



Tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH en Ile-de-France : diagnostic et prise en charge à l'ère des multithérapies antirétrovirales

Lou Le Mouel

► **To cite this version:**

Lou Le Mouel. Tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH en Ile-de-France : diagnostic et prise en charge à l'ère des multithérapies antirétrovirales. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01229425>

HAL Id: dumas-01229425

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01229425>

Submitted on 16 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°82

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH
en Ile-de-France : diagnostic et prise en charge
à l'ère des multithérapies antirétrovirales

Présentée et soutenue publiquement
le 3 juillet 2015

Par

Lou LE MOUËL

Née le 8 février 1986 à Paris

Dirigée par M. Le Professeur Albert Faye

Jury :

M. Le Professeur André Baruchel Président

M. Le Professeur Joël Gaudelus Membre

M. Le Docteur Pierre Frange Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Au Professeur André Baruchel, pour m'avoir accueillie dans votre service en tant qu'interne, pour m'avoir ainsi confortée dans mon désir de continuer à me former à cette riche spécialité qu'est l'hématologie pédiatrique et pour me faire l'honneur de m'offrir un clinicat me permettant de réaliser ce souhait. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au Professeur Albert Faye, pour m'avoir accueillie dans votre service en tant qu'interne, de m'avoir ainsi donné l'occasion de prendre en charge des patients présentant des pathologies infectieuses, immunitaires et génétiques extrêmement variées et le plus souvent passionnantes et celle d'acquérir une plus grande autonomie dans le suivi des enfants et de leur famille. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de me proposer ce sujet de thèse et de l'avoir dirigé.

Au Docteur Pierre Frange, pour avoir répondu si vite à mes mails lors de la recherche des patients de ma thèse et de m'avoir facilité la sortie des dossiers. Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Au Professeur Joël Gaudelus, pour votre avis d'expert sur la tuberculose de l'enfant. Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Au Docteur Catherine Dollfus, pour ton investissement dans ce sujet de thèse, pour m'avoir régulièrement relancée quand j'étais prise par d'autres projets et pour l'important travail auprès de l'ensemble des enfants infectés et/ou exposés au VIH de l'hôpital Trousseau. Je regrette que tu ne puisses faire partie de mon jury de thèse.

Au Docteur Arnaud Petit, pour m'avoir fait découvrir avec rigueur et bienveillance l'hématologie et l'oncologie pédiatrique. Je te remercie pour ta disponibilité et tes conseils sans lesquels je n'aurais pas emprunté ce chemin professionnel. Je remercie également en ce sens le Professeur Guy Leverger et l'ensemble de l'équipe du service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique de Trousseau.

Au Docteur Giuliano Galli Gibertini, pour m'avoir accompagnée dans mes premiers pas d'interne en pédiatrie avec toute l'équipe des urgences de Robert Debré et pour me permettre régulièrement d'effectuer des remplacements en ville afin de me rappeler que la plupart des enfants « vont bien » !

A tous les médecins et professionnels de santé croisés pendant ces 10 ans d'étude, pour m'avoir enseigné les grandes et petites choses de la médecine et du soin du patient.

A Thomas Mercher et toute l'équipe de l'unité INSERM U985, pour avoir accueilli un médecin sans aucune connaissance pratique dans votre laboratoire. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir le monde passionnant de la recherche même si vous n'avez pas réussi - malgré tous vos efforts - à me faire oublier les patients !

A tous mes co-internes de ces 8 semestres, pour avoir partagé dans la bonne humeur, le soutien et l'entraide, l'ensemble des moments passionnants, drôles, joyeux mais aussi parfois stressants ou tristes de ma vie d'interne. Un grand merci pour les petits déjeuners « curiesques », les goûters de la boulangerie d'Alésia et les pauses chocolats ! Je remercie particulièrement Emeline, Caroline G,

Marie Emilie, Caroline S, Noémie et Camille D pour avoir prolongé ces moments hors des murs hospitaliers. Une pensée particulière à Adèle, Anne-Laure, Camille et Laure, mes co-internes de dernier semestre, et nos après-midis thèse/mémoire.

A Cécile, Florence et Camille K, pour les bavardages, les fous rires et les siestes dans les amphis des Cordeliers ainsi que pour les après-midis révisions à grand renfort de thé. Je vous remercie d'avoir accompagné ma vie personnelle et professionnelle ces 11 dernières années. Une pensée à vos 3 magnifiques garçons.

A Meryl, May, Alexandre, Bertrand et Frédéric pour notre équipe de choc de P1 qui nous a permis à tous d'accéder à notre souhait professionnel. Merci à Meryl et May pour m'avoir permis de passer avec plaisir des centaines de journées interminables à la bibliothèque de Cochin et pour tous les moments extrahospitaliers de notre vie d'externes. Merci Meryl d'être présente depuis le lycée malgré les 460 kms qui nous séparent désormais.

A Josselin, pour ton amitié depuis 26 ans, avec chaque fois l'impression de s'être quitté la veille, malgré les périodes - parfois très longues ! - sans nouvelles.

A mes grands-parents maternels, pour votre amour, vos petites et grandes attentions et votre soutien de toujours. Je regrette que, chacun à votre façon, vous ne puissiez être là aujourd'hui.

A mes sœurs, Zoé et Anna, pour m'avoir offert une enfance pleine de vie avec ses cris, ses joies et ses – très - nombreuses disputes. Merci d'avoir accepté qu'à partir de mon entrée en fac de médecine, notre vie de famille soit réglée sur mes rares disponibilités. Je te remercie Zoé pour nos trop rares papotages entre sœurs et pour relire mes écrits avec intérêt, même s'ils sont loin de tes préoccupations. Je te remercie Anna pour ton aide intelligente et précieuse dès j'ai besoin d'une « femme à tout faire » et pour ton grain de folie qui rend nos discussions toujours animées.

A ma mère, pour être une mère « presque parfaite », pour m'avoir toujours épaulée avec le recul nécessaire pour me permettre de grandir, pour m'avoir soutenue dans mes choix professionnels – même si je ne serais jamais danseuse ou gymnaste – et pour nous avoir offert un cadre de vie propre à notre épanouissement. Je te remercie pour ta présence au quotidien.

A mon père, pour m'avoir transmis ta curiosité et le goût des sciences. Merci pour tous nos moments entre père et fille. J'aurai aimé que tu sois là aujourd'hui et aime à penser que tu aurais été fier de moi.

A Flavien, pour ton soutien et ton aide pendant la rédaction de cette thèse. Je te remercie de supporter au quotidien mon humeur souvent labile et mes journées interminables. Merci pour tous nos moments partagés, nos apéros – lights -, tes bons petits plats, nos week-ends et vacances et pour tous ceux qui viendront.

Liste des abréviations

ABK : Antituberculeux

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARV : Antirétroviraux

BAAR : Bacille Acido-Alcool Résistant

BCG : Bacille de Calmette et Guérin

CDC : Centers for Disease Control and prevention

CV : Charge Virale

EFV : Efavirenz

EMB : Ethambutol

HAS : Haute Autorité de Santé

IDR : Intradermoréaction

IGRA : Interferon Gamma Release Assay = tests de libération d'interféron gamma

INH : Isoniazide

I(N)NTI : Inhibiteur (Non) Nucléosidique de la Transcriptase Inverse

IP : Inhibiteur de Protéase

IRIS : Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome = syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LPV/r : Lopinavir/ritonavir

NVP : Nevirapine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PZA : Pyrazinamide

RMP : Rifampicine

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

TB : Tuberculose

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

Sommaire

1. Introduction	5
1.1. La tuberculose chez l'enfant	5
1.2. L'infection à VIH chez l'enfant	6
1.3. Co-infection VIH-Tuberculose	7
1.3.1.La double peine	7
1.3.2.Enjeux diagnostiques et thérapeutiques	8
1.3.3.Situation dans les pays de faible endémie	9
2. Objectifs	11
3. Patients et Méthodes	12
3.1. Patients	12
3.2. Définitions	12
3.3. Analyse statistique	14
3.4. Ethique	14
4. Résultats	15
4.1. Caractéristiques démographiques	15
4.2. Caractéristiques de l'infection à VIH.....	16
4.3. Caractéristiques cliniques et exploration de la tuberculose.....	19
4.3.1.Caractéristiques cliniques	19
4.3.2.Tests immunologiques	21
4.3.3.Imagerie	21
4.3.4.Diagnostic bactériologique.....	21
4.4. Traitement de la tuberculose.....	22
4.5. Traitement de l'infection à VIH.....	22
4.6. Dosages	24
4.6.1.Dosages des antirétroviraux.....	24
4.6.2.Dosages des antituberculeux	25
4.7. Effets secondaires	26
4.8. Evolution de la tuberculose	26
4.9. Evolution de l'infection à VIH.....	27
5. Discussion	29
6. Conclusions	40
7. Bibliographie	42
8. Annexes	48

1. Introduction

1.1. La tuberculose chez l'enfant

En 2013, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que sur 9 millions de cas de tuberculose dans le monde, 550 000 concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans¹. La majorité des cas survient dans les pays en développement, en particulier d'Asie et d'Afrique subsaharienne. Alors qu'il s'agit d'une maladie curable avec un traitement antibiotique bien conduit, la tuberculose est dans ces pays, encore responsable d'une importante mortalité (Annexe 1). En 2013, 1.5 million de personnes sont décédées de tuberculose dans le monde dont environ 80 000 enfants¹.

Les chiffres d'incidence et de mortalité chez l'enfant rapportés par l'OMS sont probablement sous-estimés, à la fois par un problème d'exhaustivité des déclarations mais aussi par les difficultés diagnostiques de la tuberculose chez l'enfant par rapport à l'adulte. La présentation clinique est en effet peu spécifique, en particulier chez l'enfant âgé de moins de 5 ans, avec des formes pulmonaires associant rarement la triade classique (toux, perte de poids, sueurs nocturnes) et des formes extra-pulmonaires plus fréquentes. Les examens complémentaires sont également souvent mis en défaut avec une difficulté d'interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) chez les enfants récemment vaccinés par le BCG et une lecture de la radiographie de thorax nécessitant un radiologue expérimenté. La confirmation bactériologique est rare en raison de la difficulté technique d'obtention de prélèvements de bonne qualité chez l'enfant ne sachant pas expectorer et du caractère peu bacillifère de la tuberculose du jeune enfant. De plus, certains pays à forte incidence et à faibles revenus ne disposent pas toujours des moyens nécessaires aux recherches bactériologiques. Le diagnostic de tuberculose de l'enfant se fait ainsi sans définition consensuelle à travers les pays, sur une association d'éléments anamnestiques, cliniques, immunologiques et radiologiques évocateurs accompagnée ou non d'une documentation bactériologique.

La fin du vingtième siècle a vu une résurgence de la tuberculose, en partie liée à l'apparition de l'infection à VIH².

1.2. L'infection à VIH chez l'enfant

En 2013, 3,2 millions d'enfants âgés de moins de 15 ans vivaient avec le VIH dans le monde, essentiellement dans les pays à faibles revenus³. Ils représentent 10% des nouvelles infections, essentiellement par transmission materno-fœtale.

Si le nombre total d'enfants infectés augmente chaque année, le nombre de nouvelles infections et le nombre de décès diminuent régulièrement depuis le début des années 2000. Ainsi, le nombre d'enfants nouvellement infectés par le VIH est passé de 580 000 [530 000-640 000] en 2001 à 240 000 [210 000- 280 000] en 2013 et le nombre de décès, qui était d'environ 500 000 en 2000, est estimé à 190 000 [170 000-220 000] en 2013⁴. Ces résultats ont pu être obtenus grâce à la mise en place de programmes nationaux et internationaux de lutte anti-VIH incluant une politique de prévention de la transmission materno-fœtale ainsi qu'à l'utilisation de plus en plus large des multithérapies antirétrovirales, leur meilleure connaissance chez l'enfant et l'arrivée régulière de nouvelles molécules. Parmi elles, les inhibiteurs de protéases « boostés » avec du ritonavir (IP/r) au début des années 2000 marque un tournant important dans la prise en charge thérapeutique. La couverture du traitement antirétroviral dans les pays en développement reste néanmoins chez l'enfant deux fois moins importante que chez l'adulte (34% [31-39%] vs 64% [61-69%])⁴.

Les objectifs du traitement antirétroviral de l'enfant sont les mêmes que chez l'adulte, soit l'obtention d'une charge virale indétectable permettant une restauration immunitaire et la prévention de l'apparition de mutations de résistance. Pour cela, le traitement associe plusieurs molécules afin de cibler une ou plusieurs étapes du cycle répliatif du virus. Chez l'enfant, l'arsenal thérapeutique comporte essentiellement les inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI et INNTI), qui ciblent la retrotranscription de l'ARN en ADN et les inhibiteurs de protéase, qui ciblent l'assemblage des nouvelles protéines virales. Même si des progrès sont faits régulièrement, le nombre de spécialités utilisables sont moins nombreuses que chez l'adulte et le recul est moins importants pour les autres classes thérapeutiques. Néanmoins, l'enfuvirtide (inhibiteur de fusion) possède en France une autorisation de mise sur le marché (AMM) dès 6 ans et les AMM de deux inhibiteurs de l'intégrase, le raltégravir et le dolutégravir, ont été récemment baissées à respectivement 2 ans et 12 ans. Des recommandations OMS et françaises concernant les associations antirétrovirales, différant quelque peu en raison des coûts et des

modes de conservation des traitements, permettent d'aider à leur bonne utilisation chez l'enfant ⁵.

1.3. Co-infection VIH-tuberculose

1.3.1. La double peine

Ces deux problèmes majeurs de santé publique que sont la tuberculose et l'infection à VIH sont épidémiologiquement et biologiquement intriqués. Les zones d'endémie des deux maladies se chevauchent et chacune modifie de façon péjorative l'évolution de l'autre (Annexe 3).

Comparés à des enfants non infectés par le VIH, les enfants infectés ont un plus fort risque de réactivation d'une tuberculose latente, de progression rapide vers une tuberculose maladie en cas primo-infection ⁶, de mauvaise réponse au traitement ⁷⁻¹⁰ et de récurrence ⁹. Ainsi, en Afrique subsaharienne, 11 à 64% des enfants développant une infection tuberculeuse sont co-infectés par le VIH ^{7,11-14}. Une augmentation du taux de mortalité d'un facteur 3 à 6 a également été montrée chez les enfants séropositifs pour le VIH développant une tuberculose comparativement aux enfants non infectés ^{15,16}. Dans une cohorte ivoirienne d'enfants infectés par le VIH, l'incidence de la tuberculose a été corrélée à la charge virale avec une incidence augmentée de 30 fois chez les enfants ayant une charge virale supérieure à 5 log₁₀ copies/mL ¹⁷. Ces sur-risques s'expliquent par l'immunodépression induite par le VIH mais également par une exposition plus importante à la tuberculose des patients séropositifs. En effet, l'apparition du VIH a entraîné dans les pays d'endémie, une diminution de l'âge moyen des patients atteints de tuberculose avec un pic d'incidence de la tuberculose chez les adultes en âge de procréer ¹⁸. En ajoutant le milieu social souvent plus précaire des patients séropositifs, leurs enfants sont ainsi plus exposés à la tuberculose. L'amélioration de la couverture antirétrovirale chez l'enfant dans les pays en développement est associée à une diminution du risque de développer une tuberculose mais celui-ci reste supérieur à celui de l'enfant non infecté ¹⁹⁻²².

Inversement, l'infection tuberculeuse semble accélérer la réplication virale ²³ et peut être responsable, lors de la mise sous traitement antirétroviral, d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire source de morbidité et de mortalité.

La lutte contre la tuberculose et celle contre le VIH font ainsi partie des huit Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD) adoptés en 2000 par les Nations Unies et des programmes de prise en charge de la co-infection tuberculose/VIH soutenus par l'OMS sont mis en place dans la plupart des pays concernés.

1.3.2. Enjeux diagnostiques et thérapeutiques

Le diagnostic de tuberculose, difficile chez l'enfant séronégatif, peut s'avérer plus compliqué encore pour l'enfant infecté par le VIH. Les symptômes peu spécifiques de la tuberculose de l'enfant tels que l'asthénie, l'anorexie, la perte de poids, la toux ou les adénopathies rejoignent ceux d'autres affections induites par le VIH. L'IDR a une faible sensibilité chez l'enfant séropositif, même en abaissant le seuil de positivité de l'induration à 5mm. L'interprétation de la radiographie du thorax est encore compliquée par les diagnostics différentiels possibles comme la pneumopathie interstitielle lymphoïde, la bronchiectasie ou d'autres pneumopathies bactériennes.

Une fois le diagnostic établi ou du moins fortement suspecté, s'ajoutent des difficultés liées au traitement des deux infections. Il est aujourd'hui bien établi chez l'adulte co-infecté que le traitement antirétroviral, s'il n'est pas en place lors du diagnostic de tuberculose, doit être initié rapidement, aux alentours du quinzième jour suivant le début du traitement antituberculeux²⁴. Il n'existe pas d'étude chez l'enfant mais, par extension, la même attitude thérapeutique est préconisée par l'OMS⁵. Les enfants reçoivent ainsi simultanément une trithérapie antirétrovirale et une tri- ou une quadrithérapie antituberculeuse posant des problèmes d'interactions médicamenteuses, en particulier de la rifampicine avec les INNTI et les IP, en raison de son fort pouvoir inducteur du cytochrome P450 et de la P-glycoprotéine. L'efavirenz, l'INNTI recommandé en première intention chez l'enfant âgé de plus de 3 ans par l'OMS⁵, est en effet métabolisé par le CYP 2B6 et la nevirapine, fréquemment utilisée chez l'enfant âgé de moins de 3 ans, par les CYP 2B et 3A, faisant craindre des baisses de concentration des deux molécules si elles sont associées à un traitement par rifampicine. Le lopinavir, utilisé en première ligne thérapeutique en France, est également métabolisé par le CYP 3A et est un substrat de la P-glycoprotéine. Ses concentrations sont fortement diminuées en association avec la rifampicine²⁵. Les nouveaux traitements de type inhibiteur

de l'intégrase tel que le raltégravir ou le dolutégravir semblent avoir moins d'interactions avec la rifampicine et l'enfuvirtide n'en aurait aucune ^{26,27}.

Le dernier rapport français de prise en charge des patients vivant avec le VIH inclut des recommandations adultes de co-traitement de la tuberculose et du VIH avec l'utilisation préférentielle de 2 INTI associés à de l'efavirenz ⁴². Quand du lopinavir doit être utilisé, il est conseillé de l'associer à la rifabutine, au lieu de la rifampicine, car elle possède un effet inducteur enzymatique beaucoup moins puissant. Une alternative est d'utiliser, avec la rifampicine, un « super-boost » de ritonavir avec un ratio lopinavir/ritonavir de 1:1 (LPV/r 1:1) au lieu de 4:1 (LPV/r 4:1) dans la présentation classique.

Les interactions entre les INNTI, les IP et les antituberculeux sont très peu étudiées chez l'enfant et il n'existe aucune étude concernant les nouveaux traitements antirétroviraux ²⁸⁻³⁰. La rifabutine n'a de plus pas d'AMM chez l'enfant. Les recommandations OMS de prise en thérapeutique l'enfant séropositif pour le VIH consacre néanmoins un chapitre à l'enfant co-infecté par la tuberculose ⁵ (annexe 4). Il n'existe pas de recommandations françaises spécifiques.

En plus des problèmes d'interactions, il existe un risque de mauvaise adhérence au traitement majoré chez l'enfant. Malgré les efforts effectués par l'industrie pharmaceutique, les goûts des médicaments antirétroviraux et antituberculeux sont en effet souvent peu appétants et les associations fixes de traitement antituberculeux permettant la réduction du nombre de comprimés (Rifater®, Rifinah®,...) ne peuvent être utilisées chez le jeune enfant.

1.3.3. Situation dans les pays de faible endémie tuberculeuse et VIH

La majorité des données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques proviennent des pays de fortes endémies des deux pathologies où la bibliographie est abondante. Dans les pays développés, à faible incidence de la tuberculose et du VIH et à forte couverture antirétrovirale, les études concernant la co-infection chez l'enfant sont plus rares. Deux principales études existent, rapportant les expériences new-yorkaise et londonienne. La première, déjà ancienne puisqu'elle incluait des enfants de mères séropositives entre 1989 et 1995, retrouve une incidence de la tuberculose majorée chez l'enfant séropositif avec 0.61 cas pour 100 enfants par an comparativement à 0.2 cas pour 100 enfants séronégatifs. 5 enfants sur 45 sont décédés pendant le traitement ³¹. Dans la seconde, incluant des

enfants de moins de 16 ans d'une cohorte de patients séropositifs entre 1991 et 2006, le nombre de cas de tuberculose a été de 5.5% (18/328), taux bien inférieur à celui retrouvé dans les pays d'endémie. 1 enfant sur 18 est décédé ³².

L'incidence de la tuberculose en France est faible avec un taux de 7.5 cas pour 10⁵ habitants en 2013, chiffre en baisse depuis plusieurs années ³³. Les régions les plus touchées sont l'Ile-de-France qui concentre 36% des cas en 2013 et les DOM-TOM (Annexe 5a). Parmi les 4 975 cas déclarés en 2012, 253 (5.1%) concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans dont 90 étaient recensés en Ile-de-France.

Comme à l'échelle mondiale, les régions avec les plus forts taux d'incidence de la tuberculose ont également les plus forts taux de découverte de séropositivité VIH. En 2013, 221 nouveaux cas de séropositivité pour le VIH par million d'habitants ont été dépistés en Ile-de-France ³³ (Annexe 5b). Le nombre d'enfants séropositif pour le VIH en France est faible et stable depuis plusieurs années à environ 1 500. Grâce à une politique de prévention et aux nouvelles thérapeutiques antivirales, le taux de transmission materno-fœtale a drastiquement baissé depuis le début des années 1990, passant de 20.2% en 1990 à 0.4% ces dernières années (2009-2011) ³⁴. Ainsi, la majorité des enfants séropositifs vivant en France sont nés à l'étranger. Une étude de l'Institut de veille sanitaire (InVS) utilisant une méthode de capture-recapture a recensé 213 nouveaux cas d'infection à VIH chez l'enfant de moins de 13 ans en France métropolitaine entre 2003 et 2006 soit 90 nouveaux cas par an. 59% étaient nés à l'étranger et 64% des diagnostics ont été réalisés en Ile-de-France ³⁵.

Comparée aux pays à faibles revenus, la prise en charge de la co-infection tuberculose-VIH bénéficie dans les pays développés des ressources techniques disponibles telles que la tomodensitométrie, les tests de libération d'interféron gamma (IGRA, Interferon Gamma Release Assay), la PCR *mycobacterium tuberculosis* GeneXpert, permettant l'identification précoce des souches ainsi que des résistances à la rifampicine du bacille tuberculeux, et les dosages pharmacologiques des antirétroviraux et antituberculeux.

Il n'existe à ce jour pas d'étude rapportant cette prise en charge en France ni dans d'autres pays à hauts revenus à l'ère des multithérapies antirétrovirales intégrant des inhibiteurs de protéases boostés.

2. Objectifs

2.1. Principal

L'objectif principal de l'étude est de décrire la présentation clinique, la prise en charge diagnostique et thérapeutique ainsi que l'évolution de la tuberculose maladie chez l'enfant infecté par le VIH en Ile-de-France.

2.2. Secondaires

Les objectifs secondaires sont de décrire l'adaptation ou la mise en place du traitement antirétroviral et l'apport des dosages médicamenteux - antituberculeux et antirétroviraux - dans la prise en charge conjointe des deux infections ainsi que l'évolution de l'infection à VIH sous traitement antituberculeux.

3. Patients et Méthodes

3.1. Patients

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée dans les trois principaux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) pédiatriques parisiens assurant le suivi des enfants séropositifs pour le VIH (CHU Robert Debré, Necker-Enfants malades et Armand Trousseau).

Les critères d'inclusion comportaient un âge inférieur à 18 ans, une séropositivité connue pour le VIH et un diagnostic de tuberculose maladie effectué entre janvier 2003 et mai 2014. Les patients répondant à ces critères ont été identifiés soit par recherche via le Département de l'Information Médicale avec les codes de la CIM 10 (Classification Internationale des Maladies) correspondants aux infections VIH et tuberculeuse soit par repérage par les médecins suivant les patients infectés par le VIH.

Une fois les patients identifiés, les données démographiques, cliniques, biologiques, bactériologiques et pharmacologiques concernant le diagnostic, le traitement et le suivi des infections tuberculeuse et rétrovirale ont été recueillies par étude des dossiers papiers et informatiques. Si le diagnostic de tuberculose avait été effectué dans un autre hôpital ou si le suivi était conjoint avec un autre hôpital, les comptes rendus ont été récupérés après contact du service hospitalier concerné. Les résultats des dosages des antituberculeux et des antirétroviraux ont été obtenus auprès du laboratoire les ayant effectués lorsque les données étaient indisponibles dans les dossiers.

Chaque dossier a été relu avant inclusion pour confirmer le diagnostic de tuberculose maladie. Les cas d'infection tuberculeuse latente n'étaient pas inclus.

3.2. Définitions

La tuberculose maladie est définie par un diagnostic retenu de tuberculose maladie par les médecins en charge de l'enfant conduisant à la mise en place d'un traitement tuberculeux d'au moins 6 mois dont 2 mois de tri- ou de quadrithérapie antituberculeuse.

Les cas de tuberculose maladie sont considérés, selon la définition de l'InVS, comme :

- **Confirmés** en cas de maladie due à *mycobacterium tuberculosis* prouvée par la culture.
- **Probables** en cas de signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose et décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

La tuberculose intra-thoracique est définie par une image parenchymateuse et/ou des adénopathies hilaires, sous carénares ou médiastinales. La tuberculose extra-thoracique est définie par toute autre localisation telle que ganglionnaire, osseuse, méningée, urinaire, etc.

L'échec de traitement initial est défini par une réponse clinique, radiologique ou bactériologique jugée insuffisante par les médecins en charge de l'enfant et conduisant à une modification du traitement.

L'IDR était considérée comme positive si l'induration était supérieure à 5 mm dans cette population de patients séropositifs pour le VIH.

La guérison sans séquelle est définie par la disparition des signes cliniques et radiologiques attribués à la tuberculose à la fin du traitement antituberculeux.

Le degré d'immunodépression biologique est classé selon la définition CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (tableau 1). En cas de différence de classification entre le pourcentage et la valeur absolue des lymphocytes T CD4, le degré le plus sévère a été côté.

Tableau 1 : Classification CDC (Centers for Disease Control and prevention) de sévérité immunologique de l'infection par le VIH : 1993 pour les adolescents et 1994 pour les enfants de moins de 12 ans.

stade CDC	déficit immunitaire		CD4 selon l'âge			
			<12mois	1-5ans	6-12ans	> 12ans
I	Pas de déficit immunitaire	pourcentage (%)	≥ 25	≥ 25	≥ 25	
		valeur absolue (/mm3)	≥ 1500	≥ 1000	≥ 500	≥ 500
II	Déficit immunitaire modéré	pourcentage (%)	15-24	15-24	15-24	
		valeur absolue (/mm3)	750-1499	500-999	200-499	200-499
III	Déficit immunitaire sévère	pourcentage (%)	< 15	< 15	< 15	
		valeur absolue (/mm3)	< 750	< 500	< 200	< 200

Une charge virale indétectable est définie par une charge virale < 50 copies/ml.

Les dosages d'antirétroviraux sont classés qualitativement en taux bas, taux attendu et taux élevé en fonction de l'interprétation des résultats donnée par le pharmacologue tenant compte du moment du prélèvement par rapport à la prise du traitement et des abaques de pharmacocinétique de la molécule en fonction du temps (Tableau 2).

Tableau 2 : classification qualitative des dosages d'antirétroviraux selon l'interprétation du pharmacologue.

classification	commentaires du pharmacologue			
	taux bas	"la concentration est faible"	"concentration très inférieure aux concentrations rapportées"	"concentration légèrement inférieure aux concentrations rapportées"
taux attendu	"la concentration semble cohérente"	"la concentration devrait être efficace"	"la concentration correspond aux concentrations rapportées"	
taux élevé	"la concentration semble élevée"	" la concentration semble très élevée"	"concentration supérieure aux concentrations rapportées"	"taux efficace mais élevé"

Les dosages d'antituberculeux sont classés qualitativement en taux bas, taux attendu et taux élevé en fonction des normes données par chaque laboratoire si elles étaient disponibles ou selon l'analyse retrouvée dans les dossiers des patients.

3.3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et en médiane [min-max] pour les variables quantitatives.

La comparaison des variables qualitatives a été effectuée par test de Fischer exact.

3.4. Ethique

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité Consultatif d'Ethique Local CEERB-RD sous le numéro 2013/55 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

4. Résultats

4.1. Caractéristiques démographiques

25 patients ont été identifiés à partir des critères d'inclusion entre janvier 2003 et mai 2014. Après étude des dossiers, 5 de ces patients n'ont finalement pas été inclus : pour 1 patient, le diagnostic et le traitement d'une tuberculose maladie avaient été effectués plusieurs mois avant l'arrivée et le suivi en France, 1 patient avait une BCGite, 1 patient avait une infection tuberculeuse latente et pour 2 patients, la suspicion diagnostique de tuberculose maladie a finalement été infirmée par les médecins en charge de l'enfant. Les données issues des dossiers de 20 enfants ont ainsi été analysées (figure 1).

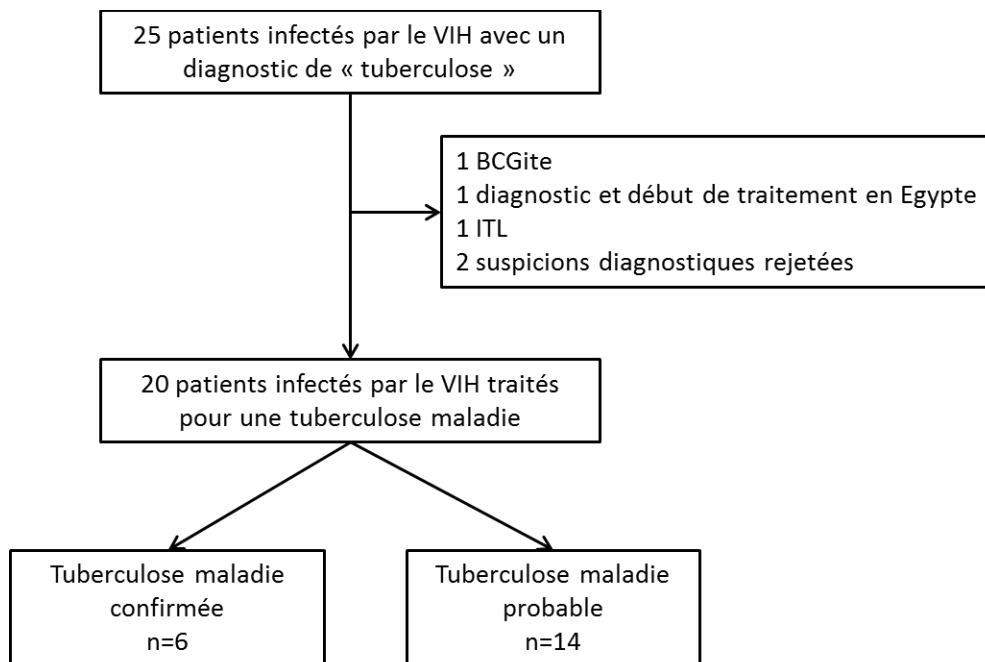


Figure 1 : Flow chart.

ITL : infection tuberculeuse latente

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 3.

Sur 20 patients, 4 (20%) étaient nés en France métropolitaine. Parmi les 16 enfants nés à l'étranger, 14 (88%) étaient originaires d'Afrique subsaharienne et 9 enfants (56%) vivaient en France depuis moins d'un an lors du diagnostic de tuberculose maladie.

L'âge médian au diagnostic de tuberculose maladie était de 11.5 ans, allant de 9 mois à 17.8 ans (Figure 2) et 9 patients (45%) étaient des garçons.

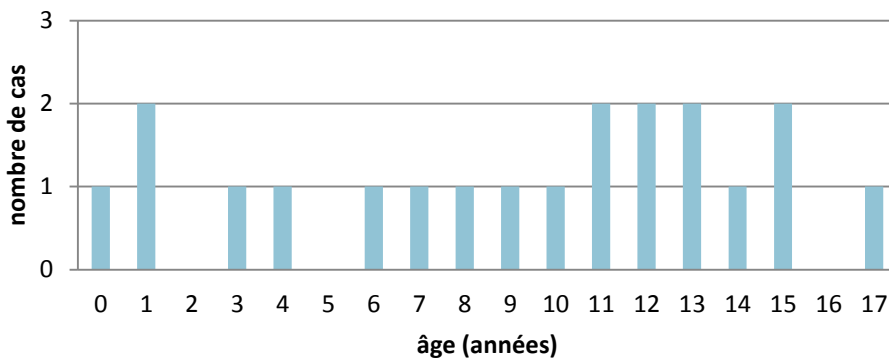


Figure 2 : distribution des cas de tuberculose en fonction de l'âge au diagnostic.

Le nombre de cas annuels était plus important durant les 4 dernières années de l'étude (figure 3).

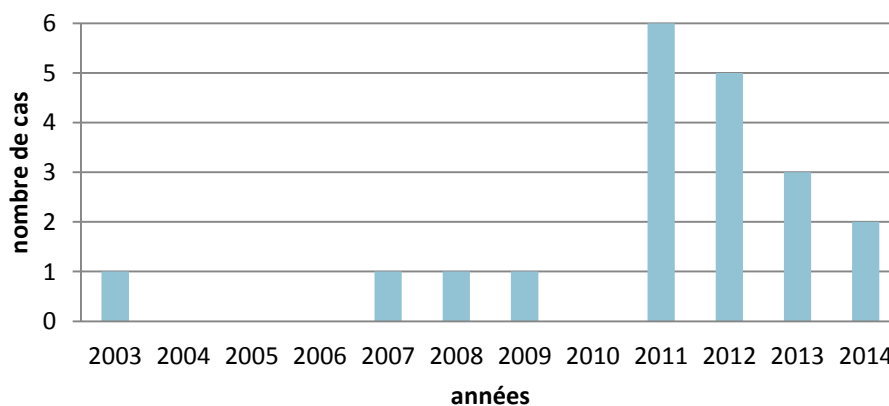


Figure 3 : distribution des cas de tuberculose en fonction de l'année de diagnostic.

4.2. Caractéristiques de l'infection à VIH

Le diagnostic de séropositivité pour le VIH était antérieurement connu chez la moitié des patients (10 patients/20) et 7 enfants étaient traités par antirétroviraux au diagnostic de tuberculose. Les diagnostics de tuberculose et de séropositivité pour le VIH étaient donc concomitants pour 10 enfants : dans 4 cas la suspicion diagnostique de tuberculose a

conduit à la réalisation d'une sérologie VIH, dans 2 cas la découverte d'une séropositivité pour le VIH a conduit à la recherche d'une co-infection tuberculeuse et dans 4 cas les 2 diagnostics ont été établis simultanément dans le cadre du bilan d'une altération de l'état général et/ou d'adénopathies.

Le mode de transmission du VIH était materno-foetal de façon certaine pour 15 enfants (75%) et horizontal par probable transfusion pour 2 enfants (10%). Les mères des 3 derniers patients sont décédées avant le diagnostic de séropositivité de l'enfant de cause non rapportée.

6 enfants (30%) avaient une autre infection opportuniste au diagnostic de tuberculose : 5 enfants avaient une répllication CMV dans le sang, les urines ou le lavage broncho-alvéolaire (LBA) conduisant à un traitement par ganciclovir, un enfant avait une recherche positive de cryptocoque dans les crachats et un enfant une recherche positive de Pneumocystis jiroveci dans le LBA.

Selon la classification CDC, au diagnostic de tuberculose, 6 enfants (30%) avaient un degré biologique d'immunodépression de stade I – dont 5 sous traitement antirétroviral -, 5 enfants (25%) de stade II et 9 enfants (45%) de stade III. La médiane de nombre de lymphocytes T CD4 au diagnostic est de 500 CD4/mm³ [0 – 2060] avec une médiane de pourcentage de lymphocytes T CD4 de 16% [0 – 47%]. 18 enfants sur 20 (90%) avaient une charge virale > 50 copies/ml au diagnostic avec une médiane de 61 500 copies/ml [<50 – 706000].

Tableau 3 : caractéristiques démographiques et cliniques des patients

	n	%
Lieu de naissance		
France	4	20
Europe	2	10
Afrique Sub-Saharienne	14	70
Sexe		
Garçon	9	45
Fille	11	55
Age au diagnostic de TB (année)		
Médiane [min-max]	11,5	[0,9 - 17,8]
Antécédent de ttt anti tuberculeux		
Oui	3	15
Délai entre le diagnostic de TB et l'arrivée en France		
< 1 an ¹	9	56
> 1 an ¹	7	44
Vaccination BCG		
Oui	10	50
Non	3	15
Données manquantes	7	35
Cas index identifié		
Oui	7	35
Mode de transmission du VIH		
TME	15	75
Sexuelle	0	0
Sanguine	2	10
Non déterminée	3	15
Age au diagnostic de VIH (année)		
Médiane [min-max]	8	[0 - 15]
Degré d'immunodépression biologique CDC		
I	6	30
II	5	25
III	9	45
Traitement ARV au diagnostic de TB		
Oui	7	35

¹ Pourcentage sur le nombre de patients nés à l'étranger

TB : tuberculose, ttt : traitement, TME : transmission mère-enfant, ARV : antirétroviral

4.3. Caractéristiques cliniques et exploration de la tuberculose

Les caractéristiques concernant la tuberculose sont résumées dans le tableau 4.

4.3.1. Caractéristiques cliniques

18 patients (90%) présentaient une tuberculose intra-thoracique : 9 patients avec une atteinte intra-thoracique seule et 9 patients avec une atteinte intra et extra-thoracique dont 1 cas de milliaire. Seuls 2 patients (10%) présentaient une tuberculose exclusivement extra-thoracique. Il s'agissait d'une atteinte osseuse et d'une atteinte ganglionnaire. Aucune tuberculose méningée n'a été rapportée. Une localisation extra-thoracique avait tendance à être plus fréquemment retrouvée chez les enfants les plus immunodéprimés : 71% pour les patients avec une immunodépression biologique de stade II ou III versus 33% pour ceux sans immunodépression biologique (stade I) (tableau 5). Cette différence n'est pas significative ($p=0.16$).

15 patients (75%) présentaient des symptômes dont les plus fréquents étaient une toux ($n=9$), une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement) ($n=9$) et de la fièvre ($n=8$). Parmi les autres symptômes, on trouvait des adénopathies fébriles et des douleurs lombaires. Quand l'enfant ne présentait pas de symptôme, le diagnostic de tuberculose a été posé sur des critères radiologiques dans le cadre d'un contage tuberculeux ($n=4$) ou du bilan du VIH ($n=1$).

Le cas index n'était connu que pour 7 patients (35%). Il s'agissait des parents proches dans 6 cas et d'un camarade de classe dans 1 cas. La mère d'un enfant est par ailleurs décédée d'une tuberculose 6 ans avant le diagnostic de l'enfant. Parmi les enfants nés en France, 1 enfant revenait d'un séjour en Afrique subsaharienne et 2 enfants ont été en contact avec un sujet tuberculeux.

3 enfants avaient déjà reçu un traitement antituberculeux : 2 dans le cadre d'une infection tuberculeuse latente et 1 enfant avait été incomplètement traité pour le même épisode de tuberculose maladie quelque mois avant l'arrivée en France.

Tableau 4 : caractéristiques cliniques et biologiques de la tuberculose.

	n	%
Site de la TB		
Intra-thoracique	8	40
Extra-thoracique	2	10
Intra- et extra-thoracique	10	50
Symptômes		
Présents	15	75
Toux	9	45
AEG	9	45
Fièvre	8	40
IDR		
Faite	14	70
Positive ¹	7	50
IGRA		
Fait	16	80
Positif ¹	11	69
BK crachat ou tubage		
Fait	20	100
BAAR ¹	5 ²	25
Culture positive ¹	6	30
LBA		
Fait	13	65
BAAR ¹	2 ³	15
Culture positive ¹	1	8
Ponction d'une localisation extra-thoracique⁴		
Faite	5	25
BAAR ¹	0	0
Culture positive ¹	1	20
Ponction lombaire		
Faite	7	35
BAAR ¹	0	0
Culture positive ¹	0	0
PCR BK		
Faite	12	60
Positive ¹	6	50 ¹
Non faite	3	15
Données manquantes	5	25
Diagnostic microbiologique		
Confirmé	6	30

¹ Pourcentage sur le nombre d'examen effectués ; ² dont 1 avec < 1BAAR/champs avec culture négative ; ³ dont 1 positif à l'examen anatomopathologique avec PCR et culture négative ; ⁴ excepté ponction lombaire et myélogramme.

TB : tuberculose, AEG : altération de l'état général, IDR : intradermoréaction, IGRA : test de libération d'interféron gamma, LBA : lavage broncho-alvéolaire, BAAR : bacille acido-alcool résistant.

4.3.2. Tests immunologiques

19 enfants ont eu un test immunologique explorant la réponse au bacille tuberculeux : IDR (n=14) et/ou test interféron-gamma (n=16). L'IDR était positive dans 7 cas/14 (50%) et le test interféron-gamma (IGRA) dans 11 cas/16 (69%). Au total, 15 enfants/20 (75%) avaient une IDR et/ou un test interféron-gamma positif. Un lien entre immunodépression et positivité des tests immunologiques a été évalué. Parmi les enfants sans immunodépression biologique, l'IDR et le test interféron-gamma - lorsqu'ils ont été réalisés (IDR : n=4 ; IGRA : n=4) - étaient positifs dans 100% des cas alors que parmi les enfants avec une immunodépression biologique de stade II ou III, le test interféron-gamma était positif dans 58% des cas (7/12) et l'IDR dans seulement 30% des cas (3/10) (tableau 5). La différence n'est significative ni pour l'IDR (p=0.07), ni pour le test interféron-gamma (p=0.25).

4.3.3. Imagerie

Tous les patients ont eu une exploration radiologique comportant systématiquement une imagerie thoracique dont 100% de tomodensitométrie. La radiographie pulmonaire a été jugée anormale dans 11 cas sur 17 (65%) et la TDM dans 18 cas sur 20 (90%). 12 patients ont eu une imagerie abdominale, par échographie (n=11) et/ou tomodensitométrie (n=6).

4.3.4. Diagnostic microbiologique

Tous les patients ont eu une recherche de *Mycobacterium tuberculosis* par analyse des crachats ou des aspirations de liquide gastrique au réveil. 13 enfants ont eu en plus un LBA et 5 patients une ponction d'une localisation extra-thoracique : adénopathie (n=4) ou lésion osseuse (n=1). Une ponction lombaire a été réalisée dans 7 cas et un myélogramme dans 3 cas dans le cadre plus général de recherche d'infections opportunistes.

Une confirmation bactériologique a été obtenue pour 6 patients (30%). *Mycobacterium tuberculosis* a été identifié dans les crachats ou les aspirations gastriques de ces 6 cas, ainsi que dans le sang pour 1 patient, dans une ponction ganglionnaire pour 1 patient et dans le LBA pour 1 patient. Il s'agissait d'un bacille multisensible dans tous les cas. En plus des 6 cas confirmés, un enfant présentait moins de 1 BAAR par champs à l'examen des crachats avec une culture finalement négative et un patient avait à l'examen anatomopathologique du

liquide de LBA des macrophages avec coloration de Ziehl positive mais la culture ainsi que la PCR GeneXpert MTB/RIF étaient négatives.

Tableau 5 : Présentation clinique de la tuberculose en fonction du degré d'immunodépression biologique CDC.

Degré Immunodépression	n	IDR			IGRA			atteinte extrathoracique		confirmation bactériologique	
		faite	positive	%	fait	positif	%	n	%	n	%
I	6	4	4	100% ¹	4	4	100% ¹	2	33%	1	17%
II + III	14	10	3	30% ¹	12	7	58% ¹	10	71%	5	37%

¹ Pourcentage sur le nombre d'examens effectués

IDR : intradermoréaction, IGRA : test de libération d'interféron gamma

4.4. Traitement de la tuberculose

Tous les enfants ont reçu une rifamycine - de la rifampicine dans 12 cas et de la rifabutine dans 8 cas - et de l'isoniazide. A la phase d'induction, tous ont reçu du pyrazinamide et 16 (80%) de l'éthambutol. Les 4 enfants ayant reçus une tri-thérapie antituberculeuse étaient asymptomatiques. Les enfants traités par rifabutine étaient âgés de 10 mois à 14 ans.

La durée médiane de tri- ou quadrithérapie antituberculeuse a été de 72 jours [59 – 128 jours] et la durée médiane totale de traitement antituberculeux a été de 9 mois [6 – 36 mois].

4.5. Traitement de l'infection à VIH

Parmi les 7 enfants déjà sous antirétroviraux au diagnostic de tuberculose, le traitement a été modifié chez 6 enfants : 5 en prévision des interactions avec les antituberculeux et 1 devant un contrôle du génotypage montrant un virus porteur de résistance.

Un traitement antirétroviral a été initié chez tous les autres enfants non antérieurement traités. Il a toujours été débuté après le début du traitement de la tuberculose afin d'éviter le risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Le délai médian entre le début des antituberculeux et l'instauration du traitement antirétroviral a été de 15 jours [9 – 75 jours]. Les associations de molécules antirétrovirales mises en place étaient très variables d'un enfant à l'autre. Si l'on considère le type de rifamycine administré, 14 associations d'antirétroviraux et d'antituberculeux différentes ont été débutées.

Le tableau 6 présente les mises en place et les modifications de traitement effectuées chez les 20 patients.

Tableau 6 : Traitement antirétroviral avant et après le diagnostic de tuberculose et type de rifamycine utilisée

Patient	Age au diagnostic de TB	Traitement ARV antérieur	Rifamycine	Traitement ARV au début du co-traitement TB/VIH	Modification ARV en cours de co-traitement	Cause de modification des ARV	Modification ARV à l'arrêt des ABK	Traitement ARV ultérieur
2	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + EFV	.	.	.	2 INTI + EFV
3	> 3ans	.	Rifabutine	2 INTI + EFV	.	.	.	2 INTI + EFV
4	< 3ans	3 INTI + LPV/r 4:1	Rifampicine	3 INTI + 1 LPV/r 1:1	.	.	oui	3 INTI + LPV/r 4:1
5	> 3ans	.	Rifabutine	2 INTI + EFV	oui	résistance + EI	.	INNTI + darunavir/r + raltégravir
7	> 3ans	.	Rifabutine	2 INTI + LPV/r 4:1	.	.	.	2 INTI + LPV/r 4:1
9	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + EFV	.	.	.	2 INTI + EFV
10	> 3ans	.	Rifampicine	3 INTI	.	.	oui	2 INTI + LPV/r 4:1
11	> 3ans	2 INTI + NVP	Rifabutine	2 INTI + LPV/r 4:1	oui	EI	.	INTI + LPV/r 4:1 + raltégravir
12	> 3ans	.	Rifabutine	2 INTI + LPV/r 4:1	.	.	.	2 INTI + LPV/r 4:1
14	> 3ans	2 INTI + nefinavir	Rifampicine	2 INTI + nefinavir ¹	oui	échec virologique	oui	2 INTI + LPV/r 4:1
15	< 3ans	2 INTI + NVP	Rifabutine	2 INTI + NVP	.	.	.	2 INTI + NVP
16	> 3ans	.	Rifampicine	3 INTI	.	.	.	aucun ²
18	> 3ans	2 INTI + LPV/r 4:1	Rifampicine	2 INTI + EFV	.	.	.	2 INTI + EFV
19	> 3ans	2 INTI + EFV	Rifampicine	3 INTI	.	.	oui	2 INTI + EFV
20	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + EFV	oui	EI	.	2 INTI + raltégravir
21	< 3ans	.	Rifabutine ³	2 INTI + NVP	.	.	.	2 INTI + NVP
22	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + EFV	.	.	.	2 INTI + EFV
23	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + EFV	oui	EI	.	2 INTI + dolutégravir
24	> 3ans	2 INTI + LPV/r 4:1	Rifabutine	2 INTI + NVP	oui	EI	oui	2 INTI + LPV/r 4:1
25	> 3ans	.	Rifampicine	2 INTI + 1 LPV/r 1:1	.	.	oui	2 INTI + LPV/r 4:1

¹ augmentation de 25% au début du co-traitement en prévision des interactions – le traitement a rapidement été modifié pour de l'EFV ; ² traitement arrêté par le patient ; ³ Rifabutine remplacée par de la rifampicine après une dizaine de jours pour refus de prise par l'enfant.

ARV : antirétroviral, INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse, EFV : efavirenz, NVP : nevirapine, LPV/r : lopinavir/ritonavir, EI : effet indésirable.

4.6. Dosages

17 patients (85%) ont eu des dosages d'ARV et d'antituberculeux (ABK) pendant le traitement antituberculeux. Parmi les 3 patients dont les anti-infectieux n'ont pas été dosés, 2 étaient sous une association de 3 INTI et ne présentaient donc pas ou peu de risque d'interactions.

4.6.1. Dosages des antirétroviraux

4.6.1.1. Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

Parmi les 9 enfants traités par efavirenz au cours du traitement antituberculeux, 8 ont eu des dosages de cette molécule, représentant 20 dosages au total. 6 recevaient de la rifampicine et 2 de la rifabutine. Les résultats de 12 dosages étaient dans les normes attendues et 8 étaient élevés. Lorsque les dosages étaient élevés, ils n'ont pas été suivis d'adaptation de doses devant l'absence d'effets secondaires rapportés par les patients.

Parmi les 3 enfants traités par nevirapine, 2 ont eu des dosages. Le traitement antirétroviral du 3^{ème} patient a été arrêté quelques semaines après l'introduction des ABK devant une difficulté de prise des 2 traitements simultanément. Les 2 patients ont eu chacun 2 dosages de nevirapine. Un patient recevait de la rifabutine et le second de la rifampicine. Pour chacun les dosages étaient bas au premier et au taux attendu au deuxième après une augmentation de la posologie de 25% pour le premier patient et sans modification du traitement pour le second.

4.6.1.2. Inhibiteurs de protéase

4 enfants traités par lopinavir ont eu au total 11 dosages de cette molécule. 2 patients recevaient de la rifampicine associée à du LPV/r 1:1 et 2 de la rifabutine avec une dose standard de LPV/r.

Les taux étaient élevés (n=1), bas (n=5) ou dans les normes attendues (n=5). Des taux bas ont été retrouvés à la fois chez un enfant recevant de la rifabutine et chez les 2 enfants recevant de la rifampicine. Des taux corrects ont été obtenus pour tous les patients avec ou sans adaptation des doses.

Un patient sous darunavir avait des dosages dans les normes et un patient sous nelfinavir un dosage bas entraînant un switch pour de l'efavirenz. Ce dernier recevait de la rifampicine.

4.6.1.3. Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

61 dosages d'INTI ont été réalisés chez 17 patients. Ils étaient dans les taux attendus dans 79% des cas, bas dans 13% des cas et élevés dans 8% des cas. Les dosages bas ont été retrouvés chez seulement 2 patients dont 1 patient avec une mauvaise observance rapportée et dont les dosages ont été satisfaisants après une hospitalisation avec prise surveillée des traitements.

Tableau 7 : Résultats qualitatifs des dosages d'antirétroviraux au cours du co-traitement antituberculeux et antirétroviral.

	Molécule	Efavirenz (8 enfants)		Nevirapine (2 enfants)		Lopinavir (4 enfants)		INTI (17 enfants)		Total (17 enfants)	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
	Nombre de dosage	20		4		11		61		96	
Résultats dosages	Taux attendu	12	60	2	50	5	45	48	79	67	70
	Taux bas	0	0	2	50	5	45	8	13	15	15
	Taux élevé	8	40	0	0	1	10	5	8	14	15

Au total, sur 96 dosages d'ARV, seuls 8 ont conduit à des modifications de doses chez 5 patients et 1 a été suivi d'un changement de molécule. Parallèlement, 10 changements de molécules d'ARV ont été effectués chez 6 patients devant des effets secondaires, un échec virologique ou l'apparition de résistance.

4.6.2. Dosage des antituberculeux

58 dosages d'antituberculeux ont été réalisés chez 17 patients. Les 5 molécules utilisées (rifampicine, rifabutine, isoniazide, pyrazinamide et ethambutol) ont été dosées mais aucune tendance ne ressort pour chacune (tableau 8). Toutes molécules confondues, les dosages sont les taux attendus dans 40% des cas, bas dans 45% des cas et élevés dans 15% des cas. Ils ont conduit à plus de 30 modifications de doses dans les premiers mois de traitement chez 12 patients (70%). Les adaptations de doses se sont poursuivies chez 2 patients sous traitement prolongé et n'ont pas été analysées. Parallèlement, 5 modifications du traitement antituberculeux ont été effectuées pour effets secondaires, échec thérapeutique ou refus de prise par l'enfant.

Une analyse détaillée des résultats des dosages des antituberculeux en fonction de la molécule antirétrovirale reçue (efavirenz, nevirapine ou lopinavir) n'a pas permis de mettre en évidence une association d'antirétroviraux et d'antituberculeux plus fréquemment

associée à des taux attendus d'antituberculeux ou au contraire plus fréquemment associée à des taux bas.

Tableau 8 : Résultats qualitatifs des dosages d'antituberculeux au cours du co-traitement antituberculeux et antirétroviral.

Molécule	Rifampicine (5 enfants)		Rifabutine (6 enfants)		Isoniazide (10 enfants)		Pyrazinamide (5 enfants)		Ethambutol (4 enfants)		Total (17 enfants)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nombre de dosage	12		16		16		7		7		58		
Résultats dosages	Taux attendu	5	42	8	50	7	44	2	29	1	14	23	40
	Taux bas	7	58	7	44	4	25	2	29	6	86	26	45
	Taux élevé	0	0	1	6	5	31	3	43	0	0	9	15

4.7. Effets secondaires

Un cas de cytolyse hépatique avec élévation des transaminases à 6 fois la normale a été rapporté chez un enfant et s'est corrigé après l'arrêt du pyrazinamide. 1 cas de prurit à la rifampicine et 1 cas de neuropathie à l'isoniazide ont également été décrits.

Concernant les antirétroviraux, 1 cas d'allergie à l'abacavir, 1 cas de neutropénie à la zidovudine, 1 cas de tubulopathie au tenofovir et 2 cas de céphalées à l'efavirenz ont été identifiés.

Une patiente présentant une tuberculose disséminée avec miliaire a développé à J11 du co-traitement un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire conduisant à la mise en place d'un traitement par corticothérapie générale.

4.8. Evolution de la tuberculose

La durée médiane de suivi est de 22 mois [8 – 140 mois]. 1 enfant est perdu de vue après 19 mois de suivi, probablement retourné dans son pays natal. Le suivi ultérieur d'un patient s'est poursuivi chez l'adulte après 22 mois de suivi pédiatrique.

Tous les patients étaient vivants aux dernières nouvelles.

Un échec au traitement initial a été rapporté chez 3 patients devant une évaluation radiologique après le passage à la bithérapie (à 7, 8 et 10 mois) montrant une persistance des lésions tuberculeuses et conduisant à la reprise d'une tri- ou d'une quadrithérapie. Dans les 3 cas, l'échec a été attribué à une mauvaise observance thérapeutique et des

antituberculeux de première ligne ont été repris. Dans les 17 autres cas, le traitement a été jugé efficace.

Une guérison sans séquelle a été obtenue dans 16 cas. 2 enfants gardent des séquelles cliniques, un enfant avec une cystite chronique secondaire à une atteinte urétero-vésicale et un enfant avec des symptômes de bronchopneumopathie chronique obstructive. 2 enfants gardent des séquelles radiologiques aux dernières nouvelles sans retentissement clinique. Aucune rechute n'a été rapportée.

2 enfants ont poursuivi un traitement prophylactique par isoniazide après la fin du traitement curatif devant un risque de réinfection par l'entourage.

4.9. Evolution de l'infection à VIH

Parmi les 18 patients avec une charge virale détectable au diagnostic de tuberculose, la négativation a été obtenue pour 10 patients pendant le traitement antituberculeux (55%). Le délai médian d'obtention d'une charge virale négative pour ces 10 patients a été de 4.7 mois [3 – 10].

A la fin du traitement antituberculeux, la médiane de CV était de 38.5 copies/ml [$<50 - 80000$] et celle du nombre de CD4 de 626.5/mm³ [50-2252]. Un changement de traitement antirétroviral a été effectué chez 6 patients : les 2 patients avec un « super boost » de ritonavir ont repris un traitement classique de LPV/r avec un rapport 4:1. Pour une meilleure barrière génétique, 2 patients ont repris leur traitement antérieur qui avait été modifié pendant le co-traitement et un traitement par LPV/r a été initié chez 2 patients qui recevaient 3 INTI. Un patient a arrêté volontairement son traitement.

Aux dernières nouvelles, 17 patients (85%) avaient une CV indétectable au seuil de 50 copies/ml avec un recul médian, entre la fin du traitement tuberculeux et les dernières nouvelles, de 13 mois [0.2 – 128.9 mois].

Le Tableau 9 récapitule l'évolution des caractéristiques biologique de l'infection à VIH depuis le diagnostic de tuberculose.

Tableau 9 : Caractéristiques biologiques de l'infection à VIH au diagnostic de la tuberculose, à la fin du traitement antituberculeux et aux dernières nouvelles.

	Diagnostic de la TB		Fin de traitement de la TB		Dernière nouvelles	
	n	%	n	%	n	%
Charge virale						
< 50 copies/ml	2	10	12	60	17	85
Lymphocytes CD4 (CD4/mm3)						
Médiane [min - max]	500	[0 - 2060]	627	[50 - 2252]	707	[45 - 2349]
Lymphocytes CD4 (%)						
Médiane [min - max]	16	[0 - 47]	24	[11 - 51]	29	[4 - 49]
Degré d'immunodépression biologique CDC						
I	6	30	10	50	12	60
II	5	25	7	35	7	35
III	9	45	3	15	1	5

TB : Tuberculose, CDC : Centers for disease control and prevention

5. Discussion

La prise en charge de la tuberculose (TB) chez l'enfant séropositif pour le VIH est bien décrite dans les pays d'endémies des 2 infections, mais très peu d'études sont disponibles dans les pays de faible endémie^{31,32,36}. A notre connaissance, il s'agit de la première étude décrivant en détails une population d'enfants co-infectés par la TB et le VIH en France et la deuxième en Europe³². De plus, aucune étude pédiatrique ne décrit l'impact de la surveillance en routine des dosages sanguins d'antirétroviraux et d'antituberculeux sur la prise en charge thérapeutique.

Fréquence de la co-infection tuberculose/VIH

Avec une file active d'environ 460 enfants séropositifs pour le VIH suivis en 2010, les 3 hôpitaux ayant participé à l'étude (CHU Robert Debré, Necker-Enfants malades et Armand Trousseau) assurent le suivi de la majorité des enfants infectés par le VIH d'Ile-de-France³⁷⁻³⁹. Du fait de sa prise en charge spécialisée, les cas de co-infection TB/VIH des autres centres franciliens sont le plus souvent spécifiquement adressés dans ces hôpitaux. Notre étude regroupe ainsi probablement la quasi-totalité des cas pédiatriques de co-infection TB/VIH d'Ile-de-France.

Nous n'avons identifié que 20 cas de tuberculose maladie sur une période de 11 ans ½ ce qui reflète la faible incidence de la TB et du VIH en France. A Londres, une étude a recensé 18 patients présentant une tuberculose maladie parmi 328 enfants séropositifs pour le VIH entre 1991 et 2006 soit un taux de de 5.5%³². Ce taux était de 1.5% en Espagne parmi 1307 enfants hospitalisés entre 1997 et 2008 (20 cas) et de 3% à New York entre 1989 et 1995 dans une cohorte de 1 426 enfants (45 cas)^{31,36}. Chez l'adulte, en France, le taux de nouveaux diagnostics de tuberculose parmi 72 580 patients infectés par le VIH a été de 2.3% (1693 cas) entre 1997 et 2008³⁵. La méthodologie de notre étude ne nous permet pas de calculer de taux d'incidence de la TB parmi les enfants infectés par le VIH vivant en Ile-de-France. Néanmoins, les chiffres semblent se rapprocher des études précédemment citées et sont bien plus bas que ceux des études d'Afrique subsaharienne où le taux de TB rapporté parmi les enfants séropositifs pour le VIH s'élève entre 10% et 48%^{17,20,40}.

Dans notre population, 80% des enfants sont nés à l'étranger, tous dans des pays d'endémies de la tuberculose (Afrique subsaharienne et Europe de l'est). Ce taux est comparable à celui de l'étude londonienne (89%). Il est un peu supérieur au taux de patients nés à l'étranger parmi les enfants vivant avec le VIH en France (59%) ce qui pourrait témoigner d'un risque relatif de développer une tuberculose chez l'enfant séropositif plus important s'il est originaire d'un pays d'endémie de la tuberculose que s'il est né en France. Ceci a été montré chez l'adulte ³⁵.

Etonnamment, nous trouvons une tendance à l'augmentation du nombre des cas de co-infection TB/VIH ces dernières années avec 4 cas avant 2011 et 16 cas entre 2011 et 2014. Le faible nombre de cas ne permet pas d'étude statistique mais la différence semble nette. Selon l'InVS, après une diminution du nombre de cas de TB chez l'enfant de moins de 15 ans en Ile-de-France entre 2000 et 2010, on observe une petite hausse en 2011 et 2012 avec respectivement 99 et 90 cas versus 75 cas en 2010. Cette augmentation n'est cependant pas majeure comparativement à celle que nous observons. Chez l'adulte, une augmentation du nombre de cas de tuberculose chez les patients séropositifs a été retrouvée entre 2002 et 2008 mais il n'y a pas de chiffres plus récents disponibles ³⁵. La méthodologie de notre étude, ayant consisté pour 2 hôpitaux à un recensement des cas directement par les médecins en charge des patients séropositifs pour le VIH sans interrogation du Département d'Information Médicale, a pu induire un biais de mémoire et faire omettre les cas les moins récents. Cependant, sur les 4 cas diagnostiqués avant 2011, 3 ont été identifiés par cette approche. Une autre hypothèse serait que le nombre de cas de tuberculose augmente chez les enfants infectés par le VIH du fait d'une évolution de l'origine géographique des enfants nouvellement diagnostiqués. En effet, la proportion d'enfants nés à l'étranger, avec un risque probablement plus important de développer une tuberculose, augmente régulièrement par rapport à celle d'enfants nés en France grâce à la baisse majeure de la TME dans notre pays.

Le diagnostic des 2 infections TB et VIH a été effectué simultanément dans la moitié des cas. Parmi les enfants migrant de pays d'endémie du VIH, 5 vivaient en France depuis plus d'un an dont 1 depuis 6 ans lorsque l'apparition de symptômes a conduit au diagnostic des 2 infections. La tuberculose est une infection classant l'évolution de la maladie VIH au stade SIDA. Un diagnostic de l'infection à VIH plus précoce aurait pu conduire à la mise en place

d'un traitement antirétroviral avant ce stade et éventuellement éviter le développement de l'infection tuberculeuse. Il est déjà recommandé, et il faut le rappeler, de dépister pour le VIH tout patient présentant une tuberculose et de rechercher une co-infection tuberculeuse lors d'un nouveau diagnostic de séropositivité pour le VIH ^{41,42}. Il semble également important de proposer un dépistage du VIH chez tout enfant migrant arrivant d'un pays de forte endémie.

Clinique de la tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH

La moyenne d'âge de notre population est supérieure à celle des cas de tuberculose déclarés chez l'enfant en France en 2013 où la moitié des cas a moins de 5 ans ³³. Cela peut s'expliquer par l'arrivée en France des enfants migrants après la petite enfance - l'âge médian d'arrivée en France est ici de 10 ans - et par une susceptibilité au bacille de Koch qui persiste chez l'enfant infecté par le VIH après l'âge de 5 ans alors qu'elle diminue chez l'enfant non infecté ⁴³.

Une atteinte extra-thoracique de la tuberculose a été retrouvée dans 60% des cas (n=12) ce qui est plus fréquent que dans un rapport ayant décrit 73 enfants atteints de TB maladie – dont un patient séropositif pour le VIH - en Ile-de-France en 1997, où seulement 11% des enfants avaient une atteinte extra-thoracique ⁴⁴. Des études ont montré l'absence de sur-risque de tuberculose extra-pulmonaire chez l'enfant séropositif pour le VIH alors que d'autres ont suggéré une plus grande fréquence de cette atteinte chez les enfants les plus immunodéprimés ^{7,15,31,45,46}. Dans notre étude nous retrouvons une tendance à plus de formes extra-thoraciques chez les enfants avec un degré d'immunodépression biologique de grade II et III (71% vs 33%). Il est néanmoins possible que les cas de tuberculose extra-thoracique soient surévalués chez les enfants séropositifs où les adénopathies, périphériques ou intra-abdominales, ne peuvent être reliées de façon certaine à la tuberculose mais peuvent être un symptôme d'autres affections.

Dans 25% des cas, les patients ne présentaient pas de symptôme au diagnostic et celui-ci a alors le plus souvent été fait dans le cadre d'un contact tuberculeux. Il est ainsi important d'évaluer régulièrement le risque de tuberculose lors du suivi d'enfants séropositifs même en l'absence de symptomatologie.

6 enfants n'avaient pas de déficit immunitaire selon la classification CDC lors du diagnostic de tuberculose. Parmi eux, 5 enfants étaient sous ARV dont une enfant née en

France, sous ARV depuis la naissance avec une charge virale (CV) indétectable depuis de nombreuses années. Contrairement aux autres infections opportunistes qui sont très liées au degré d'immunodépression, la tuberculose peut survenir à tout moment de l'infection à VIH. Une étude sud-africaine rétrospective sur une cohorte de 23 874 adultes a montré un sur-risque de tuberculose dès la première année suivant la séroconversion VIH ⁴⁷. Les études pédiatriques étudiant les cas de co-infection TB/VIH sous traitement antirétroviral montrent une diminution des cas mais la persistance d'un sur-risque par rapport à l'enfant séronégatif ^{19,22,48,49}. Ici nous ne pouvons montrer de risque augmenté de tuberculose par rapport à l'enfant séronégatif mais il est intéressant de préciser que le cas contact de l'enfant avec une CV indétectable depuis des années était un camarade de classe et que la patiente est la seule enfant de cette classe à avoir été infectée dans les suites de ce contagio.

Malgré une augmentation des cas de tuberculose multi-résistante en France ³³ nous n'avons trouvé aucun cas de bacille multi-résistant et tous les enfants ont répondu à un traitement antituberculeux de première ligne.

La majorité des patients a guéri sans séquelles de l'épisode tuberculeux et aux dernières nouvelles, l'infection rétrovirale est contrôlée chez 90% des enfants. Ces résultats contrastent avec ceux des études des pays d'endémies où la mortalité est importante, entre 13% et 45% et persiste, bien qu'à des taux moindres, sous traitement antirétroviral ^{15-17,20,50}.

Diagnostic microbiologique de la tuberculose chez l'enfant séropositif pour le VIH

Le diagnostic de tuberculose n'a été confirmé bactériologiquement que dans 30% des cas et s'est donc fait, le plus souvent, sur une association d'arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques.

La positivité d'un test immunologique de réponse au bacille tuberculeux est un argument important en faveur d'un contact avec celui-ci. Or, il a été montré chez l'adulte que l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et les tests de libération d'interféron-gamma (IGRA) étaient moins sensibles chez les patients séropositifs pour le VIH que chez les patients séronégatifs ^{51,52}. En effet, ces tests sont basés sur la réponse cellulaire médiée par les lymphocytes T CD4 à des antigènes mycobactériens et cette fonction est altérée par l'infection à VIH. Dans notre étude, l'IDR n'est positive que dans 50% des cas, chiffre bien inférieur à celui de 90% classiquement retrouvé chez l'enfant immunocompétent avec

tuberculose maladie ⁴³. Les tests IGRA ont été retrouvés positifs dans 69% des cas et 3 tests rendus indéterminés n'ont malheureusement pas été contrôlés. Contrairement aux résultats de l'IDR, ces valeurs se rapprochent des 80% obtenus chez les enfants non infectés par le VIH ⁴³. Une meilleure sensibilité des tests IGRA par rapport à l'IDR pour le diagnostic de tuberculose maladie chez l'enfant infecté par le VIH a été montrée par Liebeschuetz et par Davies dans 2 études sud-africaines ^{53,54}. Dans ces études la sensibilité de l'IGRA est respectivement de 73% et de 64% alors qu'elle n'est que de 36% et de 29% pour l'IDR. Ces chiffres se rapprochent de ceux que nous retrouvons pour les tests IGRA et sont plus bas que les nôtres pour l'IDR.

Nous observons par ailleurs une tendance à un plus faible taux de positivité des 2 tests lorsque le taux de lymphocytes CD4 est bas, en particulier avec l'IDR. Plusieurs études chez l'adulte ont montré l'absence de perte de sensibilité des tests IGRA avec la profondeur de l'immunodépression et certaines ont même montré une meilleure sensibilité chez les patients avec moins de 200 CD4/mm³ ⁵². Chez l'enfant, les études sont rares mais Davies a également montré une absence de diminution de sensibilité des tests IGRA avec la diminution des lymphocytes CD4 alors qu'elle existe avec l'IDR ⁵⁴.

En France, le Haut Conseil de la Santé Publique ne recommande pas la réalisation de test IGRA pour le diagnostic de tuberculose maladie chez l'adulte, quel que soit son statut VIH. Chez l'enfant, la question reste débattue mais il est cependant spécifié qu'ils peuvent « être utilisés comme aide au diagnostic en complément des autres investigations » dans les situations difficiles. Au vu de la difficulté diagnostique de la tuberculose chez l'enfant séropositif et des études cités précédemment, la réalisation d'un test IGRA semble être une aide intéressante au diagnostic en rappelant qu'un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic.

La mise en évidence de *mycobacterium tuberculosis* a été difficile et obtenue dans seulement 30% des cas. Tous les enfants ont eu une analyse des crachats ou du liquide d'aspiration gastrique et parmi les 14 enfants chez lesquels *mycobacterium tuberculosis* n'a pu être mis en évidence, 10 ont eu un lavage broncho-alvéolaire (LBA) et 1 une ponction disco-vertébrale. Peu d'enfants ont néanmoins eu une cytoponction ganglionnaire (n=4) malgré le taux élevé d'adénopathies périphériques rapportées.

Ce taux de 30% est comparable à celui retrouvé dans le rapport francilien de 1997 (32%)⁴⁴. Chez l'adulte, l'infection à VIH est associée à un plus faible taux de positivité des prélèvements bactériologiques. La raison évoquée est une moindre formation de lésions cavitaires du fait de l'immunodépression. Les lésions cavitaires étant déjà rares chez l'enfant, le statut VIH n'en modifie peut-être pas la fréquence.

La réalisation de LBA n'a pas permis de confirmer de cas supplémentaire de tuberculose par rapport à l'examen des crachats ou de l'aspiration de liquide gastrique. Plusieurs études ont déjà montré l'absence de supériorité du LBA par rapport aux examens des crachats dans la recherche d'une documentation bactériologique et nous pensons qu'il ne devrait donc pas être pratiqué à cette seule fin⁵⁵⁻⁵⁷. Celui-ci peut par contre être nécessaire pour rechercher d'autres infections opportunistes si le degré d'immunodépression le justifie et une fibroscopie bronchique peut être indiquée en cas de suspicion de complication de la tuberculose telle qu'une compression bronchique. Ici, un autre agent infectieux potentiellement responsable de symptômes pulmonaires a été retrouvé dans 4 cas, rappelant la nécessité de rechercher une autre co-infection chez les enfants immunodéprimés⁵⁸.

La réalisation d'une PCR *mycobacterium tuberculosis* n'est rapportée que dans 12 dossiers. Elle a permis un diagnostic plus rapide chez 2 enfants avec une recherche de BAAR négative a montré précocement l'absence de souche résistante à la rifampicine. L'OMS recommande désormais la réalisation systématique d'une PCR *mycobacterium tuberculosis* sur les prélèvements bactériologiques des patients séropositifs suspects de tuberculose car elle a été montrée plus sensible pour un diagnostic rapide que la recherche de BAAR.

Prise en charge thérapeutique de la co-infection TB/VIH chez l'enfant

La prise en charge a globalement suivi les recommandations OMS 2010 de co-traitement de la TB et du VIH chez l'enfant (annexe 4). Ainsi, l'initiation du traitement antirétroviral après le début du traitement antituberculeux s'est fait avec un délai de 2 semaines pour 10 patients/13 (77%) et le traitement antirétroviral initié ou poursuivi suivait les recommandations OMS pour 16 enfants sur 20 (80%).

Néanmoins, le nombre de traitements différents est important avec 11 associations différentes d'ARV mises en place et si l'on ajoute le traitement antituberculeux, très peu d'enfants sont traités exactement de la même façon. Cela reflète la diversité des patients en

termes d'âge et d'antécédents thérapeutiques (virus résistants, allergie à certaines molécules) et probablement aussi les habitudes de chaque centre.

De plus, un traitement par rifabutine a été débuté dans 40% des cas, chez des patients tous âgés de moins de 15 ans alors que cette molécule n'a pas l'AMM dans cette classe d'âge. Une étude incluant 6 enfants recevant de la rifabutine et du lopinavir a montré 1 cas de neutropénie grade IV et une autre étude, incluant 32 enfants séropositifs pour le VIH recevant de la rifabutine de façon préventive, a décrit 6 cas de dépôt endothélial cornéen^{30,59}. Dans notre population d'enfant recevant de la rifabutine, un cas de neutropénie avec un nadir à 260 PNN/mm³ a été rapporté et un examen ophtalmologique interprété normal a été retrouvé chez 1 patient. La neutropénie a été attribuée au traitement par zidovudine et s'est rapidement corrigé après injection de facteur de croissance granuleux (G-CSF). Une surveillance ophtalmologique particulière n'a pas été trouvée chez les autres patients dans les comptes rendus mais il peut s'agir d'un biais d'information. Il semble indispensable de réaliser des études à plus grande échelle pour confirmer la possibilité d'utiliser avec de faibles risques la rifabutine chez les moins de 15 ans et son utilisation devrait probablement en attendant être réservée aux enfants sous IP.

Les traitements conjoints des 2 infections ont globalement été bien tolérés par les enfants avec peu d'effets secondaires rapportés. Certains ont néanmoins conduit à des modifications thérapeutiques et une sous-évaluation du nombre d'effets secondaires est possible car ils n'ont été recueillis qu'à partir des comptes rendus et non des dossiers papiers.

Un cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS, immune reconstitution inflammatory syndrome) a été rapporté et traité chez une patiente. Dans l'étude londonienne, aucun cas n'a été mis en évidence ainsi que dans une étude indienne où 96 enfants ont reçu un traitement antirétroviral dans les semaines suivant un diagnostic de TB^{32,50}. Dans une étude sud-américaine décrivant 69 cas de co-infection TB/VIH, 11 enfants ont développé une TB moins de 3 mois après l'initiation d'un traitement antirétroviral, faisant suspecter aux auteurs un IRIS et une étude sud-africaine rapporte 7.6% d'IRIS parmi 137 cas de TB pédiatrique^{20,60}. La fréquence d'IRIS associé à la tuberculose chez l'enfant est ainsi variable d'une étude à l'autre, en partie du fait de définitions différentes et par la difficulté de faire le diagnostic différentiel avec une mauvaise observance, une

tuberculose multi-résistante ou une autre infection. L'OMS propose une définition de l'IRIS associé à la tuberculose chez l'enfant et il doit être évoqué en cas d'aggravation des symptômes de TB dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement antirétroviral (annexe 6).

La prise en charge thérapeutique de la co-infection TB/VIH a nécessité la mise en place d'un traitement personnalisé, un suivi rapproché, des dosages médicamenteux et des réadaptations régulières des posologies des traitements. 2 enfants présentant une tuberculose disséminée ont présenté des tableaux entraînant une prise en charge particulièrement complexe. Le premier car il a développé en cours de traitement une insuffisance rénale chronique d'évolution rapide sur une néphropathie associée au VIH (HIVAN, HIV Associated Nephropathy) conduisant progressivement à l'hémodialyse. Cet enfant a bénéficié au total de 2 ans de traitement antituberculeux et garde des séquelles urinaires. La seconde car elle a successivement présenté un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, une thrombopénie auto-immune traitée par immunoglobulines, une neuropathie à l'isoniazide (INH) et une tubulopathie au tenofovir. Par ailleurs un échec thérapeutique initial a été rapporté chez 2 autres patients par défaut d'observance rappelant la difficulté pour les enfants de prendre de nombreux médicaments par jour et l'importance d'obtenir une adhésion des parents et des enfants au traitement mis en place. Cette prise en charge complexe confirme la nécessité que ces enfants soient suivis dans un centre spécialisé ou en lien très étroit avec celui-ci.

Dosages médicamenteux

Des dosages d'antirétroviraux (ARV) et d'antituberculeux (ABK) ont été réalisés chez presque tous les patients. Pour l'ensemble des dosages, l'analyse des résultats est rendue difficilement interprétable et extrapolable par le caractère rétrospectif de l'étude, le faible nombre de cas et la variété des associations médicamenteuses. De plus, les résultats de tous les dosages d'antituberculeux n'ont pu être récupérés et l'absence fréquente de commentaires du pharmacologue rend leur analyse complexe. Par ailleurs nous n'avons analysé pour chaque patient que les résultats des 4 premiers dosages (2 patients ont eu plus de 4 dosages d'ARV et 3 plus de 4 dosages d'ABK). Il ne s'agit donc que d'une analyse de tendance.

Le Tableau 10 résume les interactions entre les traitements antirétroviraux et antituberculeux décrits dans la littérature ainsi que les tendances trouvées dans cette étude.

Les dosages d'INTI étaient dans la grande majorité des cas dans les normes attendues, ce qui est cohérent avec l'absence d'interaction rapportée avec les ABK. Il ne semble ainsi pas indispensable de doser ces molécules hormis comme chez tout enfant sous ARV en cas de problème d'observance, d'effets secondaires ou d'échec du traitement.

Aucun dosage d'EFV n'a été en dessous des normes attendues et aucune adaptation de dose n'a été effectuée. Si l'on ne regarde que les enfants co-traités avec de la RFP (2 enfants ont reçus de la rifabutine), les taux sont même élevés dans 57% des cas. Si une diminution théorique des concentrations d'EFV est attendue avec la RFP du fait de sa fonction d'inducteur enzymatique, plusieurs études chez l'adulte et une chez l'enfant n'ont pas montré de baisse significative des taux plasmatiques^{28,61,62}. Cependant, l'étude londonienne a montré des taux bas d'EFV chez 2 enfants avec des taux thérapeutiques obtenus après augmentation des doses de 10%³². Les recommandations adultes et pédiatriques ne prévoient pas d'augmentation systématique des doses d'EFV et la nécessité de suivi des taux plasmatiques n'est pas mentionnée chez l'enfant. L'utilisation d'EFV avec la RFP ne semble donc pas poser de problème, surtout si elle est accompagnée de dosages médicamenteux.

Seuls 2 enfants ont eu des dosages de NVP, rendant impossible toute analyse. Une étude pédiatrique a montré la baisse des concentrations de NVP de 40% en association avec la RFP et 4 enfants sur 5 co-traités par NVP et RFP dans l'étude anglaise avaient des taux de NVP bas^{29,32}. L'OMS recommande de n'utiliser la NVP que chez l'enfant de moins de 3 ans ne pouvant recevoir d'EFV et d'utiliser alors les doses maximales. Dans notre étude, la posologie de départ des 2 enfants suivis était de 15 mg/kg/j soit légèrement supérieure à la dose maximale de 14 mg/kg préconisée et les dosages étaient initialement bas dans les 2 cas. Le suivi pharmacologique de la NVP, si elle doit être utilisée, semble ainsi important.

Seuls 4 enfants ont été traités par LPV/r. Une étude pédiatrique a montré l'obtention de C_{max} dans les objectifs thérapeutiques avec l'utilisation de LPV/r 1:1 en association avec la RFP ainsi qu'une bonne tolérance clinique⁶³. Dans notre étude, 1 patient/2 recevant du LPV/r 1:1 avec de la RFP a nécessité une augmentation de dose de LPV devant des taux bas de cette molécule. Les auteurs de l'article précédent ainsi que l'OMS conseillent le

monitorage des taux plasmatiques de LPV/r lorsqu'il est associé au traitement antituberculeux.

Dans notre étude, tous les antituberculeux ont été dosés et cela est particulièrement intéressant car peu de données existent concernant l'effet des ARV sur les ABK.

Il a plusieurs fois été montré que les concentrations des antituberculeux étaient diminuées chez les patients adultes séropositifs pour le VIH, particulièrement à un stade avancé de la maladie. Les patients ne recevaient pas d'antirétroviraux et cela a été mis en relation avec la présence d'une malabsorption^{64,65}. Chez l'enfant infecté par le VIH, une étude indienne a également montré que les concentrations de RFP, d'INH et de PZA étaient en dessous des objectifs attendus dans respectivement 97%, 28% et 33% des cas⁶⁶. Une autre étude pédiatrique n'a au contraire pas trouvé de différence de concentrations de PZA et d'ethambutol (EMB) en fonction du statut VIH⁶⁷.

Les études évaluant spécifiquement les conséquences pharmacologiques des ARV sur les ABK sont rares. Il a été montré chez l'adulte que les doses de rifabutine étaient diminuées par l'EFV et augmentées par les IP/r et une étude a montré que les concentrations d'INH étaient abaissées de 29% en association avec l'EFV⁶⁸⁻⁷¹. Chez l'enfant une étude s'est intéressée à la pharmacocinétique de la rifabutine chez 6 patients recevant du lopinavir³⁰. A la dose de 5mg/kg 3 fois par semaine, les aires sous la courbe et les concentrations maximales (C_{max}) de rifabutine étaient en dessous de celles attendues chez l'adulte avec une dose de 150 mg/j. Une équipe sud-africaine a de plus montré que des enfants infectés par le VIH sous traitement antirétroviral avaient des C_{max} de PZA inférieure à celle de l'enfant séronégatif alors qu'il n'y avait pas de différence concernant la RFP et l'INH⁷².

Si les données pharmacocinétiques des antituberculeux chez l'enfant infecté par le VIH sont rares, elles sont en revanche de plus en plus nombreuses chez l'enfant non infecté. Récemment, les concentrations plasmatiques des 4 antituberculeux de première ligne ont été montrées comme inférieures aux normes attendues chez l'adulte par plusieurs études avec les posologies habituelles et de nouvelles recommandations avec des doses plus importantes ont été éditées en 2009 par l'OMS et en 2013 par la Haute autorité de santé (HAS)⁷³ (annexe 7).

Dans notre étude, la plupart des enfants a été inclus après la publication des recommandations OMS mais avant celles des recommandations HAS. Les doses administrées

sont en accord avec les nouvelles recommandations dans 83% des cas pour la RFP, dans 20% des cas pour l'INH, dans 40% des cas pour le PZA et dans 80% des cas pour l'EMB.

Nous montrons que dans les suites des dosages, des modifications de doses ont souvent été nécessaires et dans la majorité des cas devant des dosages plus bas qu'attendus. Malheureusement, nous n'avons pu identifier d'association d'ARV plus susceptibles d'être associées à des taux attendus d'ABK.

Aucune directive de santé ne recommande le monitoring des ABK chez l'enfant co-traité par ARV. Au vu des doutes persistants sur les doses optimales d'ABK chez l'enfant en général, le risque de malabsorption des ABK associé à l'importance d'un traitement optimal de la TB chez l'enfant infecté par la VIH et nos données montrant la fréquente nécessité de réadapter la posologie des ABK, leurs dosages semblent importants pour améliorer la prise en charge thérapeutique de ces enfants.

Tableau 10 : Résumé des interactions décrites dans la littérature entre les rifamycines et les antirétroviraux et tendances dans notre étude. Tableau adapté des recommandations 2011 de traitement de la co-infection tuberculose/VIH de la British HIV Association et enrichi des études pédiatriques^{28, 29, 32, 63, 74}

	Rifampicine			Rifabutine		
	Etudes adultes ⁷⁴	Etudes pédiatriques	tendance dans notre étude	Etudes adultes ⁷⁴	études pédiatriques	tendance dans notre étude
INTI	pas d'interaction théorique		taux d'INNTI dans les normes attendues ou élevés	pas d'interaction théorique		taux d'INNTI dans les normes attendues ou élevés
EFV	La rifampicine diminue les taux d'EFV de 20-30%	1 étude ²⁸ : pas de modification de la C _{max} d'EFV (n=15) 1 étude ³² : taux bas d'EFV chez 2 enfants sur 2	taux d'EFV dans les normes attendues ou élevés	l'EFV diminue les taux de rifabutine de 38%	pas de données	taux d'EFV dans les normes attendues ou élevés taux de rifabutine dans les normes attendues ou bas
NVP	La rifampicine diminue les taux de NVP de 20-55%	1 étude ²⁹ : AUC de NVP diminuée de 41% (n=21) 1 étude ³² : taux bas de NVP chez 4 enfants sur 5	taux de NVP dans les normes attendues ou bas	La NVP augmente l'AUC et la C _{max} de la rifabutine de 17% et 28% mais ne modifie pas la C _{min}	pas de données	taux de NVP dans les normes attendues ou bas taux de rifabutine dans les normes attendues ou bas
LPV	La rifampicine diminue les taux de LPV de 75%	1 étude ⁶³ : avec LPV/r 1:1, diminution de la C _{max} et de l'ASC de LPV de 26% et 31% mais C _{min} dans les normes	taux de LPV variables	Le LPV augmente les taux de rifabutine	pas de données	taux de LPV variables taux de rifabutine dans les normes attendues ou bas

INTI : Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ; EFV : efavirenz ; NVP : nevirapine ; LPV : lopinavir ; ASC : aire sous la courbe ; C_{max} : concentration maximale
28, 29, 32, 63, 74 Cf. bibliographie

6. Conclusions

La co-infection tuberculose/VIH chez l'enfant est rare en France. Elle nécessite une approche diagnostique et thérapeutique spécifique dans un centre spécialisé ou en lien étroit avec celui-ci. Du fait de l'intrication des 2 maladies, tout cas de tuberculose chez l'enfant doit conduire le praticien à se poser la question du dépistage du VIH et tout nouveau diagnostic de VIH chez l'enfant doit être suivi de la recherche d'une infection tuberculeuse latente ou d'une tuberculose maladie. Même sous traitement antirétroviral, les enfants séropositifs restent à risque de développer une tuberculose et ce risque doit être évalué régulièrement. Par ailleurs, la question du dépistage de la tuberculose et du VIH devrait se poser au cours de la prise en charge d'un enfant migrant d'un pays d'endémie de ces 2 infections.

Malgré les moyens disponibles en France, notre étude montre que le diagnostic de tuberculose reste le plus souvent probabiliste. Il est nécessaire de trouver des méthodes diagnostiques plus performantes chez ces patients dont le traitement antituberculeux va compliquer la prise en charge. La réalisation plus fréquente de ponctions ganglionnaires et une recherche systématique de *mycobacterium tuberculosis* par PCR sur les prélèvements bactériologiques pourraient permettre l'augmentation des confirmations diagnostiques. La réalisation systématique de lavage broncho-alvéolaire ne semble par contre pas apporter de plus-value diagnostique. Parmi les examens permettant d'appuyer le diagnostic de tuberculose, outre l'intradermoréaction à la tuberculine, la réalisation de test interféron-gamma doit être systématique du fait de sa meilleure sensibilité chez le patient immunodéprimé. D'autres tests pour aider au diagnostic de tuberculose chez le patient séropositif ont été développés, comme la recherche de l'antigène lipoarabinomannane dans les urines, mais ne sont à ce jour pas étudiés chez l'enfant.

Avec une bonne connaissance des 2 infections et la mise en place d'un traitement antirétroviral suivant les recommandations OMS de prise en charge de la co-infection tuberculose/VIH, nous montrons que la guérison de la tuberculose et le contrôle de l'infection rétrovirale peuvent être obtenues. Cela nécessite néanmoins un suivi rapproché et la réadaptation régulière des traitements.

Les dosages médicamenteux sont une aide à la prise en charge optimale de ces patients. Si le dosage des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse ne semble pas indispensable, celui des antituberculeux, des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs de protéase devrait être systématiquement recommandé.

La prise en charge thérapeutique peut encore être améliorée par l'utilisation et le développement de nouvelles molécules antirétrovirales ne présentant pas d'interactions avec les antituberculeux et gardant une bonne efficacité virologique. La poursuite de la politique de lutte contre la tuberculose à l'échelle mondiale ainsi que des programmes de prévention de la transmission materno-foetale dans les pays en développement permettent de plus d'espérer la diminution des cas de co-infection chez l'enfant au cours des prochaines décennies.

7. Bibliographie

1. WHO | Global tuberculosis report 2014. WHO. [cited 2015 May 11]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1009–21.
3. ONUSIDA. Enfants et VIH/sida - juillet 2014. [cited 2015 May 11]. Available from: http://www.unaids.org/fr/resources/documents/2014/20140508_FactSheet_Children
4. Global Report 2013 - UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013.pdf. [cited 2015May11]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/sub_landing/files/UNAIDS_Global_Report_2013_en_4.pdf
5. WHO | Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children. WHO. [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/>
6. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Sep;5(3):225–30.
7. Jeena PM, Pillay P, Pillay T, Coovadia HM. Impact of HIV-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in Durban, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2002 Aug;6(8):672–8.
8. Kiwanuka J, Graham SM, Coulter JB, Gondwe JS, Chilewani N, Carty H, et al. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children in an HIV-endemic area, Malawi. *Ann Trop Paediatr*. 2001 Mar;21(1):5–14.
9. Schaaf HS, Krook S, Hollemans DW, Warren RM, Donald PR, Hesselting AC. Recurrent culture-confirmed tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Aug;24(8):685–91.
10. Espinal MA, Reingold AL, Pérez G, Camilo E, Soto S, Cruz E, et al. Human immunodeficiency virus infection in children with tuberculosis in Santo Domingo, Dominican Republic: prevalence, clinical findings, and response to antituberculosis treatment. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirology Off Publ Int Retrovirology Assoc*. 1996 Oct 1;13(2):155–9.
11. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A, Hesselting AC, Eley B, Hussey GD, et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infect Dis*. 2007;7:140.
12. Madhi SA, Petersen K, Madhi A, Khoosal M, Klugman KP. Increased disease burden and antibiotic resistance of bacteria causing severe community-acquired lower respiratory tract infections in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000 Jul;31(1):170–6.

13. Daniel OJ, Ogunfowora OB, Oladapo OT. HIV sero-prevalence among children diagnosed with TB in Nigeria. *Trop Doct*. 2007 Oct;37(4):268–9.
14. Coovadia HM, Jeena P, Wilkinson D. Childhood human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infections: reconciling conflicting data. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1998 Oct;2(10):844–51.
15. Mukadi YD, Wiktor SZ, Coulibaly IM, Coulibaly D, Mbengue A, Folquet AM, et al. Impact of HIV infection on the development, clinical presentation, and outcome of tuberculosis among children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS Lond Engl*. 1997 Jul 15;11(9):1151–8.
16. Palme IB, Gudetta B, Bruchfeld J, Muhe L, Giesecke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Nov;21(11):1053–61.
17. Elenga N, Kouakoussui KA, Bonard D, Fassinou P, Anaky M-F, Wemin M-L, et al. Diagnosed tuberculosis during the follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire: ANRS 1278 study. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Dec;24(12):1077–82.
18. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. TB and HIV in children - advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev*. 2011 Mar;12(1):39–45.
19. Martinson NA, Moultrie H, van Niekerk R, Barry G, Coovadia A, Cotton M, et al. HAART and risk of tuberculosis in HIV-infected South African children: a multi-site retrospective cohort. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2009 Jul;13(7):862–7.
20. Walters E, Cotton MF, Rabie H, Schaaf HS, Walters LO, Marais BJ. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr*. 2008;8:1.
21. Kouakoussui A, Fassinou P, Anaky MF, Elenga N, Laguide R, Wemin ML, et al. Respiratory manifestations in HIV-infected children pre- and post-HAART in Abidjan, the Ivory Coast. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Dec;5(4):311–5.
22. Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S, Kitetele F, Van Rie A, Behets F. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *Int J Epidemiol*. 2009 Dec;38(6):1612–21.
23. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J Infect Dis*. 2003 Oct 15;188(8):1146–55.
24. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1471–81.
25. La Porte CJL, Colbers EPH, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553–60.
26. Meintjes G, Maartens G. Dosing of raltegravir when given with rifampicin. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):442–3.

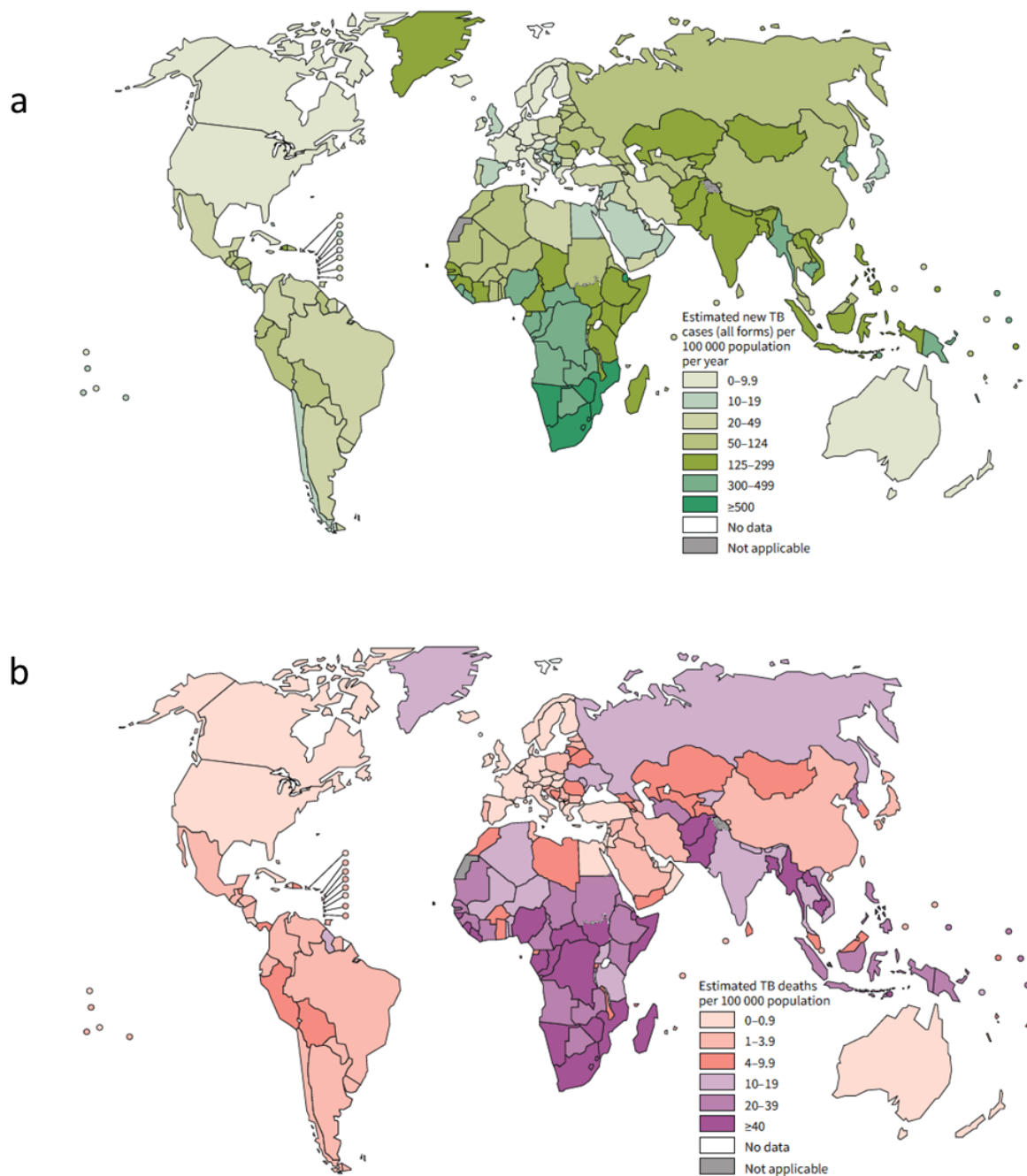
27. Boyd MA, Zhang X, Dorr A, Ruxrungtham K, Kolis S, Nieforth K, et al. Lack of enzyme-inducing effect of rifampicin on the pharmacokinetics of enfuvirtide. *J Clin Pharmacol*. 2003 Dec;43(12):1382–91.
28. Ren Y, Nuttall JJC, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, Maartens G, et al. Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2009 Apr 15;50(5):439–43.
29. Oudijk JM, McIlleron H, Mulenga V, Chintu C, Merry C, Walker AS, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children under 3 years on rifampicin-based antituberculosis treatment. *AIDS Lond Engl*. 2012 Jul 31;26(12):1523–8.
30. Moultrie H, McIlleron H, Sawry S, Kellermann T, Wiesner L, Kindra G, et al. Pharmacokinetics and safety of rifabutin in young HIV-infected children receiving rifabutin and lopinavir/ritonavir. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Feb;70(2):543–9.
31. Thomas P, Bornschlegel K, Singh TP, Abrams EJ, Cervia J, Fikrig S, et al. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed children in New York City. The New York City Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Aug;19(8):700–6.
32. Cohen JM, Whittaker E, Walters S, Lyall H, Tudor-Williams G, Kampmann B. Presentation, diagnosis and management of tuberculosis in HIV-infected children in the UK. *HIV Med*. 2008 May;9(5):277–84.
33. Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°9-10/24 mars 2015.pdf . [cited 2015 Jun 4]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2015/9-10/pdf/2015_9-10.pdf
34. Blanche S, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, Mandelbrot L, Tubiana R, et al. Le sida pédiatrique, 30 ans plus tard. *Arch Pédiatrie*. 2013 août;20(8):890–6.
35. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 20 juillet 2010/n°30. [cited 2015 Jun 4]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2010/30/beh_30_2010.pdf
36. Jensen J, Álvaro-Meca A, Micheloud D, Díaz A, Resino S. Reduction in mycobacterial disease among HIV-infected children in the highly active antiretroviral therapy era (1997-2008). *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):278–83.
37. Rapport d'activité 2010 COREVIH Ile de France Sud. [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://www.corevih-sud.org/index.php/ressources/rapports-d-activites>
38. Rapport d'activité 2010 du COREVIH Ile de France Nord. [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://www.corevih-idfnord.fr/?s=rappel+d%27activit%C3%A9>
39. Rapport d'activité 2008 COREVIH Ile de France Est. [cited 2015 Jun 4]. Available from: http://www.corevihest.fr/comite/rapport_activite.asp
40. Okechukwu AA, Okechukwu OI. Clinical correlate of tuberculosis in HIV co-infected children at the University of Abuja Teaching Hospital, Gwagwalada, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2011 Jun;14(2):206–11.

41. Guide affection longue durée - tuberculose active - HAS - janvier 2007. [cited 2015 Jun 4]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-029_tuberculose-guide_edite_sans_lap.pdf
42. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - recommandations du groupe d'experts - rapport 2013. [cited 2015 Jun 4]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf
43. Delacourt C. Particularités de la tuberculose chez l'enfant. *Rev Mal Respir.* 2011 Apr;28(4):529–41.
44. Decludt B. Infection et maladie tuberculeuse de l'enfant en Ile de France en 1997. [cited 2015 Jun 4]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/publications/tuberculose2000/Tuberculose1997.pdf>
45. Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 May;15(5):443–7.
46. Hesseling AC, Westra AE, Werschull H, Donald PR, Beyers N, Hussey GD, et al. Outcome of HIV infected children with culture confirmed tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005 Nov;90(11):1171–4.
47. Sonnenberg P, Glynn JR, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis.* 2005 Jan 15;191(2):150–8.
48. Abuogi LL, Mwachari C, Leslie HH, Shade SB, Otieno J, Yienya N, et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2013 Oct;17(10):1291–7.
49. Dangor Z, Izu A, Hillier K, Solomon F, Beylis N, Moore DP, et al. Impact of the antiretroviral treatment program on the burden of hospitalization for culture-confirmed tuberculosis in South African children: a time-series analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Sep;32(9):972–7.
50. Pensi T, Hemal A, Banerjee T. Simultaneous HAART improves survival in children coinfecting with HIV and TB. *Trop Med Int Health TM IH.* 2011 Oct 3 [cited 2012 Jul 22]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21967134>
51. Markowitz N, Hansen NI, Wilcosky TC, Hopewell PC, Glassroth J, Kvale PA, et al. Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and HIV-seronegative persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Ann Intern Med.* 1993 Aug 1;119(3):185–93.
52. Santin M, Muñoz L, Rigau D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2012;7(3):e32482.
53. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet.* 2004 Dec 18;364(9452):2196–203.
54. Davies M-A, Connell T, Johannisen C, Wood K, Pienaar S, Wilkinson KA, et al. Detection of tuberculosis in HIV-infected children using an enzyme-linked immunospot assay. *AIDS Lond Engl.* 2009 May 15;23(8):961–9.

55. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Sep;11(9):735–8.
56. Singh M, Moosa NV, Kumar L, Sharma M. Role of gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatr*. 2000 Sep;37(9):947–51.
57. Somu N, Swaminathan S, Paramasivan CN, Vijayasekaran D, Chandrabhooshanam A, Vijayan VK, et al. Value of bronchoalveolar lavage and gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Tuber Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 1995 Aug;76(4):295–9.
58. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1:S5.
59. Smith JA, Mueller BU, Nussenblatt RB, Whitcup SM. Corneal endothelial deposits in children positive for human immunodeficiency virus receiving rifabutin prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex bacteremia. *Am J Ophthalmol*. 1999 Feb;127(2):164–9.
60. Krauss MR, Harris DR, Abreu T, Ferreira FG, Ruz NP, Worrell C, et al. Tuberculosis in HIV-infected infants, children, and adolescents in Latin America. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2015 Feb;19(1):23–9.
61. Habtewold A, Makonnen E, Amogne W, Yimer G, Aderaye G, Bertilsson L, et al. Is there a need to increase the dose of efavirenz during concomitant rifampicin-based antituberculosis therapy in sub-Saharan Africa? The HIV-TB pharmagene study. *Pharmacogenomics*. 2015 Apr 1;1–17.
62. Mukonzo JK, Nanzigu S, Waako P, Ogwal-Okeng J, Gustafson LL, Aklillu E. CYP2B6 genotype, but not rifampicin-based anti-TB cotreatments, explains variability in long-term efavirenz plasma exposure. *Pharmacogenomics*. 2014 Aug;15(11):1423–35.
63. Ren Y, Nuttall JJC, Egbers C, Eley BS, Meyers TM, Smith PJ, et al. Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Apr 15;47(5):566–9.
64. Gurumurthy P, Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Swaminathan S, et al. Malabsorption of rifampin and isoniazid in HIV-infected patients with and without tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jan 15;38(2):280–3.
65. Sahai J, Gallicano K, Swick L, Tailor S, Garber G, Seguin I, et al. Reduced plasma concentrations of antituberculosis drugs in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*. 1997 Aug 15;127(4):289–93.
66. Ramachandran G, Kumar AKH, Bhavani PK, Kannan T, Kumar SR, Gangadevi NP, et al. Pharmacokinetics of first-line antituberculosis drugs in HIV-infected children with tuberculosis treated with intermittent regimens in India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Feb;59(2):1162–7.
67. Graham SM, Bell DJ, Nyirongo S, Hartkoorn R, Ward SA, Molyneux EM. Low levels of pyrazinamide and ethambutol in children with tuberculosis and impact of age, nutritional status, and human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb;50(2):407–13.

68. Khachi H, O'Connell R, Ladenheim D, Orkin C. Pharmacokinetic interactions between rifabutin and lopinavir/ritonavir in HIV-infected patients with mycobacterial co-infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Oct;64(4):871–3.
69. Weiner M, Benator D, Peloquin CA, Burman W, Vernon A, Engle M, et al. Evaluation of the drug interaction between rifabutin and efavirenz in patients with HIV infection and tuberculosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2005 Nov 1;41(9):1343–9.
70. Hsu O, Hill CJ, Kim M, Tan B, O'Brien JG. Decreased plasma efavirenz concentrations in a patient receiving rifabutin. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2010 Oct 1;67(19):1611–4.
71. Bhatt NB, Barau C, Amin A, Baudin E, Meggi B, Silva C, et al. Pharmacokinetics of rifampin and isoniazid in tuberculosis-HIV-coinfected patients receiving nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jun;58(6):3182–90.
72. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, et al. Pharmacokinetics of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in children younger than two years of age with tuberculosis: evidence for implementation of revised World Health Organization recommendations. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Dec;55(12):5560–7.
73. Révision des posologies des antituberculeux standards chez l'enfant - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Revision-des-posologies-des-antituberculeux-standards-chez-l-enfant-Point-d-Information>
74. Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, Lipman MCI, Freedman AR, Ormerod LP, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Med.* 2011 Oct;12(9):517–24.

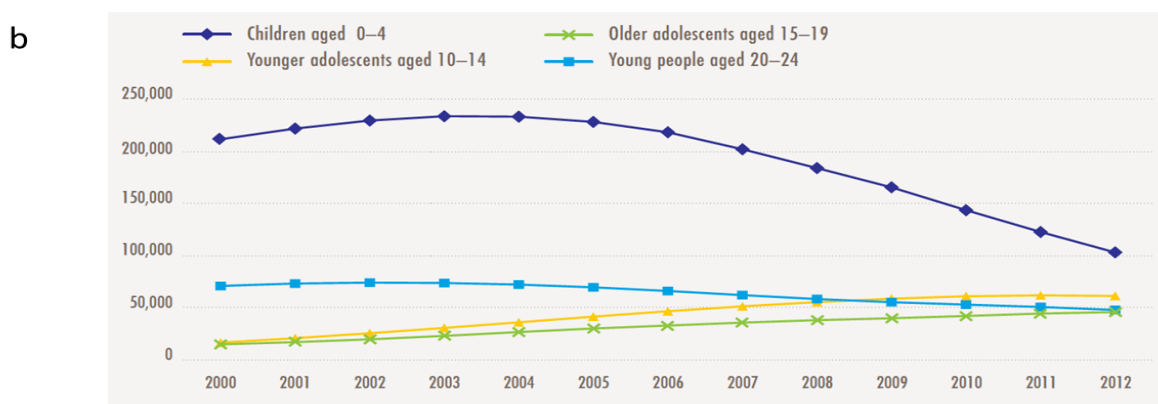
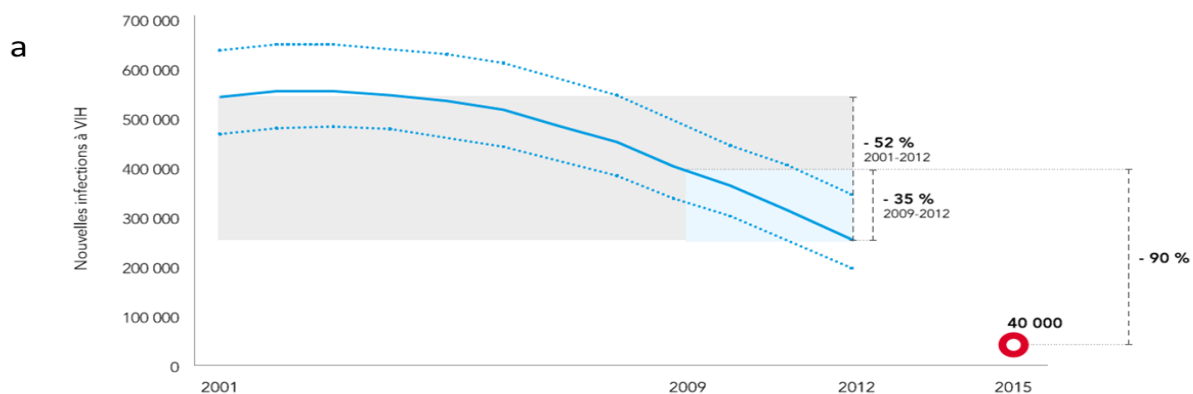
8. Annexes



Annexe 1 : Données épidémiologiques de la tuberculose dans le monde.

a. taux d'incidence estimé en 2013 ; b. taux de mortalité estimé à l'exclusion des décès chez les patients séropositifs pour le VIH en 2013.

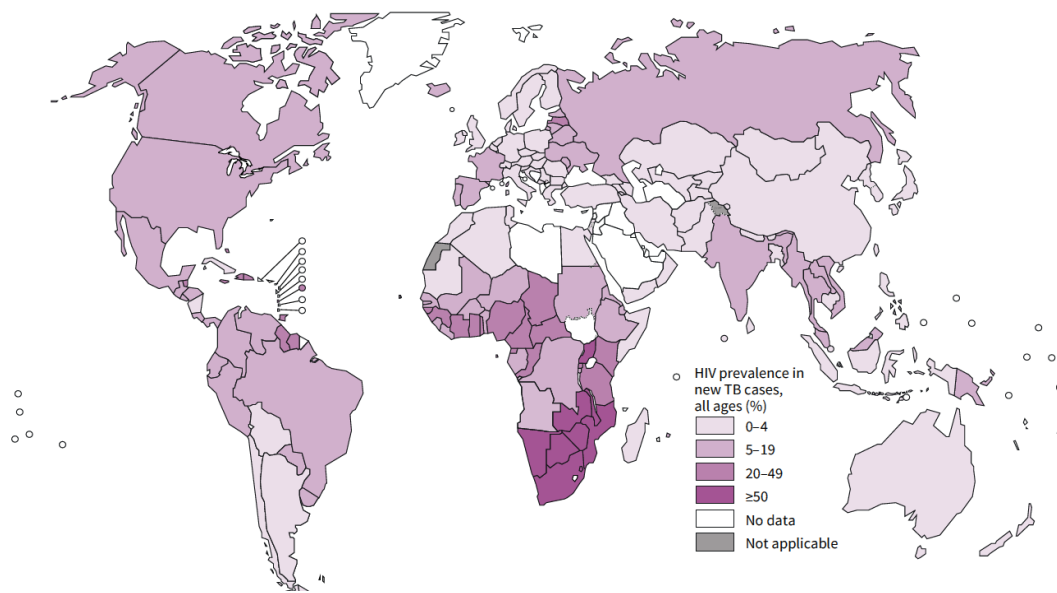
D'après : *Global tuberculosis report 2014 – Organisation mondiale de la santé (OMS)*



Annexe 2 : Données épidémiologique de l'infection à VIH chez l'enfant dans le monde.

a. nombre de nouvelles infections à VIH chez les enfants dans les pays à revenus faible et intermédiaire, 2001-2012 et objectif 2015 ; b. nombre estimé de décès reliés au VIH chez les enfants âgés de 0-4ans, les jeunes adolescents de 10-14ans, les grands adolescents de 15-19ans et les jeunes adultes de 20-24 ans, 2000-2012.

D'après : *Rapport Mondial – Rapport ONUSIDA sur l'épidémie mondiale de SIDA 2013 - ONUSIDA*



Annexe 3 : Prévalence estimée de l'infection à VIH dans les nouveaux cas de tuberculose et les rechutes en 2013.

D'après : *Tuberculosis Global report 2014. OMS*

Clinical stage of child with TB (as an event indicating need for ART)	Timing of ART following initiation of TB treatment (rifampicin-containing regimen) ^a	Recommended ART regimen ^b
Any CD4 count and any WHO clinical stage of HIV for infants and children	Start ART soon after TB treatment between 2 and 8 weeks following start of TB treatment.	<p>In children <3 years</p> <p>Preferred first-line regimen Two NRTIs + NVP^b (Except if <2 years of age and previously exposed to NVP) or Triple NRTI first-line regimen (d4T or AZT) + 3TC + ABC</p> <p>In children ≥3 years:</p> <p>Preferred first-line regimen Two NRTIs + EFV^c or Triple NRTI first-line regimen (d4T or AZT + 3TC + ABC)</p> <p>In children who have been started on a triple NRTI regimen for the purposes of TB/HIV co-treatment, it is preferable to switch to a standard first line regimen on completion of TB treatment</p>

^a Administration of co-trimoxazole prophylaxis is important in children with TB/HIV coinfection.

^b Lead-in dosing should not be used when initiating NVP-containing ART with TB treatment. In addition, the NVP dose should be close to the maximum target dose of 200 mg/m². Careful clinical monitoring with laboratory support, if available, is recommended where NVP is administered concurrently with rifampicin.

^c EFV is not currently recommended for children <3 years of age, and should not be given to postpubertal adolescent girls who are either in the first trimester of pregnancy or are sexually active and not using adequate contraception.

Annexe 4a : recommandations de prise en charge de la coinfection tuberculose/VIH chez l'enfant ne recevant pas de traitement antirétroviral.

D'après : *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children : towards universal access , recommendations for a public health approach 2010 revisions – Chapter 13 : considerations for infants and children with tuberculosis and HIV - OMS*

Time of TB diagnosis in relation to ART	Underlying cause of TB	Considerations for ART following initiation of TB treatment (rifampicin-containing regimen) ^a	ART regimen
Child on first-line regimen with 2 NRTIs + NNRTI diagnosed with TB	TB attributable to primary infection (consider at any time during ART, depending on exposure to TB)	Continue ART but assess for need to change ART regimen – response to TB therapy should be used to evaluate need for change	Continue on standard two NRTIs + NNRTI first-line; if on NVP ^b , substitute with EFV ^c if the child is ≥3 years; if <3 years increase NVP to maximum dose or Substitute NNRTI to triple NRTI first-line regimen
	TB as part of IRIS (consider in first 6 months of ART)		
	TB as a sign of treatment failure of first-line regimen (consider only after at least 24 weeks of ART)		
Child on standard PI regimen (2 NRTIs + boosted PI) diagnosed with TB	TB attributable to primary infection (consider at any time during ART, depending on exposure to TB)	Assess for need to change regimen – response to TB therapy should be used to evaluate need for changing or stopping	Continue same regimen, consider adding RTV to achieve full therapeutic dose (increase RTV until same dose as LPV in mg, in a ratio of 1:1) Consider consultation with experts for construction of salvage regimen ^d
	TB as a sign of treatment failure of second-line regimen		

^a Administration of co-trimoxazole prophylaxis is important in children with TB/HIV coinfection.

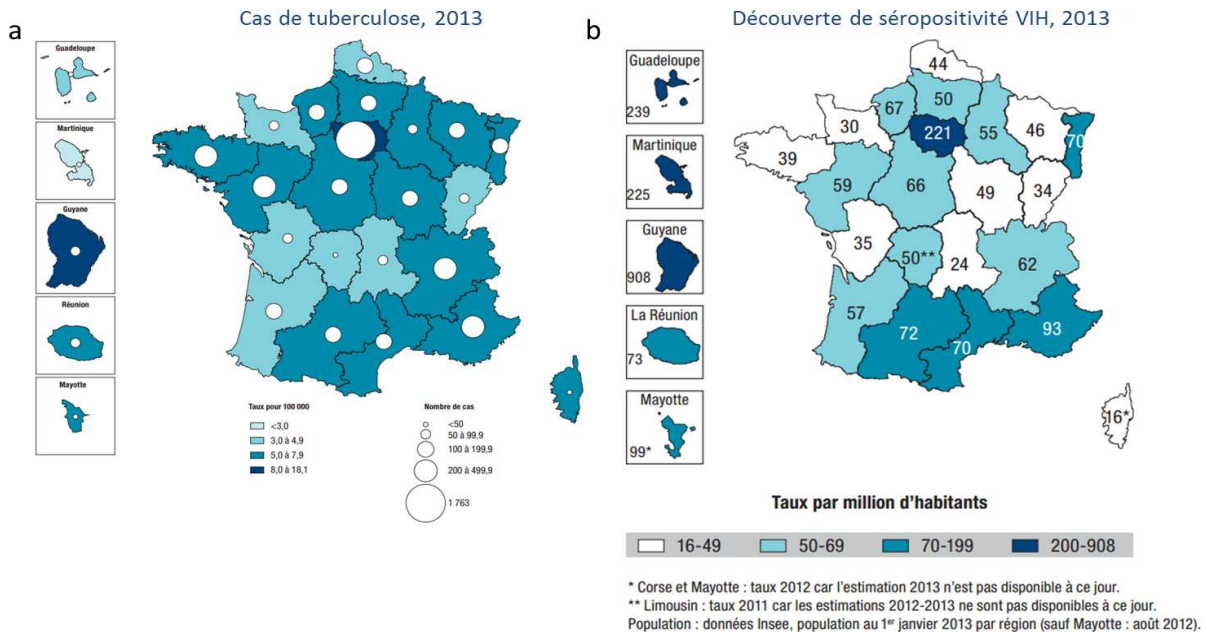
^b Careful clinical and laboratory monitoring should be ensured where NVP is administered concurrently with rifampicin.

^c EFV is not currently recommended for children <3 years of age, and should not be given to postpubertal adolescent girls who are either in the first trimester of pregnancy or are sexually active and not using adequate contraception.

^d Few data are available to guide ART recommendations; research is urgently needed.

Annexe 4b : recommandations de prise en charge de la coinfection tuberculose/VIH chez l'enfant recevant déjà un traitement antirétroviral.

D'après : *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children : towards universal access , recommendations for a public health approach 2010 revisions – Chapter 13 : considerations for infants and children with tuberculosis and HIV - OMS*



Annexe 5 : Données épidémiologiques de la tuberculose et du VIH en France.

a. Nombre de cas déclarés et taux de déclaration de tuberculose (pour 100 000 habitants) par région de déclaration, France entière, 2013 (n=4934) ; b. découvertes de séropositivité VIH, par région, France 2013.

D'après : *Bulletin épidémiologique hebdomadaire n°9-10/24 mars 2015 – Institut de veille sanitaire (InVS)*

Antecedent requirements	Both of the following requirements must be met: 1. Diagnosis of TB in line with WHO recommendations is made before starting ART 2. A good initial response to TB therapy is observed before the patient started on ART
Clinical criteria	The onset of TB-associated IRIS should be within 3 months of starting ART with at least one major criterion and two minor criteria: Major criteria: <ul style="list-style-type: none"> • New/enlarging lymph nodes or other focal tissue enlargement • New/worsening radiological features • New/worsening CNS tuberculosis • New/worsening serositis Minor criteria: <ul style="list-style-type: none"> • New/worsening constitutional symptoms such as fever • New/worsening respiratory symptoms such as cough • New/worsening abdominal pain
Alternative explanations for clinical deterioration excluded	<ul style="list-style-type: none"> • Poor adherence to TB therapy • Failure of TB therapy due to TB drug resistance • Another OI or neoplasm • Drug toxicity or drug reaction

Annexe 6 : Proposition de définition clinique du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire paradoxal associé à la tuberculose chez l'enfant

D'après : *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children : towards universal access , recommendations for a public health approach 2010 revisions – Chapter 13 : considerations for infants and children with tuberculosis and HIV - OMS*

Drug	Currently recommended (WHO 2009)	Previously recommended (WHO 2003)
	Daily dosage (dose range) in mg/kg	Daily dosage (dose range) in mg/kg
Isoniazid	10 (10–15)	5 (4–6)
Rifampicin	15 (10–20)	10 (8–12)
Pyrazinamide	35 (30–40)	25 (20–30)
Ethambutol	20 (15–25)	15 (15–20)

WHO, World Health Organization.

Annexe 7 : Posologies recommandées des antituberculeux de première ligne chez l'enfant actuellement et antérieurement par l'OMS.

D'après : Verhagen LM, López D, Hermans PWM, Warris A, de Groot R, García JF, et al. *Pharmacokinetics of anti-tuberculosis drugs in Venezuelan children younger than 16 years of age: supportive evidence for the implementation of revised WHO dosing recommendations. Trop Med Int Health TM IH.* 2012 Dec;17(12):1449–56.

Tuberculose chez l'enfant infecté par le VIH en Ile-de-France : diagnostic et prise en charge à l'ère des multithérapies antirétrovirales

Résumé :

Introduction : La co-infection tuberculose (TB)/VIH est rare chez l'enfant en France. L'objectif de cette étude est de décrire sa prise en charge dans un pays développé à l'ère des multithérapies antirétrovirales.

Méthodes : Nous avons effectué une analyse rétrospective des dossiers de tous les enfants âgés de moins de 18 ans infectés par le VIH ayant été traités pour une TB maladie entre le 01/01/2003 et le 01/05/2014 dans 3 centres hospitalo-universitaires pédiatriques parisiens. L'apport des dosages des anti-infectieux dans la prise en charge a été étudié.

Résultats : Les données de 20 enfants ont été analysées. 80% étaient nés à l'étranger et dans 50% des cas le diagnostic des 2 infections s'est fait simultanément. La médiane de lymphocytes CD4 au diagnostic de TB était de 500 CD4/mm³. 18 patients sur 20 présentaient une atteinte thoracique et 11 une atteinte extra-thoracique. Le diagnostic de TB a été prouvé microbiologiquement dans 30% des cas, l'IDR était positive dans 50% des cas et le test interféron-gamma dans 69% des cas. 1 cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire a été rapporté. Tous les enfants ont reçus simultanément le traitement antituberculeux (ABK) et une multithérapie antirétrovirale et ce co-traitement a été monitoré par dosages médicamenteux dans 85% des cas. Les dosages d'ABK ont été retrouvés bas dans 44% des cas et ont conduit à de fréquentes adaptations de doses. Tous les enfants ont guéris de l'épisode tuberculeux.

Conclusions : La prise en charge de la co-infection TB/VIH chez l'enfant est complexe et nécessite une équipe spécialisée. Les dosages des anti-infectieux sont une aide importante et devraient systématiquement être réalisés.

Mots clé : VIH, tuberculose, enfant, dosages médicamenteux

Tuberculosis in HIV-infected children in Ile-de-France: diagnosis and management in the era of highly active antiretroviral treatment

Abstract :

Introduction: Co-infection tuberculosis (TB)/HIV is rare in children in France. The objective of this study is to describe its management in a developed country in the era of highly active antiretroviral treatment (HAART).

Methods : We performed a retrospective file review of all HIV-infected children < 18 years old who have been treated for TB disease between 01/01/2003 and 05/01/2014 in 3 pediatric university hospitals in Paris. The impact of therapeutic drug monitoring (TDM) in the management was studied.

Results : Data from 20 children were analyzed. 80% were born abroad and the diagnosis of the 2 infections was made simultaneously in 50% of cases. The median CD4 cell count at TB diagnosis was 500 CD4/mm³ [range 0-2060]. 18 of 20 patients had an intra-thoracic involvement and 11 an extra-thoracic involvement. TB diagnosis was confirmed microbiologically in 30% of cases, the tuberculin skin test was positive in 50% of cases and interferon-gamma release assays in 69% of cases. 1 case of immune reconstitution inflammatory syndrome has been reported. All children have simultaneously received anti-tuberculous therapy (ATT) and HAART and TDM was used in 85% of cases. Dosages of ATT were found low in 44% of cases and led to frequent dose adjustments. All children are cured of TB episode.

Conclusions : The management of co-infection TB / HIV in children is complex and requires a specialized team. The TDM of ATT and HAART are an important aid and should systematically be made.

Keywords : HIV, tuberculosis, children, therapeutic drug monitoring