

Tuberculose chez les patients de réanimation

Tuberculosis in the Intensive Care Unit

M.-A. Nay · F. Barbier

Reçu le 7 janvier 2017 ; accepté le 2 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé L'admission d'un patient avec tuberculose active est une situation non exceptionnelle en réanimation. Une immunodépression sous-jacente est fréquemment présente, en particulier une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Une défaillance respiratoire en rapport avec une localisation pulmonaire de la tuberculose motive 60 à 80 % des admissions. Les localisations extrapulmonaires, notamment neuroméningées, et les formes disséminées sont plus communes chez l'immunodéprimé. La quadrithérapie antituberculeuse doit être introduite rapidement, dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire (réanimateurs, infectiologues, radiologues, microbiologistes, anatomopathologistes), et sans attendre la confirmation du diagnostic dans les formes sévères (traitement d'épreuve). Une corticothérapie adjuvante est recommandée dans les méningites et les péricardites tuberculeuses, et pourrait avoir un impact bénéfique sur la survie des patients avec tuberculose pulmonaire grave. Les souches multirésistantes, voire ultrarésistantes (XDR/MDR) de *Mycobacterium tuberculosis* sont encore rares en France et relèvent d'une prise en charge spécialisée. La mortalité en réanimation est comprise entre 25 et 50 % dans la plupart des séries récentes. Le degré de défaillances d'organes, une dénutrition sévère, une forme miliare de tuberculose et le retard à l'initiation du traitement antituberculeux sont indépendamment associés à une surmortalité.

Mots clés Tuberculose · *Mycobacterium tuberculosis* · Syndrome d'immunodéficience acquise (sida) · Ventilation mécanique · Pronostic

Abstract Patients with severe forms of tuberculosis commonly require hospitalization in the intensive care unit (ICU). Acute respiratory failure secondary to pulmonary tuberculosis accounts for 60–80% of all admissions. Extra-

pulmonary tuberculosis — including tuberculosis of the central nervous system and disseminated/miliary presentations — are more frequent in immunocompromised hosts, especially those with HIV co-infection. Specific antimicrobial therapy (standard scheme, isoniazid and rifampicin for 6 months, combined with pyrazinamide and ethambutol for the first 2 months) must be promptly initiated while awaiting microbiological or histopathological results in the most severely ill patients. Adjunctive corticosteroids are recommended in case of meningitis or pericarditis; they could also improve the survival rate in pulmonary tuberculosis and respiratory failure. As multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) strains of *Mycobacterium tuberculosis* are being sporadically isolated in France, they require a specialized and multi-disciplinary approach. Overall in-ICU fatality rates range from 25% to 50% in most recent studies. The extent of organ dysfunction, malnutrition, miliary diseases, and a delayed initiation of therapy are the main predictors of short-term outcome.

Keywords Tuberculosis · *Mycobacterium tuberculosis* · Acquired immune deficiency syndrome · Mechanical ventilation · Outcome

Introduction

La tuberculose est une maladie à transmission interhumaine aéroportée causée par les mycobactéries appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*), et dont la physiopathologie repose sur l'induction d'une réponse inflammatoire locale granulomateuse, parfois avec nécrose centrale (caséum) [1]. Si la tuberculose pulmonaire est la localisation la plus fréquente de la maladie (75 à 85 % des cas), l'ensemble des organes peut être atteint, l'incidence des atteintes extraréspiratoires (10 à 40 % des cas) étant particulièrement élevée chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine

M.-A. Nay · F. Barbier (✉)
Réanimation médicale et unité de surveillance continue,
centre hospitalier régional d'Orléans, 14, avenue de l'Hôpital,
F-45100 Orléans, France
e-mail : françois.barbier@chr-orleans.fr

(VIH) ou présentant une autre cause d'immunodépression sous-jacente [1–3].

Sur l'ensemble de la population mondiale, on estime que deux milliards d'individus sont infectés par *M. tuberculosis* [4] : chez environ 90 % d'entre eux, l'infection restera latente et ne progressera pas vers une maladie active. Le risque de développement d'une tuberculose active est maximal dans les 18 mois suivant la contamination (environ 5 %), mais persistera ensuite pendant toute l'existence de l'individu infecté [5]. L'immunodépression (infection par le VIH, corticothérapie, transplantation d'organe solide, traitement par inhibiteurs du TNF α , néoplasie), certaines comorbidités respiratoires (bronchopneumopathies chroniques obstructives, silicozes) et extraréspiratoires (diabète, insuffisance rénale chronique terminale), une intoxication éthylique et/ou tabagique, un mauvais état nutritionnel et l'existence de facteurs génétiques en cours d'identification augmentent notablement le risque de progression vers une infection active [6].

Les données de surveillance de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent que l'incidence globale de la tuberculose et sa mortalité attribuable ont lentement diminué depuis le début des années 2000. Cette pathologie reste cependant un enjeu majeur de santé publique, avec 9,6 millions de nouveaux cas dans le monde en 2014 (dont 12 % chez des patients séropositifs pour le VIH), pour 1,2 million de décès [4]. Une grande disparité géographique persiste en termes d'incidence, la région Pacifique Ouest/Asie du Sud-est et l'Afrique représentant respectivement 58 et 28 % de l'ensemble des nouveaux cas. L'OMS estime par ailleurs qu'environ 35 % des nouvelles infections ne sont pas diagnostiquées, facilitant ainsi la transmission dans l'entourage des patients bacillifères. La dissémination de souches de *M. tuberculosis* multirésistantes, voire ultrarésistantes et l'augmentation de l'incidence des cas de tuberculoses liés à ces souches représentent actuellement la principale menace épidémiologique. En France, comme dans la majorité des pays occidentaux, l'incidence de la tuberculose est faible (moyenne nationale : 7,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an) et en diminution. Elle reste cependant élevée dans certaines zones géographiques, en particulier en Île-de-France (36 % des nouveaux cas déclarés en 2013), et dans certaines populations à risque (immunodéprimés, milieux socio-économiques défavorisés, migrants originaires de régions à forte prévalence) [3].

L'admission d'un patient présentant une tuberculose grave est une situation non exceptionnelle en réanimation. La prise en charge est complexe : savoir évoquer le diagnostic, définir une stratégie pour le confirmer ou l'infirmer rapidement, mettre en place un traitement pourvoyeur d'interactions médicamenteuses et de toxicité, mais dont la précocité conditionne le pronostic [7], gérer les défaillances d'organes associées. L'objectif de cet article est de synthétiser les don-

nées récentes sur l'épidémiologie, la présentation clinique, les modalités diagnostiques et les options thérapeutiques des formes sévères de tuberculose chez les patients adultes pris en charge en réanimation.

Épidémiologie et présentation clinique

Les données disponibles sur l'épidémiologie de la tuberculose et sa présentation clinique chez les patients de réanimation reposent quasi exclusivement sur des études monocentriques, rétrospectives pour la majorité d'entre elles [7–17]. Les séries les plus récentes sont résumées dans le Tableau 1. Les patients concernés sont majoritairement des hommes, relativement jeunes. Les patients originaires de zones géographiques à haute prévalence de tuberculose représentent entre 20 et 50 % des malades dans les séries européennes [7–10]. La prévalence de l'infection par le VIH varie en fonction du recrutement du centre, mais est le plus souvent supérieure à 20 %. Une néoplasie, le diabète, l'alcoolisme et la grande précarité sociale sont les autres comorbidités les plus fréquentes.

La fièvre est présente dans 60 à 85 % des cas, toutes localisations confondues [7,8,17]. Une perte de poids significative est rapportée, avec une fréquence très variable (25 à 70 % des patients). La toux productive, l'altération de l'état général et les sueurs à prédominance nocturne sont les autres signes classiques de tuberculose évolutive. Chez 17 à 34 % des patients, le délai entre les premiers symptômes et l'admission en réanimation est supérieur à un mois [7,8].

Admission pour insuffisance respiratoire aiguë

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est le motif principal d'admission pour 60 à 80 % des patients hospitalisés en réanimation, avec une tuberculose évolutive : elle est en rapport avec une localisation pulmonaire de la maladie dans plus de 90 % des cas. La survenue d'une IRA semble cependant être une complication peu fréquente chez les patients hospitalisés pour une tuberculose pulmonaire active, son incidence étant de l'ordre de 2 % [18]. La présentation radiologique de ces formes graves de tuberculose pulmonaire est variable et peut associer une ou plusieurs lésions excavées (11 à 27 % des cas), le plus souvent apicales, des foyers de consolidation alvéolaire (15 à 53 %), multilobaires dans 50 à 60 % des cas, un infiltrat réticulonodulaire (14 à 31 %), un épanchement pleural avec pachypleurite (7 à 23 %) (Fig. 1) [9,11,14,19]. Des adénopathies hilaires ou médiastinales sont fréquemment présentes.

La miliaire est une forme disséminée de tuberculose résultant de la propagation hématogène de *M. tuberculosis* [6] : elle concerne quasi exclusivement les patients immunodéprimés et représente 15 à 25 % de l'ensemble des

Tableau 1 Principales caractéristiques des patients avec tuberculose active admis en réanimation							
Étude	Zahar et al.	Erbes et al.	Lanoix et al.	Valade et al.	Silva et al.	Loh et al.	Balkema et al.
Pays	France	Allemagne	France	France	Brésil	Singapour	et al.
Années	1990–1997	1990–2001	2000–2009	2000–2009	2005–2007	2005–2010	Afrique
Référence	[7]	[8]	[9]	[10]	[11]	[12]	du Sud
							2012–2013
							[13]
Patients, n	99	58	97	53	67	75	83
Âge (années)^a	41 [34–57]	48 ± 17	47 ± 15	41 [32–52]	43 ± 14	60 ± 18	36 ± 13
Sexe masculin, n (%)	79 (80)	46 (79)	77 (79)	40 (75)	37 (55)	50 (67)	38 (46)
Sans domicile fixe, n (%)	13 (13)	ND	25 (26)	17 (32)	ND	ND	ND
Infection par le VIH, n (%)	38 (38)	4 (7)	40 (41)	12 (23)	46 (69)	4 (5)	44 (53)
Motif d'admission, n (%)							
Insuffisance respiratoire	99 (100) ^b	47 (81)	42 (43)	30 (57)	42 (63)	ND	56 (67)
Hémoptysie	ND	ND	7 (7)	ND	ND	ND	14 (17)
Troubles de la vigilance	18 (18)	ND	25 (26)	29 (55)	4 (6)	ND	7 (8)
Sepsis/choc	20 (20)	ND	12 (12)	22 (42)	9 (13)	ND	19 (23)
Localisation de la tuberculose, n (%)^c							
Pulmonaire	99 (100) ^b	58 (100)	89 (92)	51 (96)	46 (69)	74 (99)	69 (83)
Système nerveux central	10 (10)	1 (2)	21 (22)	14 (26)	ND	ND	7 (8)
Autres localisations/formes disséminées	30 (30)	23 (40)	16 (17)	10 (19)	43 (64) ^d	1 (1) ^d	17 (20)
Suppléances d'organe, n (%)							
Ventilation mécanique	50 (50)	22 (38)	45 (46)	24 (45)	62 (92)	67 (89)	83 (100) ^b
Catécholamines	25 (25)	ND	36 (37)	15 (28)	56 (84)	ND	ND
EER	ND	ND	9 (9)	9 (17)	19 (28)	25 (33)	ND
Durée de séjour en réanimation (jours)^a	11 (5–23)	22 (3–119)	7 [3–15]	6 [3–16]	10 [3–17]	10 ± 16	12 (1–56)
Mortalité en réanimation, n (%)	26 (26)	13 (22)	21 (22)	20 (38)	44 (66)	36 (48)	39 (47)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; ND : donnée non disponible dans la publication ; EER : épuration extrarénale

^a Exprimée en moyenne ± écart-type, moyenne (valeurs extrêmes) ou médiane [intervalle interquartile]

^b Critère d'inclusion dans l'étude

^c Catégories non mutuellement exclusives

^d Incluant les localisations neuroméningées

tuberculoses vues en réanimation [7,9,10]. L'atteinte pulmonaire (infiltrat micronodulaire bilatéral diffus) est constante à un stade avancé, et l'IRA le plus souvent au premier plan [20]. Le tableau peut évoluer vers un choc septique avec défaillance multiviscérale [21].

Les admissions pour hémoptysie massive semblent relativement fréquentes (5 à 15 % des IRA) [9,17,22] : il peut s'agir de la rupture d'un anévrisme artériel pulmonaire au contact d'une caverne (anévrisme de Rasmussen) ou d'un saignement d'origine bronchique sur bronchiectasies séquellaires. Une IRA peut également compliquer une autre atteinte respiratoire (pleurésie, adénopathies médiastinales

compressives, exceptionnelles localisations rétropharyngées ou laryngotrachéales) ou extrarésopatoire (état de choc, syndrome d'activation lymphohistiocytaire — SALH) de la tuberculose.

La ventilation mécanique (VM) invasive est nécessaire chez environ 50 % des patients (Tableau 1). Une immunodépression (en particulier l'infection par le VIH), une dénutrition sévère, l'installation rapide des symptômes respiratoires, un tableau de miliaire, l'extension des lésions à deux lobes pulmonaires ou plus et le retard à l'introduction du traitement antituberculeux sont associés à un recours accru à la VM invasive [7,17]. Un syndrome de détresse



Fig. 1 Tuberculose pulmonaire grave : aspects radiologiques. Radiographie thoracique standard (A) et scanner thoracique (B et C) chez un patient sévèrement dénutri admis pour détresse respiratoire aiguë révélatrice d'une tuberculose pulmonaire grave : excavations biapicales, condensations alvéolaires extensives du champ pulmonaire droit avec épanchement pleural homolatéral

respiratoire aiguë (SDRA) émaillée l'évolution de 12 à 22 % des tuberculoses pulmonaires de réanimation (miliaire ou pneumonie tuberculeuse extensive) [8,9]. Il convient toutefois de préciser que les définitions du SDRA retenues dans ces séries étaient antérieures à celles de Berlin [23].

Admission pour troubles de la vigilance

La tuberculose du système nerveux central ne représente que 1 à 2 % de l'ensemble des cas de tuberculose [3,4], mais sa

prévalence est nettement plus élevée (10 à 25 %) dans le sous-groupe des patients de réanimation (Tableau 1). Le tableau clinique peut associer des troubles de la vigilance avec ou sans syndrome d'hypertension intracrânienne, des signes déficitaires focaux, une comitialité [24–26]. Ces signes résultent de la présence d'une méningite et/ou de tuberculomes cérébraux (Fig. 2), voire de lésions de vascularite cérébrale secondaire à l'atteinte méningée [26]. Une hydrocéphalie est fréquente (jusqu'à 65 % des patients dans une série prospective) et peut apparaître de façon différée [27] : elle peut être communicante (anomalies de résorption du liquide céphalorachidien [LCR] liées à la méningite) ou obstructive (tuberculome comprimant les voies de circulation du LCR).

Autres présentations cliniques

Une défaillance hémodynamique est parfois au premier plan : sepsis lié à la tuberculose ou à une éventuelle co-infection bactérienne, myocardite tuberculeuse, tamponnade sur localisation péricardique, SALH (Tableau 2) [28]. Les autres motifs d'admission sont beaucoup plus rares (< 3 à 5 % des admissions), notamment les défaillances rénales ou les localisations digestives et/ou péritonéales [29].

Méthodes diagnostiques

Il n'existe pas de recommandation pour le diagnostic de tuberculose active dans le contexte spécifique de la réanimation. L'OMS et l'American Thoracic Society recommandent la réalisation d'au moins deux prélèvements respiratoires (expectoration, expectoration induite ou bronchoscopie avec lavage bronchoalvéolaire) en cas de suspicion de tuberculose pulmonaire [30–32]. La sensibilité de l'examen direct (recherche de bacilles acidoalcoolorésistants [BAAR] à la coloration de Ziehl-Neelsen) est de l'ordre de 50 % (seuil de détection $\sim 10^4$ mycobactéries/ml) et augmente d'environ 10 % lorsqu'il est couplé à une technique de détection par fluorescence (auramine) [6]. Les cultures en milieu liquide (seuil de détection ~ 10 mycobactéries/ml), positives en deux à quatre semaines, ont supplanté celles sur milieu solide type Lowenstein-Jensen.

Dans la tuberculose neuroméningée, le LCR est classiquement à prédominance lymphocytaire (cellularité extrêmement variable, de 10 à plus de 500 éléments par mm^3), hyperprotéinorachique (0,5 à 3 g/l, valeurs plus élevées en cas de blocage du LCR), et hypoglycorachique dans ~ 90 % des cas [24,26,33]. L'inflammation méningée peut être plus discrète chez les patients immunodéprimés. Compte tenu d'un inoculum le plus souvent faible, l'examen direct n'est positif que dans 10 à 20 % des cas, et un large volume de LCR (4 à 6 ml) doit être cultivé pour obtenir une sensibilité supérieure à 70–80 %.

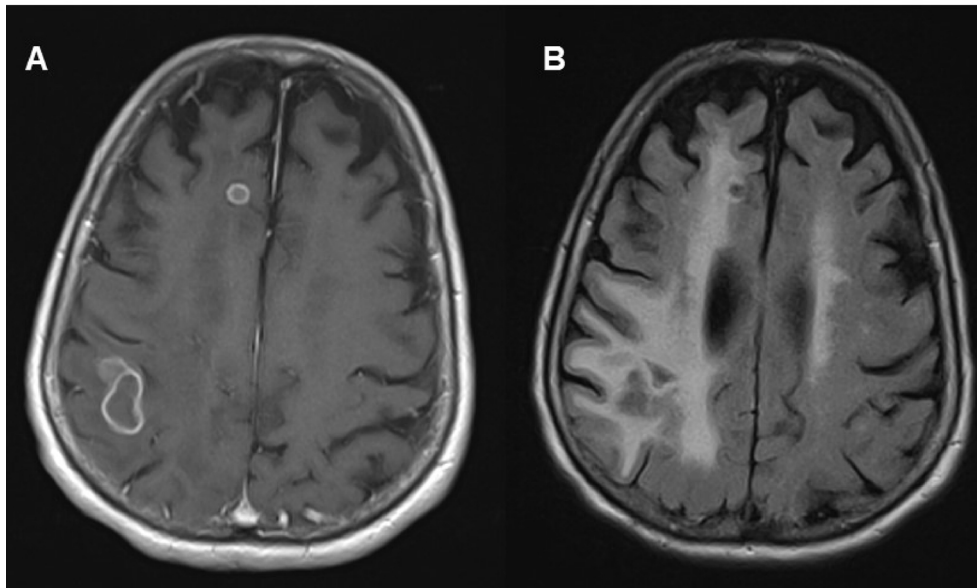


Fig. 2 Tuberculomes cérébraux. Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale chez une patiente diabétique admise pour confusion fébrile : présence de lésions nodulaires pariétale et frontale droites, en hyposignal (séquence T1, A, séquence FLAIR, B), avec rehaussement périphérique à l'injection de gadolinium (A) et important œdème périlésionnel (B). Méningite lymphocytaire hypoglycorachique à la ponction lombaire avec PCR *Mycobacterium tuberculosis* et cultures du liquide céphalorachidien positives

Tableau 2 Mécanismes des défaillances d'organes dans les formes graves de tuberculose	
Défaillances d'organes	Principales étiologies possibles
Respiratoire	Pneumonie tuberculeuse extensive Miliaire Hémoptysie massive Lésion obstructive des voies aériennes (bronchique, laryngotrachéale) Pleurésie tuberculeuse
Neurologique	Méningite tuberculeuse Vascularite cérébrale (infarctus cérébraux) Tuberculomes/abcès (± épilepsie) Hydrocéphalie communicante ou obstructive
Hémodynamique	Choc septique (induit par <i>M. tuberculosis</i>) Myocardite tuberculeuse Tamponnade sur péricardite tuberculeuse
Hépatique	Lésion hypophysaire ou surrénalienne (localisations exceptionnelles) Tuberculose hépatique (formes disséminées/miliaire) Hépatite médicamenteuse (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide)
Rénale	Tuberculose de l'appareil urinaire (atteinte rénale et/ou lésions obstructives des voies excrétrices) Néphrite immunoallergique (rifampicine) ou autre néphrotoxicité médicamenteuse (éthambutol, pyrazinamide, aminosides)
Hématologique	Tuberculose disséminée avec atteinte médullaire Coagulation intravasculaire disséminée (miliaire)
Toutes/défaillance multiviscérale	Co-infection (bactérienne ou opportuniste) Syndrome d'activation lymphohistiocytaire induit par la tuberculose

Un exsudat lymphocytaire est habituellement observé dans les localisations séreuses (pleurésie, péricardite, ascite) : l'examen direct est rarement positif et l'histologie (présence de granulomes avec ou sans nécrose caséuse sur les fragments biopsiques) peut permettre d'éliminer les autres étiologies possibles (néoplasiques notamment) et de confirmer le diagnostic de tuberculose avant la positivité des cultures. L'histologie est également utile dans les formes extrapulmonaires et/ou miliaires de la maladie (exemple, biopsie ganglionnaire ou ostéoméduleaire). Les hémocultures (flacons spécifiques) et la culture des urines sont rentables pour le diagnostic de tuberculose disséminée chez les patients très immunodéprimés : elles permettent par ailleurs d'isoler d'autres mycobactéries opportunistes, non rares sur ce terrain (en particulier les mycobactéries du complexe *avium-intracellulare*) [2].

La PCR *M. tuberculosis* (*nucleic acid amplification tests* [NAAT]), directement sur le prélèvement en cas de présence de BAAR à l'examen direct ou sur cultures, permet de distinguer rapidement cette espèce des autres mycobactéries rencontrées chez les patients immunodéprimés. La négativité de cette PCR sur un prélèvement profond n'élimine pas une tuberculose évolutive, en particulier neuroméningée, mais sa positivité prolongée sous traitement antituberculeux peut permettre un diagnostic tardif (sensibilité et spécificité dans les cas confirmés par la culture du LCR, 56–64 et 98 %, respectivement) [34,35]. Elle doit être associée à une PCR détectant les génotypes les plus fréquemment associés à la résistance aux antituberculeux majeurs : mutations du gène *rpoB* associées à la résistance à la rifampicine (exemple, système Xpert MTB/RIF) [36], mutations de *katG* et *inhA* pour la résistance à l'isoniazide. Ces outils permettent d'adapter plus rapidement le traitement initial, l'analyse de sensibilité par antibiogramme conventionnel en milieu liquide impliquant un délai supplémentaire d'une à trois semaines après la positivité des cultures [6].

Les tests fondés sur le relargage lymphocytaire T d'interféron γ en présence d'antigènes de synthèse de *M. tuberculosis* (*interferon gamma release assays* [IGRA]) ont une sensibilité proche de 90 % et une spécificité supérieure à 98 % pour le diagnostic de tuberculose latente [37]. À la différence de l'intradermoréaction à la tuberculine, ils ne sont pas influencés par un éventuel antécédent de vaccination par le bacille de Calmette et Guérin. Ces tests ont une très faible valeur prédictive positive, mais une excellente valeur prédictive négative pour la progression vers une maladie active (respectivement 2,7 et 99,7 % dans une méta-analyse récente) [38]. Ils ne permettent cependant pas de distinguer les tuberculoses latentes et actives, et peuvent être négatifs en cas de maladie active (sensibilité ~ 80 %), en particulier chez l'immunodéprimé [39]. Leur apport diagnostique dans le contexte de la réanimation reste à préciser [29]. D'autres outils diagnos-

tiques, moléculaires ou non (exemples : analyse des composés organiques volatils ou du transcriptome de l'hôte), sont en cours de développement [6,40].

Traitement

Traitement antituberculeux

La mise en route du traitement antituberculeux est une urgence dans les formes graves, en particulier les pneumonies tuberculeuses extensives, la miliaire et les atteintes neuroméningées : elle doit être discutée sans attendre la confirmation microbiologique ou histologique du diagnostic lorsque le tableau clinique est fortement évocateur (traitement « d'épreuve ») [29]. Dans une étude française incluant 99 patients de réanimation avec tuberculose pulmonaire active (formes disséminées : 19 %, VM invasive : 50 %, défaillance multiviscérale : 26 %), un délai supérieur à un mois entre l'apparition des premiers symptômes et l'introduction du traitement antituberculeux représentait un facteur de risque majeur de mortalité à 30 jours (odds ratio : 3,73 ; intervalle de confiance [IC] à 95 % : [1,06–13]) [7]. L'intérêt du traitement probabiliste sera réévalué à l'issue du bilan : en cas de négativité des cultures, sa poursuite devra être discutée si l'évolution clinicoradiologique est favorable et/ou en l'absence de diagnostic alternatif.

Le traitement antituberculeux standard chez l'adulte infecté par une souche sensible de *M. tuberculosis* repose sur une bithérapie combinant rifampicine (inhibiteur de l'ARN polymérase de type b) et isoniazide (inhibiteur de la synthèse de la paroi mycobactérienne) pendant six mois, en association avec le pyrazinamide et l'éthambutol (ou la streptomycine dans les méningites) pendant les deux premiers mois de traitement (Tableau 3) [30,41]. La durée totale de traitement par rifampicine et isoniazide doit être allongée à 9–12 mois en cas de localisation neuroméningée ou ostéoarticulaire. Le bénéfice d'un traitement d'attaque intensif (forte posologie de rifampicine et adjonction de lévofloxacine) n'a pas été démontré dans les méningites tuberculeuses [42].

La conduite d'un traitement antituberculeux standard peut être complexe chez un patient de réanimation compte tenu des difficultés d'utilisation de la voie entérale (seuls la rifampicine et l'isoniazide sont disponibles sous forme injectable), d'une absorption intestinale variable (en particulier pour la rifampicine et l'éthambutol), des interactions médicamenteuses potentielles, des défaillances hépatique et rénale préexistantes et d'une éventuelle circulation extracorporelle [29,43,44].

L'hépatotoxicité de la rifampicine, de l'isoniazide et du pyrazinamide peut également compliquer la gestion du traitement [45,46]. Une élévation des transaminases hépatiques

Tableau 3 Prise en charge de la tuberculose en réanimation : aspects pratiques**Traitement antituberculeux**

- Quadrithérapie d'attaque (schéma standard) : rifampicine (10 mg/kg par jour) + isoniazide (3–5 mg/kg par jour) + éthambutol (20 mg/kg par jour) + pyrazinamide (30 mg/kg par jour)
- Adaptation des posologies en cas d'insuffisance hépatique (rifampicine, isoniazide) ou rénale (isoniazide, éthambutol, pyrazinamide)
- Avis spécialisé indispensable pour les souches résistantes de *M. tuberculosis*
- Administration entérale à jeun pour optimiser l'absorption (arrêt temporaire de la nutrition entérale)
- Dépistage des effets indésirables précoces (hépatotoxicité, néphrotoxicité)
- Intérêt probable des dosages plasmatiques en réanimation (études nécessaires)

Corticothérapie adjuvante

- Indications validées par l'OMS et l'IDSA : méningite et péricardite tuberculeuses
- Dexaméthasone (dose initiale : 0,4 mg/kg par jour) ou prednisolone avec décroissance progressive des posologies sur 6 à 8 semaines
- Intérêt potentiel dans les tuberculoses pulmonaires graves

Autres mesures

- Isolement respiratoire chez les patients bacillifères
- Optimisation de la nutrition
- Dépistage systématique d'une co-infection par le VIH (sérologie)
- Maladie à déclaration obligatoire

OMS : Organisation mondiale de la santé ; IDSA : Infectious Diseases Society of America ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine

est observée chez 5 à 30 % des patients traités : elle est le plus souvent précoce (premières semaines de traitement), modérée (deux à trois fois les valeurs normales supérieures) et réversible malgré la poursuite du traitement. Les hépatites toxiques sévères (élévation des transaminases supérieure à trois à cinq fois les valeurs normales supérieures et/ou élévation de la bilirubinémie) semblent plus fréquentes sur certains terrains à risque (grossesse, éthylisme, hépatite virale chronique sous-jacente, co-infection par le VIH) et imposent un avis spécialisé pour l'adaptation du traitement et le relais éventuel par des antituberculeux de seconde ligne [46]. Si leur arrêt est nécessaire, les antituberculeux majeurs (rifampicine et isoniazide) pourront être réintroduits sous surveillance après amélioration de la fonction hépatique. En cas de toxicité hépatique sévère ou prolongée, il est recommandé de

ne pas réintroduire le pyrazinamide et d'augmenter la durée de traitement à neuf mois. Le traitement antituberculeux peut également être responsable de toxicité rénale (Tableau 2), de névrite optique (éthambutol) ou périphérique (pyrazinamide) et de cytopénies immunoallergiques (rifampicine).

En cas de résistance isolée à l'un des deux antituberculeux majeurs, le traitement repose habituellement sur l'autre antituberculeux majeur en association avec l'éthambutol et le pyrazinamide pendant six mois ou en association avec ces deux molécules pendant deux mois puis en bithérapie avec l'éthambutol pendant sept mois (durée totale de traitement : neuf mois). Le traitement des formes graves causées par des souches multirésistantes (MDR — résistance à la rifampicine et à l'isoniazide), voire ultrarésistantes (XDR — résistance supplémentaire aux fluoroquinolones et à au moins un antituberculeux injectable de deuxième ligne parmi l'amikacine, la kanamycine et la capréomycine) de *M. tuberculosis* relève d'une prise en charge spécialisée et sort du cadre de cet article. Il repose si possible sur l'association d'au moins quatre molécules (sensibilité confirmée par antibiogramme) parmi l'éthambutol, le pyrazinamide, les fluoroquinolones de nouvelle génération (moxifloxacine et lévofloxacine), les aminosides (amikacine, capréomycine, streptomycine), la cyclosérine, la thioacétazone, l'éthionamide et le prothionamide [6,47]. Le linézolide (risque de neuropathies périphériques et de myélotoxicité en cas de traitement prolongé), l'imipénème et les antituberculeux de dernière génération — bédaquiline et delamanide, dont le principal effet indésirable est le risque d'arythmie par allongement de l'intervalle QT — peuvent être envisagés en dernier recours [48,49]. La durée totale de traitement des tuberculoses MDR/XDR est le plus souvent comprise entre 18 et 24 mois, dont six à huit mois de traitements injectables. En France, en 2013, 83 cas de tuberculose MDR (1,7 % des souches chez les patients jamais traités, 27 % des souches chez ceux préalablement exposés à un traitement antituberculeux) et 22 cas de tuberculose XDR ont été déclarés, majoritairement chez des patients originaires d'Europe de l'Est et de Russie [50].

Place de la corticothérapie

Le bénéfice de la corticothérapie sur la survie des patients traités pour méningite tuberculeuse a été démontré dans un large essai randomisé [51], et confirmé par une méta-analyse récente incluant 1 337 patients (risque relatif [RR] de décès : 0,75 ; IC 95 % : [0,65–0,87]) [52]. Un traitement adjuvant par dexaméthasone (dose initiale : 0,4 mg/kg par jour) ou prednisolone avec décroissance progressive des posologies sur six à huit semaines est donc recommandé par l'OMS et l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Tableau 3) [30,41]. La comparaison de différents schémas de traitement n'a pas fait l'objet d'étude publiée. La corticothérapie ne

semble pas avoir d'impact significatif sur l'incidence des séquelles neurocognitives [52].

Un bénéfice de l'effet anti-inflammatoire des corticostéroïdes a également été recherché au cours de la péricardite tuberculeuse. Dans une méta-analyse publiée en 2013, la corticothérapie était associée à une réduction du risque de décès (RR : 0,61 ; IC 95% : [0,37–0,99]) chez les patients recevant un traitement antituberculeux conventionnel (incluant la rifampicine) [53]. Un essai randomisé postérieur à cette méta-analyse n'a pas retrouvé de bénéfice sur la survie, mais une évolution moins fréquente vers la péricardite constrictive chez les patients traités par corticoïdes par comparaison à ceux recevant un placebo (4,4 versus 7,8 %) [54]. Une corticothérapie adjuvante est actuellement recommandée dans cette indication par l'OMS et, dans certains cas (épanchement abondant ou signes précoces de constriction), par l'IDSA [30,41].

L'impact pronostique de la corticothérapie dans les formes graves de tuberculose pulmonaire ou pleurale n'est pas formellement démontré [53,55], et ce traitement n'est actuellement pas recommandé dans ces indications par l'OMS ni par l'IDSA. Deux études monocentriques suggèrent cependant un bénéfice des corticoïdes sur la survie des patients admis en réanimation pour IRA secondaire à une tuberculose pulmonaire [8,16].

Place de la chirurgie

Les indications de la chirurgie sont rares au cours de la tuberculose pulmonaire active et impliquent une discussion multidisciplinaire au cas par cas : elles concernent essentiellement les patients infectés avec une souche MDR ou XDR de *M. tuberculosis*, avec lésions localisées (unilatérale ou biapicale) accessibles à une résection ciblée, et à haut risque d'échec (positivité persistante de l'examen direct et/ou des cultures des prélèvements respiratoires) ou de rechute sous traitement médical seul [56,57]. La chirurgie peut être envisagée après six à huit mois de traitement approprié si l'état clinique du patient le permet. Le traitement antituberculeux devra être maintenu de façon prolongée après le geste chirurgical (jusqu'à 18 mois pour les souches XDR), a fortiori si les cultures des prélèvements peropératoires sont positives. Une pleurésie tuberculeuse cloisonnée peut par ailleurs relever d'une décortication chirurgicale.

La pose d'une dérivation ventriculaire en cas d'hydrocéphalie sévère et/ou non contrôlée par le traitement médical est la principale indication à la chirurgie chez les patients avec tuberculose neuroméningée [25,26,58]. L'abord chirurgical d'un tuberculome ou d'un abcès cérébral peut être occasionnellement nécessaire, notamment pour le diagnostic différentiel avec une autre pathologie opportuniste (infectieuse ou tumorale) chez un patient immunodéprimé.

Réactions paradoxales (patients non infectés par le VIH)

Elles se définissent par une aggravation clinique et/ou radiologique de lésions tuberculeuses préexistantes ou l'apparition de nouvelles lésions chez des patients traités par antituberculeux en l'absence de pharmacorésistance ou de défaut de compliance. Ces réactions paradoxales sont en rapport avec une tuberculose extrapulmonaire dans la majorité des cas, surviennent dans les deux premiers mois de traitement et peuvent être à l'origine d'une recrudescence thermique ou de signes cliniques en rapport avec l'augmentation de volume d'une lésion tuberculeuse (adénopathies, voies respiratoires, tuberculome cérébral) ou d'un épanchement séreux spécifique (péricardite, pleurésie) [59–63]. Le traitement antituberculeux peut en général être poursuivi. Une corticothérapie doit être discutée dans les formes sévères.

Tuberculose chez les patients infectés par le VIH : aspects spécifiques

L'infection par le VIH est la principale comorbidité associée à la tuberculose dans les séries européennes [7,9]. Cette pathologie reste, avec la pneumocystose et la toxoplasmose cérébrale, l'une des trois complications inaugurales du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) les plus fréquemment rencontrées en réanimation, en particulier chez les patients originaires de pays à forte prévalence de tuberculose [64,65]. Dans une cohorte multicentrique française incluant 6 373 patients séropositifs admis en réanimation sur la période 1999–2010 [66], la tuberculose était le principal diagnostic du séjour dans 5 % des cas. La prévalence globale des localisations extrapulmonaires est de l'ordre de 40 à 50 % [1]. Chez les patients peu immunodéprimés (lymphocytes T CD4+ > 400–500/mm³), la présentation clinique est similaire à celle des patients séronégatifs (tuberculose pulmonaire le plus souvent isolée, lésions localisées) [2]. La miliaire et les formes extrapulmonaires et/ou disséminées sont plus fréquentes chez les malades avec déficit immunitaire profond (CD4 < 100–200/mm³) : dans cette situation, la coexistence possible de plusieurs pathologies opportunistes impose un bilan étiologique large. Enfin, il convient de préciser qu'une corticothérapie prolongée, par exemple dans le cadre d'une péricardite tuberculeuse, est associée à une augmentation de l'incidence de certains cancers dans cette population (notamment les sarcomes de Kaposi et autres néoplasies définissant le sida) [54].

Un diagnostic de tuberculose chez un patient séropositif est une indication formelle au traitement antirétroviral (ARV). Le bénéfice d'une introduction précoce des ARV sur la survie et la survenue d'autres infections opportunistes est d'autant plus marqué que le taux de CD4 est bas ($\leq 50/\text{mm}^3$) [67,68], bien que le risque de syndrome de restauration

immunitaire (SRI) soit plus élevé dans ce sous-groupe de patients [69]. Dans les tuberculoses sans atteinte neuroméningée, il est actuellement recommandé d'introduire les ARV dans les deux premières semaines de traitement antituberculeux chez les patients avec CD4 inférieur ou égal à $50/\text{mm}^3$ et entre la deuxième et la quatrième semaine de traitement chez les patients avec CD4 supérieur à $50/\text{mm}^3$ [70]. Dans la méningite tuberculeuse, situation à risque de SRI grave, l'introduction des ARV ne sera envisagée en cas d'évolution favorable qu'à partir de la quatrième semaine de traitement [70].

La tuberculose est l'une des pathologies opportunistes du sida les plus pourvoyeuses de SRI. Ce syndrome survient en général dans les trois premiers mois de traitement et est plus fréquent chez les patients jeunes, jamais traités par ARV au préalable (*HAART-naïve*), avec une virémie VIH élevée, et présentant un taux de CD4 initialement bas, augmentant rapidement sous ARV [71]. La présentation clinique est similaire à celle des réactions paradoxales décrites ci-dessus pour les patients séronégatifs. Les traitements antituberculeux et ARV peuvent être maintenus dans la majorité des cas, sous couvert d'une corticothérapie dans les formes sévères. Le principal diagnostic différentiel du SRI est l'évolution spontanée d'une autre pathologie opportuniste (tumorale ou infectieuse) méconnue.

Pronostic

La mortalité à court terme des patients admis en réanimation pour une tuberculose évolutive est élevée : elle est comprise

Points clés

La tuberculose peut conduire un patient en réanimation dans le cadre d'une complication inaugurale ou survenant en cours de traitement. Compte tenu des tendances épidémiologiques actuelles et des flux migratoires, il est peu probable que l'incidence des admissions en rapport avec une tuberculose évolutive diminue de façon significative dans les années à venir [72]. L'IRA sur localisation pulmonaire et les troubles de la vigilance sur localisation neuroméningée sont les présentations cliniques les plus fréquentes. La recherche d'une immunodépression sous-jacente, en particulier une co-infection par le VIH, doit être systématique. Devant un tableau clinico-radiologique compatible avec une tuberculose grave, la mise en route du traitement antituberculeux doit être discutée sans attendre la confirmation microbiologique ou histologique du diagnostic. Enfin, l'apport des outils de diagnostic rapide et l'optimisation de la pharmacocinétique des antituberculeux doivent faire l'objet de travaux ciblant spécifiquement les patients de réanimation.

entre 25 et 50 % dans la plupart des séries récentes (Tableau 1). Le niveau de défaillances d'organes, le recours au traitement de suppléance, une dénutrition sévère, une atteinte pulmonaire multilobaire, la présence des critères de SDRA, la survenue d'une pneumonie nosocomiale, une forme miliaire de tuberculose et le retard à l'initiation du traitement antituberculeux sont les principaux facteurs indépendants de surmortalité retrouvés dans la littérature [7–10,16]. L'impact délétère d'une co-infection par le VIH reste controversé [9,13].

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF, (2013) Tuberculosis. *N Engl J Med* 368: 745–755
- The Centers for Disease Control and Prevention tNIOH, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents (available at www.aidsinfo.nih.gov, last access on December 30, 2016)
- Aït Belhiti F, Antoine D, (2015) L'épidémiologie de la tuberculose en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 9–10: 164–171
- World Health Organization Global tuberculosis report 2015 (available at www.who.int)
- Andrews JR, Noubary F, Walensky RP, Cerda R, Losina E, Horsburgh CR, (2012) Risk of progression to active tuberculosis following reinfection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Infect Dis* 54: 784–791
- Dheda K, Barry CE 3rd, Maartens G, (2016) Tuberculosis. *Lancet* 387: 1211–1226
- Zahar JR, Azoulay E, Klement E, De Lassece A, Lucet JC, Regnier B, Schlemmer B, Bedos JP, (2001) Delayed treatment contributes to mortality in ICU patients with severe active pulmonary tuberculosis and acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 27: 513–520
- Erbes R, Oettel K, Raffenberg M, Mauch H, Schmidt-Ioanas M, Lode H, (2006) Characteristics and outcome of patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Eur Respir J* 27: 1223–1228
- Lanoix JP, Gaudry S, Flicoteaux R, Ruimy R, Wolff M, (2014) Tuberculosis in the intensive care unit: a descriptive analysis in a low-burden country. *Int J Tuberc Lung Dis* 18: 581–587
- Valade S, Raskine L, Aout M, Malissin I, Brun P, Deye N, Baud FJ, Megarbane B, (2012) Tuberculosis in the intensive care unit: a retrospective descriptive cohort study with determination of a predictive fatality score. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 23: 173–178
- Silva DR, Menegotto DM, Schulz LF, Gazzana MB, Dalcin PT, (2010) Mortality among patients with tuberculosis requiring intensive care: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 10: 54
- Loh WJ, Yu Y, Loo CM, Low SY, (2016) Factors associated with mortality among patients with active pulmonary tuberculosis requiring intensive care. *Singapore Med J* [in press]
- Balkema CA, Irusen EM, Taljaard JJ, Koegelenberg CF, (2014) Tuberculosis in the intensive care unit: a prospective observational study. *Int J Tuberc Lung Dis* 18: 824–830

14. Lin SM, Wang TY, Liu WT, Chang CC, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Huang CD, Lee KY, Kuo HP, (2009) Predictive factors for mortality among non-HIV-infected patients with pulmonary tuberculosis and respiratory failure. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 335–340
15. Deng W, Yu M, Ma H, Hu LA, Chen G, Wang Y, Deng J, Li C, Tong J, Wang DX, (2012) Predictors and outcome of patients with acute respiratory distress syndrome caused by miliary tuberculosis: a retrospective study in Chongqing, China. *BMC Infect Dis* 12: 121
16. Yang JY, Han M, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, Lee SD, Lee SW, Lee JS, Lim CM, Choi CM, Huh JW, Hong SB, Shim TS, Jo KW, (2016) Effects of corticosteroids on critically ill pulmonary tuberculosis patients with acute respiratory failure: a propensity analysis of mortality. *Clin Infect Dis* 63: 1449–1455
17. Bhurayanontachai R, Maneenil K, (2016) Factors influencing development and mortality of acute respiratory failure in hospitalized patient with active pulmonary tuberculosis: a 10-year retrospective review. *J Thorac Dis* 8: 1721–1730
18. Levy H, Kallenbach JM, Feldman C, Thorburn JR, Abramowitz JA, (1987) Acute respiratory failure in active tuberculosis. *Crit Care Med* 15: 221–225
19. Hashemian SM, Tabarsi P, Karam MB, Kahkouee S, Marjani M, Jamaati H, Shekarchi N, Mohajerani SA, Velayati AA, (2015) Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis in patients of intensive care units. *Int J Mycobacteriol* 4: 233–238
20. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR, (1990) Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 89: 291–296
21. Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C, (1987) Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 13: 175–182
22. Picard C, Parrot A, Boussaud V, Lavole A, Saidi F, Mayaud C, Carette MF, (2003) Massive hemoptysis due to Rasmussen aneurysm: detection with helicoidal CT angiography and successful steel coil embolization. *Intensive Care Med* 29: 1837–1839
23. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS, (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307: 2526–2533
24. Mailles A, Stahl JP, (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49: 1838–1847
25. Verdon R, Chevret S, Laissy JP, Wolff M, (1996) Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 22: 982–988
26. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J, (2009) British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 59: 167–187
27. Raut T, Garg RK, Jain A, Verma R, Singh MK, Malhotra HS, Kohli N, Parihar A, (2013) Hydrocephalus in tuberculous meningitis: Incidence, its predictive factors and impact on the prognosis. *J Infect* 66: 330–337
28. Buyse S, Teixeira L, Galicier L, Mariotte E, Lemiale V, Seguin A, Bertheau P, Canet E, de Labarthe A, Darmon M, Rybojad M, Schlemmer B, Azoulay E, (2010) Critical care management of patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 36: 1695–1702
29. Hagan G, Nathani N, (2013) Clinical review: tuberculosis on the intensive care unit. *Crit Care* 17: 240
30. World Health Organization, (2010) Treatment of tuberculosis — Guidelines 4th Edition (available at www.who.int)
31. Anderson C, Inhaber N, Menzies D, (1995) Comparison of sputum induction with fiber-optic bronchoscopy in the diagnosis of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1570–1574
32. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL, (2017) Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 64: 111–115
33. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Perez M, Poggi S, Ambroggi M, (2009) Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis* 13: 269–271
34. Solomons RS, van Elsland SL, Visser DH, Hoek KG, Marais BJ, Schoeman JF, van Furth AM, (2014) Commercial nucleic acid amplification tests in tuberculous meningitis: a meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 78: 398–403
35. Pai M, Flores LL, Pai N, Hubbard A, Riley LW, Colford JM Jr, (2003) Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 3: 633–643
36. Calligaro GL, Theron G, Khalfey H, Peter J, Meldau R, Matinyanya B, Davids M, Smith L, Pooran A, Lesosky M, Esmail A, Miller MG, Piercy J, Michell L, Dawson R, Raine RI, Joubert I, Dheda K, (2015) Burden of tuberculosis in intensive care units in Cape Town, South Africa, and assessment of the accuracy and effect on patient outcomes of the Xpert MTB/RIF test on tracheal aspirate samples for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a prospective burden of disease study with a nested randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 3: 621–630
37. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D, (2011) Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 37: 88–99
38. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A, (2012) Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 142: 63–75
39. Huo ZY, Peng L, (2016) Accuracy of the interferon-gamma release assay for the diagnosis of active tuberculosis among HIV-seropositive individuals: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 16: 350
40. Haas CT, Roe JK, Pollara G, Mehta M, Noursadeghi M, (2016) Diagnostic 'omics' for active tuberculosis. *BMC Med* 14: 37
41. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, Chaisson LH, Chaisson RE, Daley CL, Grzemska M, Higashi JM, Ho CS, Hopewell PC, Keshavjee SA, Lienhardt C, Menzies R, Merrifield C, Narita M, O'Brien R, Peloquin CA, Raftery A, Saukkonen J, Schaaf HS, Sotgiu G, Starke JR, Migliori GB, Vernon A, (2016) Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis* 63: e147–195
42. Heemsker AD, Bang ND, Mai NT, Chau TT, Phu NH, Loc PP, Chau NV, Hien TT, Dung NH, Lan NT, Lan NH, Lan NN, Phongle T, Vien NN, Hien NQ, Yen NT, Ha DT, Day JN, Caws M, Merson L, Thinh TT, Wolbers M, Thwaites GE, Farrar JJ, (2016) Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 374: 124–134
43. Koegelenberg CF, Nortje A, Lalla U, Enslin A, Iruken EM, Rosenkranz B, Seifart HI, Bolliger CT, (2013) The pharmacokinetics of enteral antituberculosis drugs in patients requiring intensive care. *S Afr Med J* 103: 394–398
44. Kim HS, Lee ES, Cho YJ, (2014) Insufficient serum levels of anti-tuberculosis agents during venovenous extracorporeal membrane oxygenation therapy for acute respiratory distress syndrome in a patient with miliary tuberculosis. *ASAIO J* 60: 484–486

45. Singanayagam A, Sridhar S, Dhariwal J, Abdel-Aziz D, Munro K, Connell DW, George PM, Molyneaux PL, Cooke GS, Burroughs AK, Lalvani A, Wickremasinghe M, Kon OM, (2012) A comparison between two strategies for monitoring hepatic function during antituberculous therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 653–659
46. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR, (2006) An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 935–952
47. Haute Autorité de santé, (2007) Tuberculose active (available at www.has-sante.fr)
48. Tiberi S, D'Ambrosio L, De Lorenzo S, Viggiani P, Centis R, Migliori GB, (2016) Tuberculosis elimination, patients' lives and rational use of new drugs: revisited. *Eur Respir J* 47: 664–667
49. Chang KC, Yew WW, Sotgiu G, (2015) Clinical research in the treatment of tuberculosis: current status and future prospects. *Int J Tuberc Lung Dis* 19: 1417–1427
50. CNR-MyRMA, (2015) Résistance aux antituberculeux en France en 2013. *Bull Epidemiol Hebd* 9–10: 172–174
51. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, Nguyen QH, Nguyen TT, Nguyen NH, Nguyen TN, Nguyen NL, Vu NT, Cao HH, Tran TH, Pham PM, Nguyen TD, Stepniowska K, White NJ, Farrar JJ, (2004) Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 351: 1741–1751
52. Prasad K, Singh MB, Ryan H, (2016) Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD002244
53. Critchley JA, Young F, Orton L, Garner P, (2013) Corticosteroids for prevention of mortality in people with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13: 223–237
54. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, Pandie S, Jung H, Gumedze F, Pogue J, Thabane L, Smieja M, Francis V, Joldersma L, Thomas KM, Thomas B, Awotedu AA, Magula NP, Naidoo DP, Damasceno A, Chitsa Banda A, Brown B, Manga P, Kirenga B, Mondo C, Mntla P, Tsitsi JM, Peters F, Essop MR, Russell JB, Hakim J, Matenga J, Barasa AF, Sani MU, Olunuga T, Ogah O, Ansa V, Aje A, Danbauchi S, Ojji D, Yusuf S, (2014) Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* 371: 1121–1130
55. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J, (2007) Corticosteroids for tuberculous pleurisy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001876
56. World Health Organization — Regional Office for Europe, (2014) The role of surgery in the treatment of pulmonary TB and multidrug- and extensively drug-resistant TB (available at www.euro.who.int)
57. Fox GJ, Mitnick CD, Benedetti A, Chan ED, Becerra M, Chiang CY, Keshavjee S, Koh WJ, Shiraishi Y, Viikklepp P, Yim JJ, Pasvol G, Robert J, Shim TS, Shin SS, Menzies D, (2016) Surgery as an adjunctive treatment for multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 62: 887–895
58. Rajshekhar V, (2015) Surgery for brain tuberculosis: a review. *Acta Neurochir (Wien)* 157: 1665–1678
59. Bloch S, Wickremasinghe M, Wright A, Rice A, Thompson M, Kon OM, (2009) Paradoxical reactions in non-HIV tuberculosis presenting as endobronchial obstruction. *Eur Respir Rev* 18: 295–299
60. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, Kon OM, Wall RA, Wilkinson RJ, (2005) Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 40: 1368–1371
61. Nicolls DJ, King M, Holland D, Bala J, del Rio C, (2005) Intracranial tuberculomas developing while on therapy for pulmonary tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 5: 795–801
62. Cheng SL, Wang HC, Yang PC, (2007) Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 11: 1290–1295
63. Cheng VC, Yam WC, Woo PC, Lau SK, Hung IF, Wong SP, Cheung WC, Yuen KY, (2003) Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 22: 597–602
64. Coquet I, Pavie J, Palmer P, Barbier F, Legriel S, Mayaux J, Molina JM, Schlemmer B, Azoulay E, (2010) Survival trends in critically ill HIV-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era. *Crit Care* 14: R107
65. Institut de veille sanitaire, (2015) Infection par le VIH/sida et les IST. Point épidémiologique du 23 novembre 2015 (available at <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr>)
66. Barbier F, Roux A, Canet E, Martel-Samb P, Aegerter P, Wolff M, Guidet B, Azoulay E, (2014) Temporal trends in critical events complicating HIV infection: 1999–2010 multicentre cohort study in France. *Intensive Care Med* 40:1906-15
67. Abdool-Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, Gengiah T, Gengiah S, Naidoo A, Jithoo N, Nair G, El-Sadr WM, Friedland G, Abdool Karim Q, (2011) Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med* 365: 1492–1501
68. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, Gengiah T, Nair G, Bamber S, Singh A, Khan M, Pienaar J, El-Sadr W, Friedland G, Abdool Karim Q, (2010) Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 362: 697–706
69. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega JB, (2015) Optimal timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 163: 32–39
70. Groupe d'experts ANS-CNRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : rapport 2013 (available at www.sante.gouv.fr)
71. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, (2010) Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 10: 251–261
72. Poulakou G, Bassetti M, Timsit JF, (2016) Critically ill migrants with infection: diagnostic considerations for intensive care physicians in Europe. *Intensive Care Med* 42: 245–248