



La Tuberculose pulmonaire multi-sensible

Meet the Expert

Prof. Pierre TATTEVIN

Maladies Infectieuses et Emergentes,
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Pierre TATTEVIN
- **Titre** : La Tuberculose (meet the Expert)

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique ☐ OUI ☒ NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents ☐ OUI ☒ NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations ☐ OUI ☒ NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique ☐ OUI ☒ NON

Mme Z, 28 ans, primo-arrivante (Mali)

- AEG, fièvre, toux sèche (2 mois)
- Admise en Maladies Infectieuses
- Tests diagnostiques microbios ?
 - a) 3 expectorations, sur 3 jours
 - b) 2 expectos (3 mL), même jour
 - c) Si négatifs et forte suspicion, PCR
 - d) Si PCR négative, tubages
 - e) Si PCR négative, fibro + aspi bronchique + expecto post-fibro



Mme Z, 28 ans, primo-arrivante (Mali)

- AEG, fièvre, toux sèche (2 mois)
- Admise en Maladies Infectieuses
- Tests diagnostiques microbios ?
 - a) 3 expectorations, sur 3 jours
 - b) 2 expectos (3 mL), même jour
 - c) Si négatifs et forte suspicion, PCR
 - d) Si PCR négative, tubages
 - e) Si PCR négative, fibro + aspi bronchique + expecto post-fibro





Recommandations « TUBERCULOSE »

Co-portées par la SPLF et la SPILF

(2023-2026)



ADER Florence, **ANDREJAK Claire**, BENNIS Youssef, BLANC François Xavier, BOURGARIT Anne, BOUSSOUAR Samia, CORVOL Harriet, DE CASTRO Nathalie, DELACOURT Christophe, EL HAJJAM Mostafa FILATTRE Pierre, FRAISSE Philippe, GOSSET Marine, GUGLIELMETTI Lorenzo, JACHYM Mathilde, KEÏTA-PERSE Olivia, KERJOUAN Mallorie, KERNEIS Solen, LE PIMPEC BARTHES Françoise, MAITRE Thomas MAZENQ Julie, MANAOUIL Cécile, MECHAI Frédéric, PREVOST Blandine, **TATTEVIN Pierre**, TETART Macha VEZIRIS Nicolas WICKY Marie.

Diagnostic de la TB maladie, 2026

- Confirmation de l'absence d'indication des IGRA *pour le diagnostic de TB maladie chez l'adulte*
- Deux prélèvements 'respiratoires' suffisent (rentabilité du 3^{ème} <5%) 
- Pas de valeur ajoutée si jours différents 
- PCR sur un des prélèvements *si suspicion forte*
- Tubages non recommandés: invasifs, intérêt 'douteux' (rentabilité <5%)
- Privilégier fibro bronchique avec aspi trachéale et expectoration 
précoce post-fibro si bilan initial négatif

Mme Z, 28 ans, TB maladie confirmée

- Expectorations BAAR +
- PCR + *M. tuberculosis*
- Pas de gène de résistance INH et RMP
- Votre prescription ?
 - a) Isoniazide 5 mg/kg/j
 - b) Rifampicine 10 mg/kg/j
 - c) Ethambutol 20 mg/kg/j
 - d) Pyrazinamide 25 mg/kg/j
 - e) On attend l'ophtalmo



Mme Z, 28 ans, TB maladie confirmée

- Expectorations BAAR +
- PCR + *M. tuberculosis*
- Pas de gène de résistance INH et RMP
- Votre prescription ?
 - a) Isoniazide 5 mg/kg/j
 - b) Rifampicine 10 mg/kg/j
 - c) Ethambutol 20 mg/kg/j
 - d) Pyrazinamide 25 mg/kg/j
 - e) On attend l'ophtalmo



Traitement d'une TB pulmonaire à *M. tuberculosis multi-sensible*

Traitement standard 6 mois

Phase intensive : 2 mois

Isoniazide 5 mg/kg/j
Rifampicine 10 mg/kg/j
Ethambutol 20 mg/kg/j
Pyrazinamide 25 mg/kg/j

Corticoïdes si miliaire
hypoxémiante

Phase d'entretien : 4 mois

Isoniazide 5 mg/kg/j
Rifampicine 10 mg/kg/j

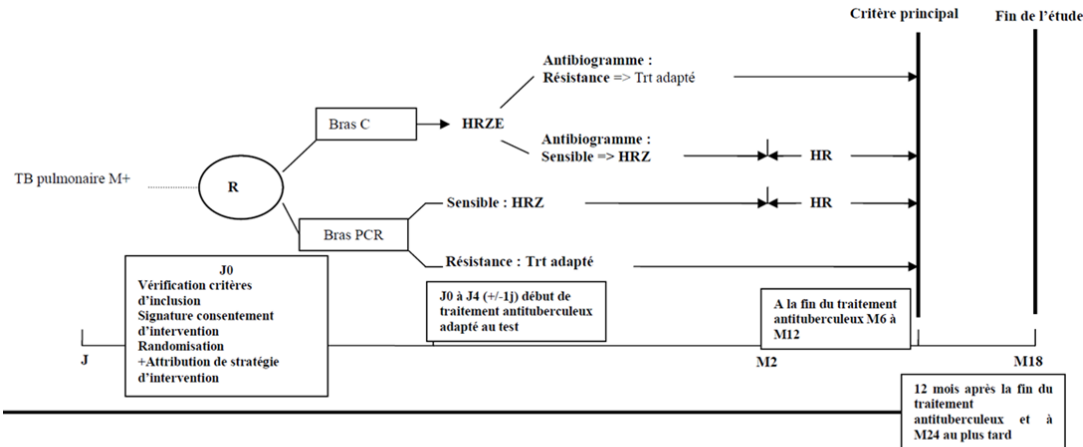


Arrêt éthambutol avant M2 si souche sensible à l'INH et RMP
(OK si test génotypique, en l'absence de suspicion de résistance).

Détection précoce de la résistance INH/RMP pour l'allègement du traitement initial de la TB maladie: les résultats de l'étude randomisée FAST-TB



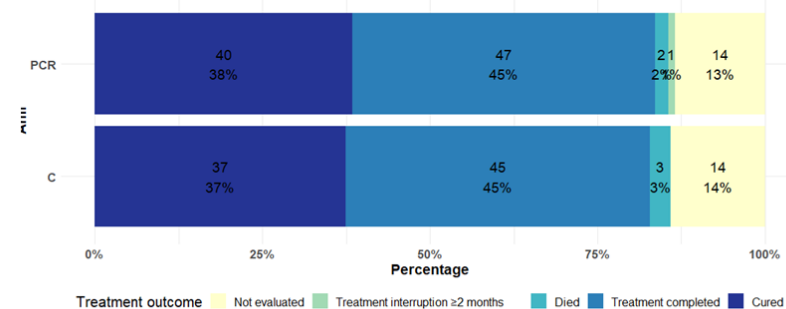
De Castro N, Mechai F, Bachelet D, Canestri A, Joly V, Vandenhende M, Boutoille D, Kerjouan M, Veziris N, Molina JM, Grall N, Tattevin P, Laouénan C, Yazdanpanah Y; FAST TB Study Group



Dans un contexte de faible niveau de résistance à l'isoniazide la détection rapide de la résistance à l'isoniazide permet de débiter un traitement sans ethambutol

Succès de traitement :
82/99 bras C
87/104 bras PCR

Non-infériorité démontrée



Rationnel

- Ethambutol inutile si souche multi-sensible
 - Prévalence de la résistance primaire à l'INH en France: 5-10%
 - Sensibilité du test génotypique de résistance à l'INH: 90%
- ⇒ Risque de se tromper si on ne prescrit pas d'EMB sur la base d'un test génotypique négatif pour INH-R dans ces conditions = 1%

Limites:

1. ne s'applique pas si probabilité INH-R pré-test + élevée
(ex. Europe de l'Est, ATCD de traitement anti-TB)
2. test génotypique peu sensible si TB pauci-bacillaire

Où débuter le traitement d'une tuberculose pulmonaire ?

- **Il est recommandé** de débuter le traitement des TB respiratoires en hospitalisation, en chambre individuelle, en appliquant les mesures détaillées dans les recommandations de la SF2H, et de les maintenir au minimum **14 jours** à partir du début du traitement, en raison de la contagiosité.
- En cas d'hospitalisation prolongée au-delà de 14 jours, l'isolement doit être maintenu **au moins 30 jours** après le début du traitement en présence **d'excavations et/ou d'une charge bacillaire initiale élevée et/ou de lésions pulmonaires étendues.**



NEW

Mme Z a de fortes nausées quand elle prend le traitement à jeun.
Avec un yaourt, ça passe... C'est OK ?

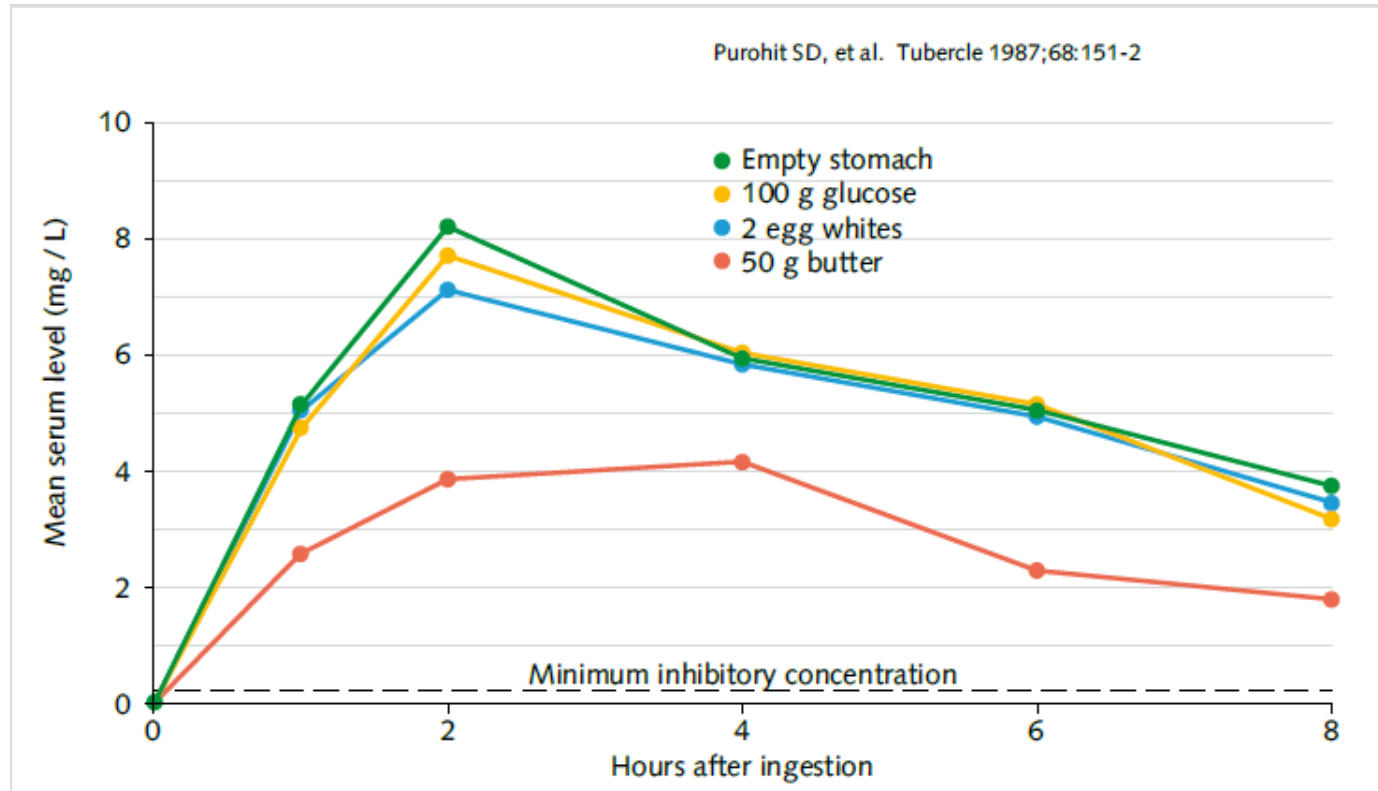


Figure 7-1. Impact d'un repas contenant des hydrates de carbone, des protéines ou des lipides sur la pharmacocinétique de la rifampicine.

Supplémentation en vitamine B6

Il est recommandé de prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) à toutes les personnes recevant de l'INH et présentant un risque de neuropathie (femmes enceintes, VIH, diabète, malnutrition, insuffisance rénale, personnes très âgées, alcool, neuropathies). La dose quotidienne nécessaire est **10 mg/jour**.

Prise en charge dans le cadre de l'ALD29 (en théorie)
Becozyne (10 mg/cp), **Becilan (250 mg/cp)**, Princi B (25 mg/cp)

Si pyridoxine > 50 mg/j prolongé : risque de neuropathie secondaire

=> Une prise/semaine de Bécilan (250 mg) est une option raisonnable



Quand raccourcir le traitement d'une TB pulmonaire à *M. tuberculosis* sensible chez l'adulte ?



- En cas de TB maladie pauci-bacillaire avec examen microscopique et cultures négatives, sans caverne, limitée à un lobe, sans suspicion de résistance, chez l'immunocompétent, il est possible **de raccourcir le traitement standard à 4 mois (2 mois de quadrithérapie puis 2 mois de bithérapie)**.
- Ces situations peuvent correspondre notamment aux TB diagnostiquées lors d'une enquête autour d'un cas.
- **Idem pour uvéite avec test IGRA+**

Table 1: Patient perspective

“For individuals living with tuberculosis, the path from diagnosis to recovery is full of many challenges. Delay in diagnosis and prolonged symptoms can be common. Long periods of isolation carry both economic and emotional costs. The difficulty of high pill burden, medication side effects and long treatment regimens is frequently discussed by TB survivors in *We Are TB* support meetings. During my own treatment I felt the weight of 16 pills in my hand every morning, and of stigma, financial cost and isolation. I felt the added burden on my family, the medication side effects, and the physical manifestations of the disease. Progress to shorten this journey and to ease these burdens is valued by patients.”

-- Kelly Holland, *We Are TB* patient advocate

J14: Mme Z évolue bien, le traitement est bien toléré, elle souhaite rentrer chez elle

■ Que proposez-vous ?

- a) Contrôle expectorations pour évaluer possibilité sortie
- b) Sortie sans contrôle microbiologique
- c) Vérification de l'absence de personnes 'fragiles' dans l'entourage proche
- d) Consultation à J30
- e) ETP pour l'observance

J14: Mme Z évolue bien, le traitement est bien toléré, elle souhaite rentrer chez elle

■ Que proposez-vous ?

- a) Contrôle expectorations pour évaluer possibilité sortie
- b) Sortie sans contrôle microbiologique**
- c) Vérification de l'absence de personnes 'fragiles' dans l'entourage proche**
- d) Consultation à J30
- e) ETP pour l'observance**

Evolution des tests diagnostiques dans les TB pulmonaires sensibles qui guérissent

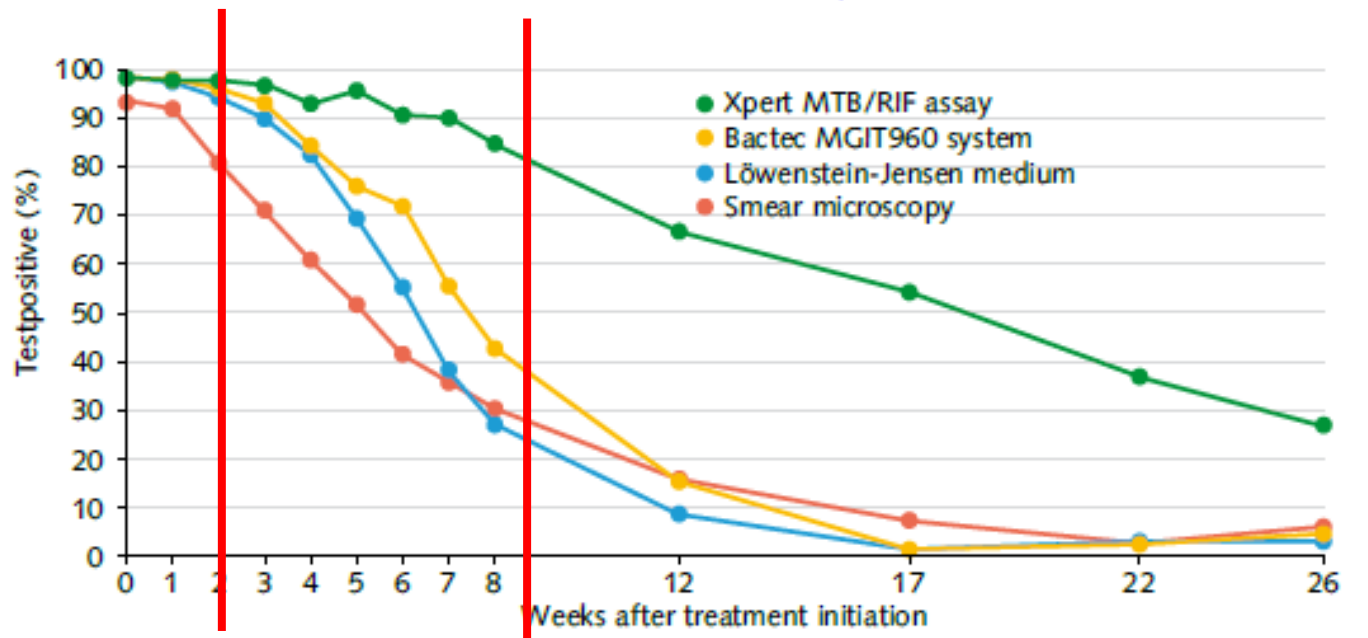


Figure 7-2. Résultats consécutifs de frottis d'expectoration, culture et test Xpert® MTB / RIF chez 221 patients traités avec succès pour la tuberculose pulmonaire (Lancet Respir Med 2013;1:462-70)

Surveillance du traitement

Avant instauration du traitement	1. <u>Recherche facteurs de risque d'évènement indésirable</u> ✓ Recherche antécédent intolérance médicamenteuse ✓ Test vision des couleurs ✓ Facteurs de risque de neuropathie périphérique ✓ Dépistage facteurs de risque de mauvaise observance ✓ Sérologie VIH ✓ Test grossesse ✓ Transaminases ✓ Uricémie ✓ NFS + plaquettes ✓ Créatininémie ✓ Dépistage diabète ✓ Liste co-médications (régulières et épisodiques)
	2. <u>Information sur les modalités de prise des traitements et les évènements indésirables fréquents</u> ✓ Prise à jeun, au moins 2 h avant ou après aliments (rifampicine, isoniazide) ✓ Coloration des urines et autres liquides biologiques (rifampicine) ✓ Troubles digestifs (tous) ✓ Troubles de la vision des couleurs et/ou du champ visuel (éthambutol)
	3. <u>Etablir un circuit de prise en soins en cas d'évènement indésirable potentiellement grave</u> ✓ Courrier médecin traitant informant du diagnostic et de l'initiation du traitement ✓ Remise d'un contact téléphonique dans le service hospitalier en charge du suivi

Surveillance du traitement

Hépatotoxicité	Avis spécialisé recommandé - Si transaminases > 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), ou > 3 LSN avec signes cliniques (nausées, vomissements, douleurs abdominales), stop isoniazide et pyrazinamide - vérifier l'absence de co-médication hépatotoxique (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens...), ou toxiques autres (alcool) - contrôler les posologies reçues (erreurs possibles liées à l'utilisation de formes combinées et aux variations entre le poids réel et le poids de forme) - s'assurer de l'absence de co-infection VHB ou VHC (récupérer sérologies initiales) - vérifier l'absence d'insuffisance hépato-cellulaire (INR) En l'absence de signe de gravité - poursuite rifampicine et éthambutol sous surveillance étroite clinique, et transaminases toutes les 48 h - reprise de l'isoniazide si régression de la cytolyse (transaminases < 2 LSN), à posologie réduite (< 5 mg/kg/j) initialement - la reprise du pyrazinamide est à haut risque compte tenu du mécanisme immuno-allergique de l'hépatotoxicité : contre-indiquée si transaminases initiales >10 LSN, ou signes cliniques évocateurs d'un mécanisme immuno-allergique
-----------------------	---

Surveillance du traitement

Neuropathie périphérique	Avis spécialisé recommandé - Le diagnostic est clinique (ne pas attendre les anomalies de l'électromyogramme) - la recherche de co-facteurs est indispensable (autres neurotoxiques – dont l'alcool), dénutrition, diabète - selon la gravité, on proposera la poursuite de l'isoniazide sous couvert de fortes doses de vitamine B6 (100 mg/j), et d'une surveillance étroite, ou l'interruption définitive de l'isoniazide. Dans ce dernier cas, le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.
Troubles neuro-psychiatriques	Avis spécialisé indispensable - prendre en compte les multiples co-facteurs (syndrome stress post-traumatique, intoxications diverses, syndrome de sevrage lié aux interactions de la rifampicine avec un traitement substitutif, conséquences psycho-sociales du diagnostic de tuberculose) - au moindre doute, l'isoniazide sera interrompu, et le traitement sera celui des tuberculoses mono-résistantes à l'isoniazide.
Arthralgies / arthrites	Avis spécialisé recommandé - traitement antalgique - Uricémie en cas d'élément suggérant une arthrite micro-cristalline - Facteurs anti-nucléaires et Ac anti-histones si élément en faveur d'un lupus induit - Ponction articulaire si arthrite, avec recherche de micro-cristaux
Troubles visuels	Avis spécialisé indispensable

**Mme Z évolue bien, quitte le service à J15,
est revue à J30, J60: tout va bien !**

■ **Que proposez-vous à J60 ?**

- a) Passage au traitement de consolidation INH-RMP
- b) Expectations pour contrôle BK
- c) Maintien du traitement d'attaque en attendant résultats cultures
- d) Si n'expectore plus, traitement classique 6 mois
- e) Si n'expectore plus, je rallonge le traitement de consolidation de 3 mois

Mme Z évolue bien, quitte le service à J15, est revue à J30, J60: tout va bien !

- **Que proposez-vous à J60 ?**
 - a) **Passage au traitement de consolidation INH-RMP**
 - b) **Expectorations pour contrôle BK**
 - c) **Maintien du traitement d'attaque en attendant résultats cultures**
 - d) **Si n'expectore plus, traitement classique 6 mois**
 - e) **Si n'expectore plus, je rallonge le traitement de consolidation de 3 mois**

En cas de **culture positive après 2 mois** de traitement ou de **TB extensive initiale chez un patient n'expectorant pas à M2**, il est recommandé de **prolonger le traitement pour totaliser 9 mois (2 mois de tri/quadrithérapie puis 7 mois de bithérapie).**

Mme Z rate la consultation de M3. Retour à M4: n'a pas pris son traitement depuis 1 mois (des soucis...)

- **Elle va bien. Les cultures d'expecto à M2 sont négatives.
Que proposez-vous ?**
 - a) Reprise du traitement à zéro
 - b) Hospitalisation pour recherche rechute, même si elle va bien
 - c) Pas un gros souci, 5 mois de traitement suffisent
 - d) Pas un gros souci, mais il faut qu'elle prenne 4 mois de consolidation
 - e) On lui passe un savon

Mme Z rate la consultation de M3. Retour à M4: n'a pas pris son traitement depuis 1 mois (des soucis...)

- Elle va bien. Les cultures d'expecto à M2 sont négatives.
Que proposez-vous ?
 - a) Reprise du traitement à zéro
 - b) Hospitalisation pour recherche rechute, même si elle va bien
 - c) Pas un gros souci, 5 mois de traitement suffisent
 - d) **Pas un gros souci, mais il faut qu'elle prenne 4 mois de consolidation**
 - e) On lui passe un savon

**Mme Z évolue bien, quitte le service à J15,
est revue à J30, J60: tout va bien !**

En cas d'interruption de traitement de **plus de 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement** (traitement d'attaque) ou de **plus de 2 mois entre M3 et M6** (consolidation), il est recommandé de reprendre le traitement à zéro.

Dans le cas contraire, il suffit de rattraper les jours d'interruption.
(Avis d'experts)

Traitement anti-BK 'amputés'

Si INH inutilisable

=> INH remplacé par Levoflo ou Moxiflo (2REZFq + 4 RFq)

Si PZA inutilisable

=> 2 mois RHE + 7 mois RH

Si EMB inutilisable

=> on s'en fout si TB multi-S !

Si RMP inutilisable

=> Schéma TB-MDR (BPaLM)
(alternative, si souche sensible: rifabutine)



Messages à ramener à la maison

- **Diagnostic simplifié et accéléré**

- ☐ 2 prélèvements respi le même jour
- ☐ Une PCR sur 1 des 2 si suspicion forte
- ☐ Fibro + aspi trachéale + expecto post-fibro si toujours neg

- **Pas d'ethambutol si TB multi-S**

- **Pas de contrôle mycobacterio entre J0 et M2**

- **Traitement raccourci TB pauci-bacillaire: 4 mois (2RHZE puis 2RH)**

- **Traitement rallongé TB 'fort inoculum' (culture M2+): 9 mois (2RHZE, 7RH)**

1000 Mercis !!

Groupe recos TB France

- Florence Ader
- Claire Andréjak
- Youssef Bennis
- Xavier Blanc
- Anne Bourgarit
- Samia Boussouar
- Nathalie De Castro
- Christophe Delacourt
- Pierre Fillâtre
- Philippe Fraisse
- Marine Gosset
- Lorenzo Guglielmetti
- Mathilde Jachym
- Olivia Keita-Perse
- Mallorie Kerjouan
- Solen Kernéis
- Thomas Maître
- Frédéric Méchaï
- Julie Mazenq
- Blandine Prevost
- Pierre Tattevin
- Macha Tétart
- Nicolas Véziris
- Marie Wicky
- Oumar Kane
(représentant patients)