés par le VIH. La proportion de patients tuberculeux pour lesquels on a fait le dépistage du VIH est passée de 82 % en 2004 2005 à 93 % en 2005 2006 ($P < 0.001$) (226). Des résultats similaires ont été obtenus en Tanzanie et en Thaïlande quand le conseil, le dépistage, les soins et le traitement du VIH ont été proposés dans les services de traitement de la tuberculose. De plus, le dépistage de la tuberculose a été introduit dans les centres de soins et de traitement du VIH (227, 235). Une étude qualitative en République démocratique du Congo a révélé que 96 % des agents de santé et 99 % des patients tuberculeux préféraient l'intégration du dépistage du VIH dans les soins de routine de la tuberculose, plutôt que l'orientation-recours vers un centre de conseil et dépistage volontaire (236).

Néanmoins, l'intégration partielle pourrait ajouter une charge supplémentaire à des agents de santé travaillant déjà à la limite de leurs capacités. On s'est inquiété d'une pénurie de personnel qualifié pour les soins et le traitement du VIH en Tanzanie, tandis que le programme rwandais a dû recruter du personnel supplémentaire.

Illustration de l'intégration complète, un « service unique » pour les patients tuberculeux infectés par le VIH a été introduit en Afrique du Sud en 2006. Ce service a obtenu une acceptation du dépistage du VIH par 87 % des patients tuberculeux (765/881), l'administration de la prophylaxie au cotrimoxazole à 98 % des patients tuberculeux infectés par le VIH et de la thérapie ARV à 73 % d'entre eux (237). En revanche, alors que 92 % des patients tuberculeux consultant dans le premier centre intégré à Lilongwe (Malawi) ont eu un dépistage du VIH, seulement 36 % des patients co infectés réunissant les conditions requises (300/830) ont commencé la thérapie ARV (229). Cette faible acceptation du traitement ARV s'explique par une réticence des patients à prendre la double thérapie et par la crainte des effets secondaires de la part des patients tuberculeux infectés par le VIH et répondant aux conditions pour en bénéficier.

Ces expériences ont mis en évidence plusieurs difficultés dans la mise en œuvre des interventions concertées contre la tuberculose et le VIH : contraintes

au niveau des locaux, pénurie de personnel qualifié et nécessité d'une lutte efficace contre les infections, de mesures de protection pour le personnel, d'outils sensibles de dépistage de la tuberculose, de systèmes renforcés et flexibles d'orientation-recours entre les services pendant et après le traitement antituberculeux, et de systèmes intégrés de suivi et de notification (224, 226-227, 229, 237).

L'extension des capacités de laboratoire en situation de ressources limitées constitue une autre difficulté majeure pour la mise en place d'interventions concertées contre la tuberculose et le VIH. Il faut en effet disposer de ces capacités pour utiliser les tests existants susceptibles d'améliorer sensiblement la détection de la tuberculose et de faciliter l'intégration des tests de diagnostic sur le lieu des soins lorsqu'ils seront disponibles (77). Une étude de recherche opérationnelle en zone rurale en Afrique du Sud a évalué le traitement intégré du VIH et de la tuberculose à domicile. Elle a révélé que, dans la plupart des cas, les décès de patients tuberculeux infectés par le VIH (10/13) ont concerné des patients co-infectés par une tuberculose-MDR ou XDR (163). Pour éviter de nouvelles augmentations de la prévalence des tuberculoses résistantes, il sera essentiel d'intégrer des technologies plus rapides et plus simples pour les tests de sensibilité, afin de pouvoir détecter les tuberculoses-MDR et XDR en quelques jours, au lieu de quelques semaines (154).

D'autres travaux de recherche opérationnelle seront nécessaires pour définir le meilleur lien possible à établir entre les services pour la tuberculose et pour le VIH, ainsi que le lieu et les modalités pour une délivrance optimale, à grande échelle, de la thérapie antirétrovirale aux patients tuberculeux vivant avec le VIH.

Lacunes dans les connaissances :

- Meilleur modèle, avec le rapport coût/efficacité, de prestation des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH au niveau du secteur de la santé.
- Regroupements adaptés des ressources, y compris humaines, pour fournir les traitements contre la tuberculose et le VIH dans différentes situations.
- Identification des obstacles empêchant les patients tuberculeux infectés par le VIH d'accéder à la thérapie antirétrovirale.
- Structure optimale des soins pour fournir les

traitements ARV aux patients tuberculeux infectés par le VIH.

- Modèles optimaux permettant l'admission et le maintien des patients tuberculeux dans les programmes de traitement antirétroviral.
- Raisons pour lesquelles les patients tuberculeux infectés par le VIH vont ou ne vont pas dans les structures de soins et pour lesquelles les personnels de santé demandent ou ne demandent pas des examens pour la tuberculose dans les services intégrés.
- Modèles opérationnels d'intégration des programmes de traitement antituberculeux et ARV, au niveau du secteur de la santé comme à celui des communautés.
- Modèles opérationnels pour augmenter et étendre les capacités de laboratoire, notamment par l'application de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose et l'amélioration des diagnostics à tous les niveaux des soins.

6.2 Interventions en communauté

Des taux élevés de cas non diagnostiqués de tuberculose dans les communautés peuvent alimenter la dynamique des épidémies de tuberculose et de VIH à ce niveau (238). Une enquête transversale auprès de bénéficiaires de soins à domicile au Cambodge a permis de constater une prévalence de la tuberculose pulmonaire de 12 % (54/441), avec un rapport de trois pour un des cas non détectés par rapport aux cas détectés (54). Dans une communauté sud-africaine à forte prévalence du VIH, les taux de prévalence des tuberculoses pulmonaires à frottis positif non diagnostiquées étaient de 2837/100 000 chez les personnes vivant avec le VIH et 175/100 000 chez les autres (66). Les taux de prévalence de la tuberculose dans deux communautés en Zambie, l'une rurale et l'autre urbaine, ont été respectivement de 650/100 000 et 1200/100 000, alors que les taux de notification de la tuberculose étaient respectivement de 275/100 000 et 438/100 000 (57).

Les personnes vivant avec le VIH ont une probabilité moins grande de transmettre la tuberculose à leurs proches contacts que celles qui ne sont pas infectées par le VIH (239-240). On peut attribuer aux personnes non infectées par le VIH la plus grande part de la transmission de la tuberculose, alors que les personnes les plus exposées au risque de développer la tuberculose sont celles qui vivent avec le VIH (241).

Il faut donc instaurer, aussi à l'intention des personnes qui ne sont pas infectées par le VIH, des interventions de lutte contre la tuberculose dans la communauté, comme le dépistage actif des cas non diagnostiqués, le traitement des infections latentes à *M. tuberculosis* et des soins efficaces contre la tuberculose (238). Des modèles mathématiques donnent à penser que l'amélioration du dépistage des cas de tuberculose et le traitement des cas infectieux sont les interventions les plus efficaces et les plus rentables pour juguler la tuberculose (242-243).

Il existe des expériences documentées d'interventions mises en œuvre en communauté. Avant l'ère du VIH, par exemple, le traitement préventif à l'isoniazide étendu à toute la communauté a fait baisser la transmission de la tuberculose et son incidence de 59 % en Alaska (244). De même, on a observé que le traitement préventif à l'isoniazide était efficace chez les personnes vivant avec le VIH qui ont un dépistage régulier de la tuberculose dans les centres de soins de santé primaires au Brésil (39).

Le projet de soins de santé communautaires contre la tuberculose en Afrique, mené dans six pays d'Afrique subsaharienne à forte prévalence du VIH, a démontré que les soins de ce type, dispensés par des agents de santé communautaires, des tradipraticiens ou des aidants, étaient efficaces, rentables, abordables et acceptables (245-250).

Plusieurs essais randomisés en grappe se déroulent actuellement dans des pays à forte prévalence du VIH, pour évaluer diverses stratégies visant à renforcer le dépistage des cas de tuberculose (dont la faisabilité du traitement préventif à l'isoniazide étendu à toute la communauté et son impact sur l'incidence de la tuberculose, entre autres interventions) (251-252).

On considère que le traitement de la tuberculose-MDR en communauté a été une réussite au Pérou, où 83 % des 66 patients recevant des soins ambulatoires sont devenus négatifs à la culture et au frottis après quatre mois de traitement (253). Le taux de mortalité pendant le traitement a été de 8 % (5/66) et seul un patient a continué à donner des cultures positives après six mois de traitement. On a aussi observé des taux de guérison élevés pour des enfants atteints de tuberculose-MDR et traités dans leur communauté (209). Compte tenu du risque de transmission nosocomiale de la tuberculose résistante aux personnes vivant avec le VIH, du coût et de la disponibilité insuffisante des traitements hospitaliers, de la faible acceptation des hospitalisations forcées, il faut développer d'urgence

le traitement des tuberculoses-MDR dans les communautés (168).

Toutefois, on ignore le risque de transmission de la tuberculose-MDR aux personnes partageant le même logement, avec ou sans infection à VIH, même après début du traitement. On ignore de même la prise en charge adaptée des contacts de patients ayant une tuberculose résistante (158). Il faut mettre en place de bonnes mesures de lutte anti-infectieuse pour protéger l'entourage et la communauté dans son ensemble, mais on ne connaît pas les implications spécifiques de telles initiatives communautaires sur la prévention de la tuberculose pour les personnes vivant avec le VIH.

Les programmes de lutte antituberculeuse doivent être complets et inclure des interventions couvrant les facteurs de risque pour le développement de la tuberculose, comme la prévention et le traitement du VIH (254-255). Un modèle mathématique de dépistage universel du VIH avec début immédiat du traitement ARV a indiqué que l'incidence et la mortalité du VIH pouvaient être ramenées à moins d'un cas pour 1000 en 10 ans en l'accompagnant de l'application rapide et universelle de la thérapie ARV. Ce résultat pourrait potentiellement réduire l'incidence de la tuberculose (256). Mais d'autres modèles ont révélé qu'il faudrait peut-être tenir compte d'autres facteurs pour faire baisser effectivement le nombre des cas de tuberculose et la mortalité, parmi lesquels le commencement précoce de la thérapie ARV au cours de l'infection à VIH, une couverture élevée des traitements ARV dans la population ($\geq 75\%$) et des niveaux élevés d'observance (100 %) (36-37, 243). Il faut évaluer l'efficacité, la faisabilité, le rapport coût/efficacité, l'acceptabilité des interventions en communauté à grande échelle, de même que certains aspects éthiques, avant de recommander leur pleine application.

Lacunes dans les connaissances :

- Interventions au niveau des communautés, dont les soins familiaux, et meilleur moyen de fournir ces interventions pour faire baisser efficacement la prévalence de la tuberculose dans les communautés fortement touchées par le VIH.
- Impact au niveau communautaire de la mise en œuvre des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH sur la transmission des deux infections.
- Coût/efficacité des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH appliquées dans le cadre d'une approche communautaire.

- Comparaisons de l'efficacité, de la faisabilité et de l'acceptabilité du traitement et de la prise en charge de la tuberculose-MDR en communauté ou à l'hôpital, et implications de ces modèles pour les personnes vivant avec le VIH.
- Risque de transmission de la tuberculose-MDR au niveau du foyer après le début du traitement et la sortie du patient de l'hôpital, pour les proches infectés ou pas infectés par le VIH.
- Efficacité, faisabilité et acceptabilité des interventions de masse ou ciblées pour la prévention et les soins de la tuberculose et du VIH en situation de prévalence du VIH.
- Meilleures pratiques en matière de partenariat avec les communautés pour la recherche, en particulier pour engager les communautés afin d'obtenir de meilleurs résultats de la recherche.
- Meilleures pratiques de plaidoyer pour sensibiliser les communautés et mobiliser leur engagement et adoption de politiques adaptées par les gouvernements, pour riposter efficacement à la double épidémie de tuberculose et de VIH.

6.3 Tuberculose associée au VIH dans certaines populations

Les populations les plus exposées (c'est-à-dire les toxicomanes, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les prostitué(e)s) et les personnes vivant dans des structures collectives, comme les prisonniers, les personnes déplacées et les réfugiés, devraient bénéficier des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH. Ces personnes sont exposées à un risque plus élevé de tuberculose, tuberculose-MDR comprise, de VIH et de consommation de drogues (257-258). En général, la situation est aggravée par les conditions de logement en promiscuité, le mauvais état nutritionnel et d'autres maladies concomitantes. De même, il existe un lien étroit entre l'épidémie de toxicomanie et les épidémies de VIH et de tuberculose. La consommation de drogues par injection est un mode majeur de transmission du VIH dans plusieurs régions du monde. Ces personnes courent également un risque accru d'infection tuberculeuse, qu'elles soient infectées par le VIH ou pas (259).

En collaboration avec le Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida (ONUSIDA) et l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime, l'OMS a élaboré des principes pour dispenser les activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH à l'intention

des toxicomanes et a émis des questions de recherche à approfondir dans ce domaine (259).

Lacunes dans les connaissances :

- Meilleurs modèles pour fournir les activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH aux populations les plus exposées et vulnérables en tous lieux, avec des situations épidémiologiques variables de la tuberculose et du VIH et divers stades épidémiques.
- Meilleurs modèles de délivrance des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH dans le cadre d'un programme de réduction des risques, y compris la thérapie de substitution par les opioïdes.
- Preuve de l'innocuité de la thérapie antirétrovirale pour les consommateurs de drogues par injection vivant avec le VIH et la tuberculose, notamment ceux qui ont une hépatite B ou C concomitante.

6.4 Questions prioritaires de recherche en matière d'intégration des services pour la tuberculose et pour le VIH

QUESTIONS	SCORE
Meilleures stratégies et modèles pour intégrer et dispenser les activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH, dont la thérapie ARV, au niveau des communautés et du secteur de la santé, pour les adultes, les enfants tuberculeux vivant avec le VIH et leurs familles.	10
Meilleurs modèles opérationnels pour accroître et étendre les capacités de laboratoire, avec l'application de nouvelles techniques de diagnostic de la tuberculose, les tests de sensibilité, et améliorer le diagnostic de la tuberculose à tous les niveaux des soins.	9,0
Obstacles empêchant les personnes vivant avec le VIH, adultes, enfants et familles, d'accéder aux soins de la tuberculose et du VIH, aux thérapies ARV en cas de co-infection, du point de vue des patients et des personnels soignants, et comment y remédier.	8,7
Meilleurs modèles de participation de la communauté (c'est-à-dire efficaces, faisables, acceptables, durables) pour renforcer le dépistage des cas de tuberculose, la détection précoce du VIH, afin de réduire les délais pour le commencement des soins de la tuberculose et du VIH, et impact de ces modèles pour réduire la transmission du VIH et de la tuberculose.	8,6
Meilleurs modèles permettant l'intégration efficace et la rétention des patients tuberculeux dans les programmes de traitement ARV.	8,6
Meilleures stratégies pour favoriser et étendre le dépistage intégré du VIH et de la tuberculose, infection et maladie, dans l'entourage des patients tuberculeux infectés par le VIH.	8,6
Efficacité, faisabilité et acceptabilité des modèles de prise en charge et de traitement de la tuberculose-MDR en communauté et implications sur la transmission de <i>M. tuberculosis</i> , notamment pour les personnes vivant avec le VIH, et sur l'affectation des ressources.	8,4
Efficacité, faisabilité et acceptabilité d'interventions généralisées ou ciblées dans les communautés pour la prévention et les soins de la tuberculose et du VIH en situation de prévalence du VIH.	7,6
Coût/efficacité des interventions conjointes contre la tuberculose et le VIH dispensées dans le cadre d'une approche communautaire ou par les établissements de santé.	7,6
Meilleurs modèles d'application des activités de collaboration contre la tuberculose et le VIH aux populations les plus exposées ou aux populations vulnérables, en tous lieux, avec des situations épidémiologiques et des stades épidémiques variables de la tuberculose et du VIH.	7,4
Risque de transmission de la tuberculose-MDR à l'entourage quand le traitement est commencé et le patient est sorti de l'hôpital, pour les membres des familles infectés ou non infectés par le VIH.	7,3
Parts relatives de la transmission en communauté et dans les établissements de santé pour la tuberculose sensible et la tuberculose résistante aux médicaments.	7,1
Amélioration des systèmes de surveillance et de suivi et évaluation permettant aux programmes de donner la priorité à la prévention de la tuberculose au niveau de la communauté et en établissement.	7,0

RÉFÉRENCES

- 1 Programme spécial UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Partenariat Halte à la tuberculose. *TB/HIV research priorities in resource-limited settings : report of an expert consultation, 14-15 February 2005, Geneva, Switzerland*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005. http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/WHO_HTM_TB_2005.355.pdf
- 2 Rudan I, El Arifeen S, Black RE et al. Childhood pneumonia and diarrhoea: setting our priorities right. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(1):56-61.
- 3 OMS. *Politique actuelle de collaboration pour les activités de lutte contre la tuberculose et le VIH*. Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.330_fre.pdf
- 4 Akolo C, Adetifa I, Shepperd S et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD000171.
- 5 Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (1):CD000171.
- 6 Gao XF, Wang L, Liu GJ et al. Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(10):1080-1090.
- 7 Martinson N, Barnes, G., Msandiwa, R., Gray, G., McIntyre, J., Hausler, H., Ram, M., Chaisson, R. . *Novel Regimens for Treating Latent TB in HIV-infected Adults in South Africa: A Randomized Clinical Trial*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/36768.htm>
- 8 Menzies D, Long R, Trajman A et al. Adverse events with 4 months of rifampin therapy or 9 months of isoniazid therapy for latent tuberculosis infection: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2008, 149(10):689-697.
- 9 Johnson JL, Okwera A, Hom DL et al. Duration of efficacy of treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected adults. *AIDS*, 2001, 15(16):2137-2147.
- 10 Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Faussett P et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. *AIDS*, 1998, 12(18):2447-2457.
- 11 Quigley MA, Mwinga A, Hosp M et al. Long-term effect of preventive therapy for tuberculosis in a cohort of HIV-infected Zambian adults. *AIDS*, 2001, 15(2):215-222.
- 12 Lambert ML, Hasker E, Van Deun A et al. Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection? *Lancet Infect Dis*, 2003, 3(5):282-287.
- 13 Korenromp EL, Scano F, Williams BG et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(1):101-112.
- 14 Sonnenberg P, Murray J, Glynn JR et al. HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers. *Lancet*, 2001, 358(9294):1687-1693.
- 15 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):2063-2070.
- 16 Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P et al. Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9240):1470-1474.
- 17 Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P et al. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12(5):744-751.
- 18 van Halsema CL, Fielding KL, Chihota VN et al. Tuberculosis outcomes and drug susceptibility in individuals exposed to isoniazid preventive therapy in a high HIV prevalence setting. *AIDS*, 2010, 24(7):1051-1055.
- 19 OMS. *Report of a "Lessons Learnt" Workshop on the six ProTEST Pilot Projects in Malawi, South Africa and Zambia*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2004. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_HTM_TB_2004.336.pdf

- 20 Joshi R, Reingold AL, Menzies D et al. Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS Med*, 2006, 3(12):e494.
- 21 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. The infectiousness of tuberculosis patients coinfecting with HIV. *PLoS Med*, 2008, 5(9):e188.
- 22 OMS. *WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598323_eng.pdf
- 23 Moro ML, Errante I, Infuso A et al. Effectiveness of infection control measures in controlling a nosocomial outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among HIV patients in Italy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(1):61-68.
- 24 Harries AD, Hargreaves NJ, Gausi F et al. Preventing tuberculosis among health workers in Malawi. *Bull World Health Organ*, 2002, 80(7):526-531.
- 25 Yanai H, Limpakarnjanarat K, Uthairavit W et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis infection and disease among health care workers, Chiang Rai, Thailand. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(1):36-45.
- 26 Escombe AR, Oeser CC, Gilman RH et al. Natural ventilation for the prevention of airborne contagion. *PLoS Med*, 2007, 4(2):e68.
- 27 Escombe AR, Moore DA, Gilman RH et al. Upper-room ultraviolet light and negative air ionization to prevent tuberculosis transmission. *PLoS Med*, 2009, 6(3):e43.
- 28 Basu S, Andrews JR, Poolman EM et al. Prevention of nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in rural South African district hospitals: an epidemiological modelling study. *Lancet*, 2007, 370(9597):1500-1507.
- 29 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):685-699, viii.
- 30 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):2059-2064.
- 31 Miranda A, Morgan M, Jamal L et al. Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001. *PLoS One*, 2007, 2(9):e826.
- 32 Middelkoop K, Wood R., Myer L., Sebastian E., Bekker L.G. Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community? *Can antiretroviral therapy contain a previously escalating TB epidemic in a HIV prevalence community?* City, 2009 <http://www.ias2009.org/pag/PDF/2932.pdf>
- 33 Lawn SD, Myer L, Bekker LG et al. Burden of tuberculosis in an antiretroviral treatment programme in sub-Saharan Africa: impact on treatment outcomes and implications for tuberculosis control. *AIDS*, 2006, 20(12):1605-1612.
- 34 Lawn SD, Wood R. Incidence of tuberculosis during highly active antiretroviral therapy in high-income and low-income countries. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(12):1783-1786.
- 35 Lawn SD, Myer L, Edwards D et al. Short-term and long-term risk of tuberculosis associated with CD4 cell recovery during antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2009, 23(13):1717-1725.
- 36 Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science*, 2003, 301(5639):1535-1537.
- 37 Atun RA, Lebcir RM, Drobniowski F et al. High coverage with HAART is required to substantially reduce the number of deaths from tuberculosis: system dynamics simulation. *Int J STD AIDS*, 2007, 18(4):267-273.
- 38 Golub JE, Durovni B, King BS et al. Recurrent tuberculosis in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2008, 22(18):2527-2533.
- 39 Golub JE, Saraceni V, Cavalcante SC et al. The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *AIDS*, 2007, 21(11):1441-1448.

- 40 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):631-636.
- 41 Abu-Raddad LJ, Sabatelli L, Achterberg JT et al. Epidemiological benefits of more-effective tuberculosis vaccines, drugs, and diagnostics. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009.
- 42 Senior K. Moving closer to a new tuberculosis vaccine. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9:146.
- 43 von Reyn CF. *The DarDard prime-boost TB vaccine trial in HIV infection: final results*. Paris, France, 2008.
- 44 Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2004, 4(12):761-776.
- 45 OMS. *New Laboratory Diagnostic Tools for Tuberculosis Control*. Genève, Organisation mondiale de la Santé 2008.
- 46 Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*, 2008, 149(3):177-184.
- 47 Karam F, Mbow F, Fletcher H et al. Sensitivity of IFN-gamma release assay to detect latent tuberculosis infection is retained in HIV-infected patients but dependent on HIV/AIDS progression. *PLoS One*, 2008, 3(1):e1441.
- 48 Raby E, Moyo M, Devendra A et al. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN-gamma release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2489.
- 49 Mandalakas AM, Hesselning AC, Chegou NN et al. High level of discordant IGRA results in HIV-infected adults and children. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(4):417-423.
- 50 Mack U, Migliori GB, Sester M et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):956-973.
- 51 Pai M, Dheda K, Cunningham J et al. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6):428-438.
- 52 Day JH, Charalambous S, Fielding KL et al. Screening for tuberculosis prior to isoniazid preventive therapy among HIV-infected gold miners in South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(5):523-529.
- 53 Mohammed A, Ehrlich R, Wood R et al. Screening for tuberculosis in adults with advanced HIV infection prior to preventive therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2004, 8(6):792-795.
- 54 Kimerling ME, Schuchter J, Chanthol E et al. Prevalence of pulmonary tuberculosis among HIV-infected persons in a home care program in Phnom Penh, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002, 6(11):988-994.
- 55 Chheng P, Tamhane A, Natpratan C et al. Pulmonary tuberculosis among patients visiting a voluntary confidential counseling and testing center, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008, 12(3 Suppl 1):54-62.
- 56 Shah S, Demissie M, Lambert L et al. Intensified tuberculosis case finding among HIV-Infected persons from a voluntary counseling and testing center in Addis Ababa, Ethiopia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(5):537-545.
- 57 Ayles H, Schaap A, Nota A et al. Prevalence of tuberculosis, HIV and respiratory symptoms in two Zambian communities: implications for tuberculosis control in the era of HIV. *PLoS One*, 2009, 4(5):e5602.
- 58 Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*, 2010, 362(8):707-716.
- 59 Tamhane A, Chheng P, Dobbs T et al. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(3):347-354.
- 60 Mosimaneotsile B, Talbot EA, Moeti TL et al. Value of chest radiography in a tuberculosis prevention programme for HIV-infected people, Botswana. *Lancet*, 2003, 362(9395):1551-1552.

- 61 Palmieri F, Girardi E, Pellicelli AM et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients presenting with normal chest radiograph and negative sputum smear. *Infection*, 2002, 30(2):68-74.
- 62 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):333-338.
- 63 Chamie G, Luetkemeyer, A., Walusimbi-Nanteza, M., Okwera A., Whalen, C., Mugerwa, R., Havlir, D., Charlebois, E. *Significant variation in radiographic presentation of pulmonary tuberculosis across a high resolution of CD4 strata*. Cape Town, South Africa, 2009. <http://www.ias2009.org/pag/Abstracts.aspx?AID=1665>
- 64 Lawn SD, Edwards DJ, Kranzer K et al. Urine lipoarabinomannan assay for tuberculosis screening before antiretroviral therapy diagnostic yield and association with immune reconstitution disease. *AIDS*, 2009, 23(14):1875-1880.
- 65 Mtei L, Matee M, Herfort O et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis*, 2005, 40(10):1500-1507.
- 66 Wood R, Middelkoop K, Myer L et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(1):87-93.
- 67 Steingart KR, Ng V, Henry M et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(10):664-674.
- 68 Getahun H, Harrington M, O'Brien R et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369(9578):2042-2049.
- 69 Tostmann A, Kik SV, Kalisvaart NA et al. Tuberculosis transmission by patients with smear-negative pulmonary tuberculosis in a large cohort in the Netherlands. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(9):1135-1142.
- 70 Gebre-Selassie S. Evaluation of the concentration sputum smear technique for the laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Trop Doct*, 2003, 33(3):160-162.
- 71 Yassin MA, Cuevas LE, Gebrexabher H et al. Efficacy and safety of short-term bleach digestion of sputum in case-finding for pulmonary tuberculosis in Ethiopia. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(7):678-683.
- 72 Bonnet M, Ramsay A, Githui W et al. Bleach sedimentation: an opportunity to optimize smear microscopy for tuberculosis diagnosis in settings of high prevalence of HIV. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11):1710-1716.
- 73 Ramsay A, Yassin, M.A., Cambanis, A., Hirao, S., Almotawa, A., Gammo, M., Lawson, L., Arbide, I., Al-Aghbari, N., Al-Sonboli, N., Sherchand, J.B., Gauchun, P., Cuevas, L.E. Front-Loading Sputum Microscopy Services: An Opportunity to Optimise smear-Based Case Detection of Tuberculosis in High Prevalence Countries. *Journal of Tropical Medicine*, 2009, 2009. <http://www.hindawi.com/journals/jtm/2009/398767.html>
- 74 Steingart KR, Henry M, Ng V et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9):570-581.
- 75 Kivihya-Ndugga LE, van Cleeff MR, Githui WA et al. A comprehensive comparison of Ziehl-Neelsen and fluorescence microscopy for the diagnosis of tuberculosis in a resource-poor urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2003, 7(12):1163-1171.
- 76 Prasanthi K, Kumari AR. Efficacy of fluorochrome stain in the diagnosis of pulmonary tuberculosis co-infected with HIV. *Indian J Med Microbiol*, 2005, 23(3):179-181.
- 77 Reid MJ, Shah NS. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):173-184.

- 78 Moore DA, Evans CA, Gilman RH et al. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N Engl J Med*, 2006, 355(15):1539-1550.
- 79 Shiferaw G, Woldeamanuel Y, Gebeyehu M et al. Evaluation of microscopic observation drug susceptibility assay for detection of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(4):1093-1097.
- 80 Arias M, Mello FC, Pavon A et al. Clinical evaluation of the microscopic-observation drug-susceptibility assay for detection of tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(5):674-680.
- 81 Perkins MD, Cunningham J. Facing the crisis: improving the diagnosis of tuberculosis in the HIV era. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S15-27.
- 82 Flores LL, Pai M, Colford JM, Jr. et al. In-house nucleic acid amplification tests for the detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum specimens: meta-analysis and meta-regression. *BMC Microbiol*, 2005, 5:55.
- 83 Ling DI, Flores LL, Riley LW et al. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS One*, 2008, 3(2):e1536.
- 84 Cepheid. *Xpert MTB/RIF - 300-6252 Rev. A, April 2009*. Sunnyvale, 2009.
- 85 OMS. *Molecular Line Probe Assays for Rapid Screening of Patients at risk of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB) - Policy Statement*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008. http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement.pdf
- 86 Hillemann D, Rusch-Gerdes S, Richter E. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(6):1767-1772.
- 87 Steingart KR, Henry M, Laal S et al. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Postgrad Med J*, 2007, 83(985):705-712.
- 88 Wallis RS, Doherty TM, Onyebujoh P et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(3):162-172.
- 89 Kappelhoff BS, van Leth F, MacGregor TR et al. Nevirapine and efavirenz pharmacokinetics and covariate analysis in the 2NN study. *Antivir Ther*, 2005, 10(1):145-155.
- 90 McIlleron H, Meintjes G, Burman WJ et al. Complications of antiretroviral therapy in patients with tuberculosis: drug interactions, toxicity, and immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Infect Dis*, 2007, 196 Suppl 1:S63-75.
- 91 van Oosterhout JJ, Kumwenda JJ, Beadsworth M et al. Nevirapine-based antiretroviral therapy started early in the course of tuberculosis treatment in adult Malawians. *Antivir Ther*, 2007, 12(4):515-521.
- 92 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(2):253-255.
- 93 Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis co-infection receiving rifampicin. *Antivir Ther*, 2008, 13(4):529-536.
- 94 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):530-539.
- 95 Boulle A, Van Cutsem G, Cohen K et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(5):530-539.
- 96 Manosuthi W, Tantanathip P, Prasithisirikul W et al. Durability of stavudine, lamivudine and nevirapine among advanced HIV-1 infected patients with/without prior co-administration of rifampicin: a 144-week prospective study. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:136.

- 97 Arrive E, Newell ML, Ekouevi DK et al. Prevalence of resistance to nevirapine in mothers and children after single-dose exposure to prevent vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 2007, 36(5):1009-1021.
- 98 Elsherbiny D, Cohen K, Jansson B et al. Population pharmacokinetics of nevirapine in combination with rifampicin-based short course chemotherapy in HIV- and tuberculosis-infected South African patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2009, 65(1):71-80.
- 99 Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(1):36-41.
- 100 DHHS. *Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services*. 2008. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
- 101 Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 2002, 41(9):681-690.
- 102 Stohr W, Back D, Dunn D et al. Factors influencing efavirenz and nevirapine plasma concentration: effect of ethnicity, weight and co-medication. *Antiviral Therapy*, 2008, 13(5):675-685.
- 103 Friedland G, Khoo S, Jack C et al. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, 58(6):1299-1302.
- 104 Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2009, 53(3):863-868.
- 105 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *AIDS*, 2005, 19(14):1481-1486.
- 106 Manosuthi W, Sungkanuparph S, Tantanathip P et al. A randomized trial comparing plasma drug concentrations and efficacies between 2 nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimens in HIV-infected patients receiving rifampicin: the N2R Study. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(12):1752-1759.
- 107 Shipton LK, Wester CW, Stock S et al. Safety and efficacy of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral treatment in adults treated for TB-HIV co-infection in Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(3):360-366.
- 108 Swaminathan S, Padmapriyadarsini, C., Venkatesan, P., Narendran, G., Kumar, R., Iliayas, S., Pooranaganga, D., Dilip, M., Sakthivel, R., Ramachandran, R. *Once-daily Nevirapine vs. Efavirenz in the Treatment of HIV-infected Patients with TB: A randomized Clinical Trial*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/Abstracts/34360.htm>
- 109 Varma JK, Nateniyom S, Akksilp S et al. HIV care and treatment factors associated with improved survival during TB treatment in Thailand: an observational study. *BMC Infectious Diseases*, 2009, 9:42.
- 110 Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A et al. Standard-dose efavirenz vs. standard-dose nevirapine in antiretroviral regimens among HIV-1 and tuberculosis co-infected patients who received rifampicin. *HIV Medicine*, 2008, 9(5):294-299.
- 111 Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clinical Drug Investigation*, 2006, 26(8):469-479.

- 112 Ribera E, Azuaje C, Lopez RM et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and the once-daily combination of saquinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients with tuberculosis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007, 59(4):690-697.
- 113 Nijland HM, L'Homme R F, Rongen GA et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*, 2008, 22(8):931-935.
- 114 Mallolas J, Sarasa M, Nomdedeu M et al. Pharmacokinetic interaction between rifampicin and ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 2007, 8(2):131-134.
- 115 Gulick RM, Ribaldo HJ, Shikuma CM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850-1861.
- 116 Srikantiah P, Walusimbi MN, Kayanja HK et al. Early virological response of zidovudine/lamivudine/abacavir for patients co-infected with HIV and tuberculosis in Uganda. *AIDS*, 2007, 21(14):1972-1974.
- 117 Davies G, Cerri S, Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (4):CD005159.
- 118 Li J, Munsiff SS, Driver CR et al. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(1):83-91.
- 119 CDC. *Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-related Tuberculosis. Rifabutin and Antiretroviral therapy* Atlanta, USA, Centers for Disease Control and Prevention 2009. http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/rifabutin_therapy.htm
- 120 Jenny-Avital ER, Joseph K. Rifamycin-resistant Mycobacterium tuberculosis in the highly active antiretroviral therapy era: a report of 3 relapses with acquired rifampin resistance following alternate-day rifabutin and boosted protease inhibitor therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(10):1471-1474.
- 121 OMS. *Unedited draft report of the 17th expert committee on the selection and use of essential medicines. 23 to 27 March 2009. Version: 18 May 2009.* Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé 2009. http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/WEBuneditedTRS_2009.pdf
- 122 Blanc FX, Havlir DV, Onyebujoh PC et al. Treatment strategies for HIV-infected patients with tuberculosis: ongoing and planned clinical trials. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S46-51.
- 123 Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(8):697-706.
- 124 Blanc FXS, T.; Laureillard, D.; Borand, L.; Rekacewicz, C.; Nerrienet, E.; Madec, Y.; Marcy, O.; Chan, S.; Prak, N.; Kim, C.; Lak, K.K.; Hak, C.; Dom, B.; Sin, C.I.; Sun, S.; Guillard, B.; Sar, B.; Vong, S.; Fernandez, M.; Fox, L.; Delfraissy, J.F.; Goldfeld, A.E. . *Significant enhancement in survival with early (2 weeks) vs. late (8 weeks) initiation of highly active antiretroviral treatment (HAART) in severely immunosuppressed HIV-infected adults with newly diagnosed tuberculosis.* Vienna, Austria, 2010. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?SID=644&AID=17091>
- 125 Velasco M, Castilla V, Sanz J et al. Effect of simultaneous use of highly active antiretroviral therapy on survival of HIV patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(2):148-152.
- 126 Westreich D, MacPhail P, Van Rie A et al. Effect of pulmonary tuberculosis on mortality in patients receiving HAART. *AIDS*, 2009, 23(6):707-715.
- 127 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):361-373.
- 128 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):516-523.

- 129 Haddow LJ, Moosa MY, Easterbrook PJ. Validation of a published case definition for tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*, 2010, 24(1):103-108.
- 130 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):667-676.
- 131 Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(5):667-676.
- 132 Lawn SD, Lipman MC, Easterbrook PJ. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections. *Current Opinion in HIV & AIDS*, 2008, 3(4):425-431.
- 133 Colebunders R, John L, Huyst V et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in countries with limited resources. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2006, 10(9):946-953.
- 134 Johnson JL, Okwera A, Nsubuga P et al. Efficacy of an unsupervised 8-month rifampicin-containing regimen for the treatment of pulmonary tuberculosis in HIV-infected adults. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(11):1032-1040.
- 135 Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2007, 175(11):1199-1206.
- 136 Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S28-34.
- 137 Diacon AH, Pym A, Grobusch M et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2009, 360(23):2397-2405.
- 138 Conde MB, Efron A, Loredó C et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet*, 2009, 373(9670):1183-1189.
- 139 Getahun H, Havlir D, Granich R et al. Paradigm shift to address drug resistant tuberculosis in people living with HIV needed, and needed now. *Tropical Medicine and International Health*, 2009, 14(4):376-378.
- 140 OMS. *Principes directeurs à l'intention des programmes antituberculeux pour la prise en charge des tuberculoses pharmacorésistantes : Mise à jour d'urgence pour 2008*. Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789242547580_fre.pdf
- 141 Frieden TR, Sherman LF, Maw KL et al. A multi-institutional outbreak of highly drug-resistant tuberculosis: epidemiology and clinical outcomes. *Journal Of the American Medical Association*, 1996, 276(15):1229-1235.
- 142 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):1575-1580.
- 143 Wright A, Zignol M, Van Deun A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet*, 2009, 373(9678):1861-1873.
- 144 Dubrovina I, Miskinis K, Lyepshina S et al. Drug-resistant tuberculosis and HIV in Ukraine: a threatening convergence of two epidemics? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(7):756-762.
- 145 Warndorff DK, Yates M, Ngwira B et al. Trends in antituberculosis drug resistance in Karonga District, Malawi, 1986-1998. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(8):752-757.
- 146 Churchyard GJ, Corbett EL, Kleinschmidt I et al. Drug-resistant tuberculosis in South African gold miners: incidence and associated factors. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):433-440.

- 147 Aguiar F, Vieira MA, Staviack A et al. Prevalence of anti-tuberculosis drug resistance in an HIV/AIDS reference hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13(1):54-61.
- 148 Pereira M, Tripathy S, Inamdar V et al. Drug resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis in seropositive and seronegative HIV-TB patients in Pune, India. *Indian J Med Res*, 2005, 121(4):235-239.
- 149 Quy HT, Cobelens FG, Lan NT et al. Treatment outcomes by drug resistance and HIV status among tuberculosis patients in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2006, 10(1):45-51.
- 150 Swaminathan S, Paramasivan CN, Ponnuraja C et al. Anti-tuberculosis drug resistance in patients with HIV and tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2005, 9(8):896-900.
- 151 Varma JK. Multi-Drug Resistant TB in Thailand: overlapping risk factors, not independently associated. *Southeast Asia Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009, 40; In press.
- 152 Espinal MA, Laserson K, Camacho M et al. Determinants of drug-resistant tuberculosis: analysis of 11 countries. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(10):887-893.
- 153 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.
- 154 Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S86-107.
- 155 Li X, Zhang Y, Shen X et al. Transmission of drug-resistant tuberculosis among treated patients in Shanghai, China. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 195(6):864-869.
- 156 Andrews JR, Gandhi NR, Moodley P et al. Exogenous reinfection as a cause of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in rural South Africa. *Journal of Infectious Diseases*, 2008, 198(11):1582-1589.
- 157 Newton SM, Brent AJ, Anderson S et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infectious Diseases*, 2008, 8(8):498-510.
- 158 Cobelens FG, Heldal E, Kimerling ME et al. Scaling up programmatic management of drug-resistant tuberculosis: a prioritized research agenda. *PLoS Med*, 2008, 5(7):e150.
- 159 Orenstein EW, Basu S, Shah NS et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, 2009, 9(3):153-161.
- 160 Burgos M, Gonzalez LC, Paz EA et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis in San Francisco: an outpatient-based approach. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40(7):968-975.
- 161 Leimane V, Riekstina V, Holtz TH et al. Clinical outcome of individualised treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, 365(9456):318-326.
- 162 Kawai V, Soto G, Gilman RH et al. Tuberculosis mortality, drug resistance, and infectiousness in patients with and without HIV infection in Peru. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 75(6):1027-1033.
- 163 Gandhi NR, Moll AP, Lalloo U et al. Successful integration of tuberculosis and HIV treatment in rural South Africa: the Sizong'oba study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(1):37-43.
- 164 Sungkanuparph S, Eampokalap B, Chottanapund S et al. Impact of drug-resistant tuberculosis on the survival of HIV-infected patients. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(3):325-330.
- 165 Shah NS, Pratt R, Armstrong L et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. *Journal Of the American Medical Association*, 2008, 300(18):2153-2160.
- 166 O'Donnell MR, Padayatchi N, Master I et al. Improved early results for patients with extensively drug-resistant tuberculosis and HIV in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(7):855-861.

- 167 Waisman JL, Palmero DJ, Alberti FA et al. [Improved prognosis in HIV/AIDS related multi-drug resistant tuberculosis patients treated with highly active antiretroviral therapy]. *Medicina (B Aires)*, 2001, 61(6):810-814.
- 168 Scano F, Vitoria M, Burman W et al. Management of HIV-infected patients with MDR- and XDR-TB in resource-limited settings. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(12):1370-1375.
- 169 Bayona J, Chavez-Pachas AM, Palacios E et al. Contact investigations as a means of detection and timely treatment of persons with infectious multidrug-resistant tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(12 Suppl 3):S501-509.
- 170 Lolekha R, Anuwatnonthakate A, Nateniyom S et al. Childhood TB epidemiology and treatment outcomes in Thailand: a TB active surveillance network, 2004 to 2006. *BMC Infectious Diseases*, 2008, 8:94.
- 171 Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48(1):108-114.
- 172 Moore DP, Madhi, S.A. *Defining the burden of tuberculosis in a cohort of children enrolled in a pneumococcal vaccine trial*. Durban, South Africa, 2008.
- 173 Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997, 11(9):1151-1158.
- 174 Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J et al. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2002, 21(11):1053-1061.
- 175 Jeena PM, Pillay P, Pillay T et al. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(8):672-678.
- 176 Marais BJ, Graham SM, Cotton MF et al. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S76-85.
- 177 Cotton MF, Schaaf HS, Lottering G et al. Tuberculosis exposure in HIV-exposed infants in a high-prevalence setting. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(2):225-227.
- 178 Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW et al. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(8):685-691.
- 179 Elenga N, Kouakoussui KA, Bonard D et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus-infected children in Abidjan, Cote d'Ivoire: ANRS 1278 study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(12):1077-1082.
- 180 Gray DM, Zar H, Cotton M. Impact of tuberculosis preventive therapy on tuberculosis and mortality in HIV-infected children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD006418.
- 181 Zar HJ, Cotton MF, Strauss S et al. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial. *BMJ*, 2007, 334(7585):136.
- 182 NIAID. *Anti-TB Drugs Fails to Benefit HIV-Exposed Infants who were Unexposed to TB at Study Enrollment*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2008. http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2008/isoniazid_trial.htm
- 183 Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(4):548-558.

- 184 Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bulletin of the World Health Organization*, 2009, 87(7):505–511.
- 185 Rabie H, Violar, A., Madhi, S. *Complications of BCG vaccination in HIV-infected and uninfected children: CHER Study Boston, USA*, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33235.htm>
- 186 Nuttall JJ, Davies MA, Hussey GD et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine-induced complications in children treated with highly active antiretroviral therapy. *International Journal of Infectious Diseases*, 2008, 12(6):e99-105.
- 187 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. *Journal of Infectious Diseases*, 2009, 199(7):982-990.
- 188 OMS. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. Genève (Suisse), 2006. http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
- 189 Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BBMC Infectious Diseases*, 2007, 7:140.
- 190 Swaminathan S, Datta M, Radhamani MP et al. A profile of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis in children. *Indian Pediatrics*, 2008, 45(9):743-747.
- 191 Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP et al. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, 6(12):1038-1045.
- 192 Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*, 2006, 118(5):e1350-1359.
- 193 Madhi SA, Huebner RE, Doedens L et al. HIV-1 co-infection in children hospitalised with tuberculosis in South Africa. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2000, 4(5):448-454.
- 194 Schaaf HS, Geldenduyts A, Gie RP et al. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 17(7):599-604.
- 195 Kumar A, Upadhyay S, Kumari G. Clinical Presentation, treatment outcome and survival among the HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Current HIV Research*, 2007, 5(5):499-504.
- 196 Graham SM, Coulter JB, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2001, 5(1):12-23.
- 197 Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*, 2004, 364(9452):2196-2203.
- 198 Walters E, Cotton MF, Rabie H et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatrics*, 2008, 8:1.
- 199 Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. *BMC Medicine*, 2009, 7:19.
- 200 Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S et al. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *International Journal of Epidemiology*, 2009, 38(6):1612-1621.
- 201 Ren Y, Nuttall JJ, Egbers C et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2008, 47(5):566-569.
- 202 Ren Y, Nuttall JJ, Eley BS et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2009, 50(5):439-443.

- 203 Martinson NA, Morris L, Gray G et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2007, 44(2):148-153.
- 204 Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *New England Journal of Medicine*, 2007, 356(2):135-147.
- 205 NIAID. *Ritonavir-boosted Lopinavir Proves superior to Nevirapine in HIV-Infected Infants Who Received Single-Dose Nevirapine at Birth*. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2009. <http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2009/P1060.htm>
- 206 Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected thai children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(1):53-58.
- 207 Zampoli M, Kilborn T, Eley B. Tuberculosis during early antiretroviral-induced immune reconstitution in HIV-infected children. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2007, 11(4):417-423.
- 208 Soeters M, de Vries AM, Kimpen JL et al. Clinical features and outcome in children admitted to a TB hospital in the Western Cape--the influence of HIV infection and drug resistance. *South African Medical Journal*, 2005, 95(8):602-606.
- 209 Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics*, 2006, 117(6):2022-2029.
- 210 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings. *Lancet Infectious Diseases*, 2004, 4(3):155-165.
- 211 Pillay T, Khan M, Moodley J et al. The increasing burden of tuberculosis in pregnant women, newborns and infants under 6 months of age in Durban, KwaZulu-Natal. *South African Medical Journal*, 2001, 91(11):983-987.
- 212 Kali PB, Gray GE, Violari A et al. Combining PMTCT with active case finding for tuberculosis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2006, 42(3):379-381.
- 213 Gupta A, Nayak, U., Gupte, N., Garde, L., Patil, S., Bhosale, R., Kakrani, A., Bhore, A., Sastry, G., Bollinger, R. *TB Screening for active Disease among HIV-infected Indian Pregnant Women at Delivery is Feasible and Has Good Negative Predictive Value*. Boston, USA, 2008. <http://www.retroconference.org/2008/Abstracts/33048.htm>
- 214 Hageman J, Shulman S, Schreiber M et al. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics*, 1980, 66(6):980-984.
- 215 Pillay T, Adhikari M. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(2):467-468.
- 216 Khan M, Pillay T, Moodley JM et al. Maternal mortality associated with tuberculosis-HIV-1 co-infection in Durban, South Africa. *AIDS*, 2001, 15(14):1857-1863.
- 217 Jana N, Vasishta K, Jindal SK et al. Perinatal outcome in pregnancies complicated by pulmonary tuberculosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1994, 44(2):119-124.
- 218 Jana N, Vasishta K, Saha SC et al. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 1999, 341(9):645-649.
- 219 Pillay T, Sturm AW, Khan M et al. Vertical transmission of Mycobacterium tuberculosis in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2004, 8(1):59-69.
- 220 Gupta A. *Mother to child transmission of TB: what do we know?* Cape Town, South Africa 2009. http://www.stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/Mother%20to%20child%20transmission%20of%20TB%20what%20do%20we%20know%20by%20Amita%20Gupta,%20India.pdf
- 221 De Cock KM, Fowler MG, Mercier E et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Journal Of the American Medical Association*, 2000, 283(9):1175-1182.

- 222 Gupta A, Nayak U, Ram M et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV-infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, 45(2):241-249.
- 223 Chimzizi R, Harries, A., Gausi, F. *Report of a country-wide survey of HIV/AIDS services in Malawi for the year 2004*. Lilongwe, Malawi, National TB Programme, HIV Unit, National AIDS Commission and Centers for Disease Control and Prevention, Ministry of Health, 2005.
- 224 Scardigli A. *Integration between HIV services and TB services: the experience of a rural health centre in Mozambique*. Kampala, Uganda, Abstract 1548, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/18/18_1548_Scardigli.pdf
- 225 Shetty PV, Granich RM, Patil AB et al. Cross-referral between voluntary HIV counselling and testing centres and TB services, Maharashtra, India, 2003-2004. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):26-31.
- 226 Gasana M, Vandebriel G, Kabanda G et al. Integrating tuberculosis and HIV care in rural Rwanda. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):39-43.
- 227 Makubi AN, Ismail, S., Hawkins, C., Chalamilla, G., Unni, S., Mugusi, F., Semwiko, A., Fawzi, W. *TB/HIV Integration Services Within The PEPFAR-Funded Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam City Council, and Harvard School of Public Health (MDH) HIV/AIDS Care and Treatment Program, Dar es Salaam, Tanzania*. Kampala, Uganda, Abstract 1077, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 228 Friedland G, Harries A, Coetzee D. Implementation issues in tuberculosis/HIV program collaboration and integration: 3 case studies. *Journal of Infectious Diseases*, 2007, 196 Suppl 1:S114-123.
- 229 Jahn A, Tweya, H., Gareta, D., Zimba, S., Mulinde, H., Kalulu, M., Phiri, S., Boxshall, M., Gottlieb, A. *Challenges in effective TB/ART Integration and the Riddle of Monitoring Referrals in routine Public Health Services*. Kampala, Uganda, Abstract 675, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 230 OMS. *Global Tuberculosis Control 2009 - Epidemiology, Strategy, Financing* Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, 2009. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/full_report.pdf
- 231 Ramachandran R, Chandrasekaran V, Muniyandi M et al. Cross-referral between HIV counselling and testing centres and smear microscopy centres in Tamil Nadu. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):221-225.
- 232 Kanara N, Cain KP, Chhum V et al. Association between distance to HIV testing site and uptake of HIV testing for tuberculosis patients in Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2009, 13(2):226-231.
- 233 Inamdar VM, Kandula, V.R., Gurnani, V., Vaj Payee, J., Cunningham, L., Shastri, S. *Integrating Tuberculosis Control with HIV Care and Support Services - Lesson from Southern India*. Kampala, Uganda, Abstract 57, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 234 Van't Hoog AH, Onyango J, Agaya J et al. Evaluation of TB and HIV services prior to introducing TB-HIV activities in two rural districts in western Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1): 32-38.
- 235 Kanara N, Cain KP, Laserson KF et al. Using program evaluation to improve the performance of a TB-HIV project in Banteay Meanchey, Cambodia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1):44-50.
- 236 Corneli A, Jarrett NM, Sabue M et al. Patient and provider perspectives on implementation models of HIV counseling and testing for patients with TB. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2008, 12(3 Suppl 1): 79-84.

- 237 Verkuil S, Makaluza, V., Macharia, D., Jagwer, G., Flam, R. *Providing HAART To HIV Co-infected TB In-patients: Lessons Learnt From a TB Hospital in The Eastern Cape, South Africa*. Kampala, Uganda, 2008. http://www.hivimplementers.com/2008/pdf/OGAC_08_BookHR.pdf
- 238 Corbett EL. *Prospects for Better Control of HIV/ TB: From the Clinic to the Community*. Montreal, Canada, 2009. <http://www.retroconference.org/2009/data/files/webcast.htm>
- 239 Espinal MA, Perez EN, Baez J et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. *Lancet*, 2000, 355(9200):275-280.
- 240 Carvalho AC, DeRiemer K, Nunes ZB et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2001, 164(12):2166-2171.
- 241 Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ et al. Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment. *Lancet*, 2006, 367(9514):926-937.
- 242 Currie CS, Floyd K, Williams BG et al. Cost, affordability and cost-effectiveness of strategies to control tuberculosis in countries with high HIV prevalence. *BMC Public Health*, 2005, 5:130.
- 243 Currie CS, Williams BG, Cheng RC et al. Tuberculosis epidemics driven by HIV: is prevention better than cure? *AIDS*, 2003, 17(17):2501-2508.
- 244 Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: A general review. *Advances in Tuberculosis Research*, 1969, 17:66-70.
- 245 OMS. "Community TB care in Africa" - A collaborative project coordinated by WHO - Report on a "lessons learned" meeting in Harare, Zimbabwe, 27-29 September 2000. Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, 2001. http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_TB_2001.291.pdf
- 246 Adatu F, Odeke R, Mugenyi M et al. Implementation of the DOTS strategy for tuberculosis control in rural Kiboga District, Uganda, offering patients the option of treatment supervision in the community, 1998-1999. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S63-71.
- 247 Floyd K, Skeva J, Nyirenda T et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Lilongwe District, Malawi. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S29-37.
- 248 Moalosi G, Floyd K, Phatshwane J et al. Cost-effectiveness of home-based care versus hospital care for chronically ill tuberculosis patients, Francistown, Botswana. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S80-85.
- 249 Nganda B, Wang'ombe J, Floyd K et al. Cost and cost-effectiveness of increased community and primary care facility involvement in tuberculosis care in Machakos District, Kenya. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S14-20.
- 250 Miti S, Mfungwe V, Reijer P et al. Integration of tuberculosis treatment in a community-based home care programme for persons living with HIV/AIDS in Ndola, Zambia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2003, 7(9 Suppl 1):S92-98.
- 251 Ayles HM, Sismanidis C, Beyers N et al. ZAMSTAR, The Zambia South Africa TB and HIV Reduction study: Design of a 2 x 2 factorial community randomized trial. *Trials*, 2008, 9:63.
- 252 Corbett EL. *Protocol 06PRT/3449: A cluster randomised trial of two intensified tuberculosis case-finding strategies in an urban community severely affected by HIV (DETECTB) (ISRCTN84352452)*. *Lancet*, 2006. <http://www.thelancet.com/protocol-reviews/06PRT-3449>
- 253 Mitnick C, Bayona J, Palacios E et al. Community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis in Lima, Peru. *New England Journal of Medicine*, 2003, 348(2):119-128.

- 254 Corbett EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163(9):1009–1021.
- 255 Lonroth K, Jaramillo E, Williams BG et al. Drivers of tuberculosis epidemics: the role of risk factors and social determinants. *Social Science & Medicine*, 2009, 68(12):2240-2246.
- 256 Granich RM, Gilks CF, Dye C et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet*, 2009, 373(9657):48-57.
- 257 Banerjee A, Harries AD, Mphasa N et al. Prevalence of HIV, sexually transmitted disease and tuberculosis amongst new prisoners in a district prison, Malawi. *Tropical Doctor*, 2000, 30(1):49-50.
- 258 Drobniowski FA, Balabanova YM, Ruddy MC et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drug abuse in prisoners. *European Respiratory Journal*, 2005, 26(2):298-304.
- 259 OMS. *Policy guidelines for collaborative TB and HIV services for injecting and other drug users - An integrated approach*. Genève (Suisse), Organisation mondiale de la Santé, Office des Nations Unies contre la drogue et le crime, ONUSIDA - Programme commun des Nations Unies sur le VIH/sida, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596930_eng.pdf

ANNEXE 1

Tableau A1:

Nombre de publications du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2009 retrouvées avec PubMed en relation avec les priorités de recherche décrites dans le document 2005 *TB/HIV research priorities in resource-limited settings*, classées par domaine.

DOMAINE DE RECHERCHE	PRIORITÉS DE RECHERCHE	NOMBRE DE PUBLICATIONS
Traitement préventif de la tuberculose	Obstacles à l'échelon macroéconomique pour la mise en œuvre du traitement préventif à l'isoniazide	10
	Résultats du programme national de traitement préventif à l'isoniazide au Botswana	0
	Efficacité dans certaines populations et régions à niveau élevé de résistance à l'isoniazide	4
	Algorithme optimal pour exclure la tuberculose-maladie	9
	Intérêt supplémentaire du traitement préventif à l'isoniazide pour les personnes sous thérapie antirétrovirale	2
	Sous-groupes de personnes susceptibles de tirer profit du traitement préventif à l'isoniazide	1
	Efficacité du traitement préventif à l'isoniazide chez les nourrissons et les enfants	3
Prophylaxie au cotrimoxazole	Rôle du cotrimoxazole dans le cadre de la thérapie antirétrovirale	7
	Moment optimal pour commencer le cotrimoxazole chez les personnes ayant le VIH/sida et la tuberculose (avec ou sans traitement ARV)	0
	Déterminants influant sur l'efficacité de la prophylaxie au cotrimoxazole	7
	Meilleures stratégies de délivrance pour améliorer la prise de la prophylaxie au cotrimoxazole	7
Traitement antirétroviral pour les personnes vivant avec le VIH/sida et ayant ou développant la tuberculose	Moment optimal pour commencer la thérapie ARV chez les personnes vivant avec le VIH/sida qui ont une tuberculose évolutive ou la développent	5
	Meilleurs schémas thérapeutiques antirétroviraux, avec l'ajustement requis de la posologie, à utiliser avec les traitements antituberculeux	18
	Efficacité et innocuité des thérapies antirétrovirales de substitution (associations de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, par exemple)	5
	Meilleure définition clinique du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (études de validation)	11
	Rapport coût/efficacité de différents schémas thérapeutiques et stratégies	1
	Exigences minimales pour le suivi clinique et en laboratoire des résultats liés à l'efficacité et à l'innocuité	1
	Meilleures stratégies pour mesurer et renforcer l'observance des patients sous traitement antituberculeux et antirétroviral	6

DOMAINE DE RECHERCHE	PRIORITÉS DE RECHERCHE	NOMBRE DE PUBLICATIONS
Recherche intensifiée des cas	Enquêtes de prévalence	16
	Seuil à partir duquel les programmes nationaux de lutte contre la tuberculose et le VIH/sida doivent commencer des activités intensifiées de recherche des cas	0
	Amélioration des stratégies de détection des cas dans les services cliniques	13
	Validation des méthodes de dépistage	8
	Systèmes pour enregistrer et notifier en routine les cas supplémentaires de tuberculose détectés par la recherche intensifiée	11
Tuberculose à frottis négatif	Algorithmes de diagnostic pour raccourcir le délai nécessaire à la pose du diagnostic de tuberculose pulmonaire à frottis négatif et inclure le diagnostic de tuberculose extrapulmonaire	7
	Validation d'algorithmes de diagnostic adaptés aux enfants	3
	Nouveaux outils de diagnostic	18
	Utilité de la radiographie thoracique dans le processus de diagnostic	5
	Faisabilité des techniques prometteuses, comme la méthode avec l'hypochlorite de sodium et le microscope à fluorescence	20
	Développement de technologie adaptée	10
		1
TOTAL		209

Tableau A2:

Nombre de publications par année du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2009 en relation avec les priorités de recherche décrites dans le document *2005 TB/HIV research priorities in resource-limited settings*. Les publications ont été retrouvées avec la base de données PubMed de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis.

ANNÉE	NOMBRE DE PUBLICATIONS
2004	20
2005	23
2006	29
2007	31
2008	50
2009	56
TOTAL	209

ANNEXE 2

Tableau A3:

Définitions des critères de priorité et des scores utilisés pour classer les questions de recherche identifiées par le Groupe consultatif et le Comité de pairs. Le classement des questions de recherche a été réalisé par enquête sur le Web.

CRITÈRES DE PRIORITÉ	DÉFINITION	BARÈME D'ÉVALUATION	SCORE
Efficacité	Le sujet apporte des connaissances, des faits et des stratégies pour faire baisser efficacement la charge de la tuberculose (morbidité et mortalité) chez les personnes vivant avec le VIH, en temps voulu et d'une manière efficace pour le coût.	Improbable	0
		Un peu probable	1
		Probable	2
		Très probable	3
Potentiel de mise en place de l'intervention	Le sujet apporte des connaissances, des faits et des stratégies applicables à grande échelle d'une manière agréable pour les patients	Improbable	0
		Un peu probable	1
		Probable	2
		Très probable	3
Potentiel de réponse à la question de recherche	Le sujet apporte des connaissances, des faits et des stratégies d'une manière éthique (c'est-à-dire en protégeant les droits des personnes co-infectées par la tuberculose et le VIH, en leur évitant des préjudices et en optimisant leur bien-être), d'une manière méthodologique rationnelle (c'est-à-dire des études randomisées et prospectives bien menées)	Improbable	0
		Un peu probable	1
		Probable	2
		Très probable	3
Équité	Le sujet apporte des connaissances, des faits et des stratégies pour faire baisser la charge de la tuberculose et du VIH (morbidité et mortalité) dans tous les groupes, notamment les plus exposés au risque, comme les personnes démunies ou marginalisées, les enfants et les femmes.	Improbable	0
		Un peu probable	1
		Probable	2
		Très probable	3
Score total (minimum 0 – faible priorité ; maximum 12 – haute priorité)			

Organisation Mondiale de la Santé
20 Avenue Appia CH-1211 Genève 27 Suisse
Département Halte à la tuberculose
Courriel: tbdocs@who.int
Site internet: <http://www.who.int/tb/publications/2010/en/index.html>

Département VIH/SIDA
Courriel: hiv-aids@who.int
Site Internet: <http://www.who.int/hiv/pub/en/>

ISBN 978 92 4 250030 1

