



Recommandations « TUBERCULOSE »

Co-portées par la SPLF et la SPILF



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.

Recommandations Tuberculose

- Groupe de travail dédié, pluridisciplinaire
- Experts pneumologues, infectiologues, pédiatres, internistes...
- Plusieurs réunions dans les locaux de la SPLF et de la SPILF à Paris
- Revue de la littérature la plus récente possible
- Proposition de texte court/long en cours de relecture
- En l'état actuel, formulation de recommandations validées par le groupe



NOUVEAUTÉS DANS LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R3.** Pour le diagnostic des TB pulmonaires de l'adulte immunocompétent, **nous ne recommandons pas la réalisation des tests immunologiques (IDR et IGRAs dans le sang) car la valeur prédictive positive de ces tests, y compris les plus récents, n'est pas discriminante entre TB maladie et TB latente.**

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R5.** Nous recommandons la réalisation de **2 prélèvements d'expectorations** (au moins 3 ml, non salivaires) pour réalisation d'un examen microscopique et mise en culture systématique en milieu solide et liquide à la recherche de mycobactéries.
Nous recommandons de réaliser les 2 prélèvements si possible le même jour, le premier pouvant être réalisé le matin à jeun ou pas.

NEW

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **Argumentaire R5.**

- L'apport du 3^e crachat a un rendement supplémentaire de sensibilité limitée, 2 à 7 % selon les études (*Mase 2007; Gressens 2021; Chiang 2023; Maitre 2021*).
- Les prélèvements de crachats pour recherche de BK peuvent se faire sur un jour plutôt que sur plusieurs jours (*Davies 2013; Brown 2007; Gressens 2021*).
- Des études récentes semblent montrer que le BK crachat le matin à jeun n'a pas de rendement supérieur au crachat spontané dans la journée (*Datta 2017; Murphy 2017*).

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **Argumentaire R5.**
 - Pour les patients incapables d'expectorer, les crachats induits ont une meilleure sensibilité diagnostique que les tubages gastriques (*Brown 2007*) et au moins aussi bonne que la fibroscopie bronchique (*Luo 2020; Anderson 1995; Conde 2000; Brown 2007; Saglam 2005*) mais la tolérance des patients avec les nébulisations de sérum salé hypertonique n'est pas toujours très bonne et ils nécessitent une équipe paramédicale expérimentée.

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R6.** Nous recommandons la réalisation d'un test d'amplification génique (TAG):
 - en cas d'examen microscopique positif (systématique)
 - en cas d'examen microscopique négatif seulement pour les fortes suspicions de tuberculose pulmonaire. **Nous ne recommandons pas la réalisation de TAG en cas de faible suspicion de tuberculose (valeur prédictive positive faible dans cette situation et risque de faux positifs important).**

Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R7.** En l'absence d'expectorations spontanées, nous recommandons, en fonction de l'expertise du centre et/ou de la disponibilité des examens :
 - **de privilégier la réalisation d'une fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique (préférable au LBA) suivie d'un BK crachat post fibroscopie, en salle d'endoscopie de préférence.** Un TAG sur aspiration bronchique est recommandé en cas de négativité de l'examen microscopique pour les fortes suspicions de TB.



Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R7.** En l'absence d'expectorations spontanées, nous recommandons, en fonction de l'expertise du centre et/ou de la disponibilité des examens :
 - **de réaliser en 2^e intention des expectorations recueillies à l'aide d'un kinésithérapeute, des expectorations induites par un aérosol de sérum salé hypertonique à 3% ou des tubages gastriques en dernier recours.** Les expectorations induites par aérosol de sérum physiologique isotonique 0,9% sont mieux tolérées que le sérum salé hypertonique mais encore mal évaluées.



Quelle est la stratégie diagnostique à adopter devant une suspicion de TB maladie ?

- **R8.** Nous recommandons le dosage de l'adénosine désaminase (ADA) dans les liquides des séreuses (pleural, péritonéal, péricardique et LCS). **Un diagnostic de TB sera évoqué sur un faisceau d'arguments comprenant une valeur élevée de l'ADA associée au contexte clinique et à la cytologie. L'excellente valeur prédictive négative de l'ADA permettra de discuter un diagnostic différentiel en cas de négativité.**

Quels examens complémentaires réaliser après confirmation microbiologique de la TB?

- **R13.** Il est recommandé de réaliser des tests génotypiques de la résistance de façon systématique pour l'isoniazide (gènes *katG* et *inhA*) et la rifampicine à minima (gène *rpoB*) afin d'accélérer l'identification de ces cas complexes et pouvoir débiter rapidement une prise en charge diagnostique et thérapeutique adaptée. En cas d'identification au minimum d'une résistance à la rifampicine, la souche ou le prélèvement doivent être adressés rapidement au CNR-MyrMA (Centre National de Référence des Mycobactéries et de la Résistance des Mycobactéries aux Antituberculeux) pour expertise bactériologique complète.

Quels examens complémentaires réaliser après confirmation microbiologique de la TB?

- **R14.** Il n'est pas recommandé de réaliser un contrôle du TAG lors du suivi pour évaluer la réponse au traitement antituberculeux, ce test pouvant rester positif longtemps même après négativation de la culture.
- **R15.** Il est recommandé d'évaluer systématiquement la sensibilité aux antibiotiques avec un test phénotypique (antibiogramme) pour toute molécule utilisée dans le cadre du traitement antituberculeux du patient.



Faut-il rechercher un facteur favorisant chez les patients après un diagnostic de TB ?

- **R25. Il est recommandé de rechercher systématiquement une infection VIH et un diabète.**
- **R26.** Il n'est pas recommandé de rechercher une prédisposition génétique à la TB, à l'exception de certaines situations particulières :
 - Formes de TB : disséminées, rechutes, récidives
 - Toute forme de TB avec des antécédents familiaux de déficits immunitaires ou avec signes cliniques associés évocateurs de déficits immunitaires (verrues, dermatophytoses, candidoses viscérales, salmonellose....)
 - Toute forme de TB accompagnant une myélodysplasie, une monocytose, une pathologie maligne (hématologique) ou auto immune (sans immunosuppresseurs)

Quelles sont les particularités du diagnostic de la TB pulmonaire pour les patients immunodéprimés ?

- **R27.** Il est recommandé :
 - de répéter des examens microbiologiques et de réaliser un TAG si suspicion de TB avec présence au minimum de lésions radiologiques pulmonaires pour limiter le risque de faux positifs du TAG.
 - de réaliser rapidement une fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique et LBA en cas de négativité des examens précédents (recherche également de diagnostic différentiel dans ce contexte).
 - de réaliser une hémoculture spécifique des mycobactéries chez les PVVIH.



PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION

Classification BK



Abroge
les
recomm
ndations
« Air ou
Gouttelet
tes » de
2013



Selon les données de la littérature et un consensus d'experts classification selon les critères suivants :

- **Biopersistance** du microorganisme
- **Transmissibilité de la maladie**
- **Dangerosité et/ou la gravité de l'infection**

Tableau II – Synthèse du classement des micro-organismes par niveau de risque.

Pathogènes	
Bactéries *	
Catégorie A	<i>Neisseria meningitidis</i>
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	<i>Streptococcus pyogenes</i>
	<i>Bordetella pertussis</i> et <i>parapertussis</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
	<i>Haemophilus influenzae</i> (infections respiratoires et méningite)
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (pharyngite, bronchite, pneumopathie)
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	Virus
	<i>Myxovirus parainfluenzae parotidis</i> (Oreillons)
Catégorie B	Sars-CoV-2 (Covid-19)
	Adenovirus (infections respiratoires), virus parainfluenza
	Virus influenza (grippe)
	Virus respiratoire syncytial (bronchiolite...)
	Métapneumovirus
	Rhinovirus, coronavirus « saisonniers » hors SARS-CoV-2
	Bocavirus
	Rubivirus (rubéole)
	Bactéries
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> sensible (infection parenchymateuse pulmonaire, bronchique et/ou ORL)
Catégorie C	Virus
	Varicelle-Zona-Virus (Varicelle et zona disséminé chez l'ID)
	Virus de la rougeole ou MeV (Measles virus)
	Bactéries
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> XDR
REB	Bactéries
	<i>Yersinia pestis</i>
	Virus
	SARS-CoV et MERS-CoV (Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient)
	Agent infectieux émergent et/ou inconnu

* Les bactéries de la catégorie A sont moins persistantes dans l'air et ne nécessitent pas systématiquement la mise en place de Précautions respiratoires renforcées excepté dans les situations d'exposition à risque élevé.
Sars-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère ; ORL : oto-rhino-laryngologie ; ID : immunodéprimé ; XDR : Extensively drug-resistant (extrêmement résistant aux médicaments).



Matrice n° 1 – En cas de ventilation conforme avec la R5.

Pathogène : combine sévérité x séquelles x transmissibilité x caractère connu	Exposition : combine durée x proximité x geste			
		Exposition faible Patient/résident porte un masque OU Contact direct* de courte durée* (< 15 minutes)	Exposition modérée Contact direct* > 15 minutes* OU PGA à risque modéré	Exposition forte PGA à risque élevé
	Pathogène type A			
	Pathogène type B			
	Pathogène type C			

BK sensible

BK XDR

#contact direct = en face-à-face de moins d'un mètre, sans port de masque par le patient/résident (champ proche)

* La durée de 15 minutes est donnée à titre indicatif car la probabilité de transmission des PRIs augmente avec la durée d'exposition, et est plus importante chez les patients symptomatiques (toux, éternuement...). Cette durée pourra être mise à jour selon l'évolution des connaissances scientifiques sur la transmission respiratoire.

PGA : Procédure générant des aérosols

Matrice n° 2 – En cas de ventilation non conforme avec la R5.

Pathogène : combine sévérité x séquelles x transmissibilité x connaissance	Exposition : combine durée x proximité x geste			
		Exposition faible Patient/résident porte un masque OU Contact direct* de courte durée* (< 15 minutes)	Exposition modérée Contact direct* > 15 minutes* OU PGA à risque modéré	Exposition forte PGA à risque élevé OU Champ lointain > 30 minutes**
	Pathogène type A			
	Pathogène type B			
	Pathogène type C			

#contact direct = en face-à-face de moins d'un mètre, sans port de masque par le patient/résident (champ proche)

* La durée de 15 minutes est donnée à titre indicatif car la probabilité de transmission des PRIs augmente avec la durée d'exposition, et est plus importante chez les patients symptomatiques (toux, éternuement...). Cette durée pourra être mise à jour selon l'évolution des connaissances scientifiques sur la transmission respiratoire.

** Une ventilation non conforme ne permet pas de diluer et éliminer efficacement les PRIs, ce qui entraîne un risque d'exposition cumulée en cas de présence > 30 minutes. Cette durée pourra être mise à jour selon l'évolution des connaissances scientifiques sur la transmission respiratoire.

PGA : Procédure générant des aérosols ; PRIs : Particules respiratoires infectieuses.

Masque patient
(fonction de la criticité
du pathogène,
indépendamment du type
de soin prodigué)

- Masque à usage médical dès l'entrée dans l'hôpital, au service des urgences, en consultation, lorsqu'il sort de sa chambre.

- APR FFP2*, ou à défaut un masque à usage médical lorsqu'il sort de sa chambre.

- Le patient porte un APR FFP2* lorsqu'il sort de sa chambre.



Figure 2 – Arbre décisionnel de la mise en place de Précautions complémentaires respiratoires devant une présomption clinique et/ou radiologique, selon les résultats des examens complémentaires.

R23. Avant toute documentation ou en attente des résultats des examens microbiologiques, s'il existe des arguments cliniques et/ou radiologiques en faveur d'une tuberculose pulmonaire, il est recommandé de mettre en place des Précautions respiratoires renforcées.

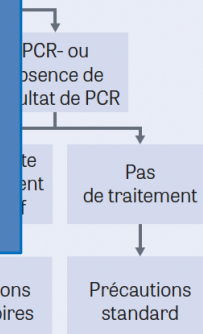
R24. Après le résultat des examens microbiologiques, la mise en place de Précautions respiratoires renforcées est recommandée si l'examen microscopique (EM) est positif. Le résultat négatif de l'EM ne permet pas de conclure sur le caractère contagieux d'une tuberculose respiratoire. Le résultat négatif de l'EM ne permet pas de conclure sur le caractère contagieux d'une tuberculose respiratoire. Le résultat négatif de l'EM ne permet pas de conclure sur le caractère contagieux d'une tuberculose respiratoire.

Un EM positif sur un prélèvement respiratoire doit faire considérer la tuberculose comme contagieuse

Un EM négatif seul n'est pas suffisant pour éliminer le caractère contagieux d'une tuberculose respiratoire.

Présomption clinique et/ou radiologique

Une présomption clinique impose immédiatement la mise en place des précautions complémentaires respiratoires renforcées ou maximales



EM : examen microscopique ; PCR : *Polymerase chain reaction* (réaction en chaîne par polymérase).
NB : quand les résultats microbiologiques résultent de prélèvements non respiratoires, « seules » les Précautions standard s'appliquent.



TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE SENSIBLE

Où débiter le traitement de Tuberculose Pulmonaire ?

- **Il est recommandé** de débiter le traitement des tuberculoses respiratoires en hospitalisation, en chambre individuelle, en appliquant les mesures barrière 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

SPLF

Où débiter le traitement de Tuberculose Pulmonaire ?



- Le traitement d'une tuberculose sans atteinte respiratoire et sans risque de transmission, peut être débuté en ambulatoire, sous réserve de l'absence de vulnérabilités sociales, d'une bonne compréhension et adhésion au traitement.

Quel est le traitement d'une Tuberculose Pulmonaire sensible ?

Tuberculose pulmonaire 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

En cas de **culture du crachat positive après 2 mois** de traitement (M2) ou **bien de tuberculose pulmonaire extensive initiale chez un patient n'expectorant à M2**, il est recommandé de prolonger le traitement pour totaliser 9 mois (2 mois de quadrithérapie puis 7 mois de bithérapie)

Arrêt ethambutol avant M2 si souche sensible à l'isoniazide et à la rifampicine (génotypique ou phénotypique).

En absence de preuve microbiologique de sensibilité à la rifampicine et à l'isoniazide, l'éthambutol est poursuivi pendant les 2 premiers mois de traitement.

NEW

Quel est le traitement d'une Tuberculose Pulmonaire sensible ? Quand raccourcir le traitement ?

- Il est recommandé d'envisager un traitement court de 4 mois dans certaines circonstances particulières
- En cas de tuberculose pauci-bacillaire avec examen microscopique et cultures négatives, sans cavernes, limitée à un lobe, sans suspicion de résistance, et pour les patients immunocompétents, 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 tuberculoses diagnostiquées lors d'une enquête autour d'un cas
- Validé en pédiatrie

NEW

Shorter Treatment for Nonsevere Tuberculosis in African and Indian Children

Turkova A et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2104535



Drug Regimen



Intensive phase:

- Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a fixed-dose combination
- With or without ethambutol as per local guidelines

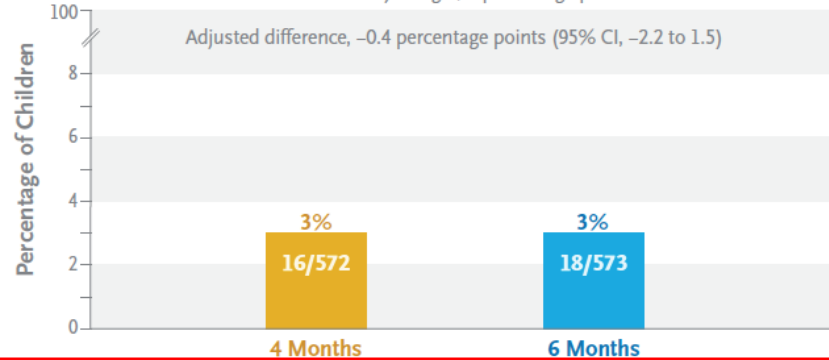


Continuation phase:

- Isoniazid and rifampin in a fixed-dose combination

Unfavorable Status by 72 Weeks

Excluding Children Who Did Not Complete 4 Months of Treatment
Noninferiority margin, 6 percentage points



Chez les enfants avec TB pulmonaire limitée non bacillifère sans caverne, 4 mois suffisent !

Quel est le traitement d'une Tuberculose Pulmonaire sensible ? Quand utiliser un autre traitement court ?

Un traitement de 4 mois par rifapentine (P), moxifloxacin (M), isoniazide (H) et pyrazinamide (Z) (**2 mois de PMHZ, suivi par 2 mois de PMH**) pourrait représenter une alternative au traitement standard de 6 mois dans certaines populations, notamment des immunocompétents.

NEW

Que faire en cas d'interruption de traitement?

SPF

En cas d'interruption de traitement de **plus de 2 semaines pendant les 2 premiers mois de traitement** (phase de quadrithérapie) ou en cas d'interruption de **plus de 2 mois entre M2 et M6** (phase de bithérapie), il est recommandé de reprendre le traitement à zéro. (Avis d'experts)

Supplémentation vitamine B6

Il est recommandé de prescrire de la pyridoxine (vitamine B6) à toutes les personnes recevant de l'isoniazide et présentant un risque de neuropathie (femmes enceintes, les nourrissons allaités, personnes vivant avec VIH, diabète, malnutrition, insuffisance rénale chronique, personnes très âgées, alcool).

La dose quotidienne est de **10 mg/jour**.

Si pyridoxine > 50-100 mg/j prolongé : risque de neuropathie secondaire

Prise en charge dans le cadre de ALD29

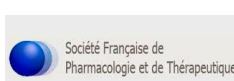
Becozyme (10mg/cp)

Becilan (250mg/cp)

Princi B (25 mg/cp)



Conclusion



- **2 'BK crachats' si possible le même jour, le premier pouvant être réalisé le matin à jeun ou pas.**
- **Test d'amplification génique : à demander systématiquement en cas d'examen direct positif.**
- **Pas de test d'amplification génique si faible suspicion de TB (VPP faible et risque de faux +).**
- En l'absence d'expectorations spontanées, privilégier la fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique (préférable au LBA) suivie d'un BK crachat post fibroscopie, idéal^t en salle d'endoscopie.
- **Rechercher systématiquement une infection VIH et un diabète.**
- **Masque FFP2 soignant et patient**
- **Début du traitement à l'hôpital. Isolement au moins 14 jours (sauf exception)**
- **Traitement de 6 mois** (avec possibilité d'arrêt EMB si souche sensible à la rifampicine)
 - Pouvant être prolongé à **9 mois** si tuberculose extensive ou culture toujours positif à M2
 - Pouvant être réduit à **4 mois** chez les enfants avec tuberculose limitée non bacillifère sans caverne
 - Pouvant être réduite à 4 mois chez l'adulte, si la rifapentine était disponible en France dans certains cas