

TUBERCULOSES NEUROMENINGEES FRANCO-ALGERIENNES



Les journées d'échange entre les 2 rives
Solimed / Association de Formation Médicale continue
8 mars 2012

*Dr Loïc Epelboin adapté d'une présentation du Dr Clélia Delanoë
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière
Université Pierre et Marie Curie, Paris 6, France*

Monsieur T. 40 ans

- Pris en charge pour convulsion et agitation fébrile
- Mode de vie
 - Algérien de Mascara, marié, 3 enfants
 - Commercial, nombreux voyages entre l'Algérie et la France
 - Pas de tabac ni alcool
 - Hypertriglycémie

Histoire de la maladie

- 6 au 10 décembre 2011: apparition de céphalées, vomissements et vertige
- 11 décembre:
 - crise tonico-clonique fébrile
 - Hospitalisation en réanimation à Mascara
 - Bilan standard normal, sérologie VIH (-)
 - PL: 230 éléments, 100%lymphocytes, pas de germe au direct, protéinorachie 2.5 g/l, glycorachie 2 mmol/L
 - IRM cérébrale: nombreux hypersignaux de la SB

Prise en charge en réa puis en médecine

- Traitement par cefotaxime 12 g/j IV + ampicilline 12g/j + gentamicine 120 mg/j pendant 15 jours
- Evolution fluctuante: alternance de phases de syndrome confusionnel + agitation intense + aphasie et de moment de calme.
- Retour à domicile le avec corticothérapie per os.

En France

- 9 janvier : prend l'avion pour la France
- Dans l'avion: nouvel épisode d'agitation fébrile
- 10 janvier:
 - amené au urgences de la Pitié-Salpêtrière
 - confusion et agitation fébrile, céphalées
 - PL : identique; EEG: signes d'encéphalite sans comotialité, TDM cérébrale normale

Hypothèses diagnostiques

1. Méningo-encéphalite herpétique
 2. Méningo-encéphalite VZV
 3. Méningite bactérienne
 4. Tuberculose neuro-méningée
 5. Méningo-rhombencéphalite listérienne
- Acyclovir 15 mg/kg x 3/j
 - Transfert en Maladies Infectieuses

En maladies infectieuses

- A l'arrivée, le 11/01 au soir:
 - calme, orienté, fébricule, examen neuro normal sauf signe de Hoffmann à gauche
 - PCR HSV et VZV (-)
 - LCR stérile, hémocultures (-) poursuite de l'ACV.
- 12/01:
 - décision de traiter une tuberculose neuroméningée
 - Méningoencéphalite lymphocytaire, hypoglycorachique, hyperprotéinorachique
 - Argument de fréquence, zone d'endémie
- 13/01 au matin, 7h30:
 - nouvel épisode d'agitation intense fébrile
 - Frappe le médecin (moi!), entre dans la chambre des autres patients
 - Arrache perfusion refuse les traitements per os, ne parle plus Français

En réanimation

- Transfert en réa pour prise sédation et initiation du traitement anti-BK
- Majoration de l'agitation furieuse malgré contention chimique
- 14/01:
 - intubation
 - début du traitement anti BK par quadrithérapie + corticothérapie
- 16/01:
- Auto-extubation mais calme sous neuroleptiques

Suite et fin heureuse (1)

- Retour en salle le 17/01
- Retour rapidement progressif à un état de conscience sous
 - Isoniazide 3 mg/kg/j
 - Rifampicine 10 mg/kg/j
 - Ethambutol 20 mg/kg/j
 - Pyrazinamide 25 mg/kg/j
 - Prednisone 1,3 mg/kg/j
- Retour à domicile le 20/01, entouré par sa famille

Suite et fin heureuse (1)

- Consultation le 10/02/2012:
 - Va parfaitement bien sous traitement
 - Récupération complète sur le plan cognitif
 - TDM TAP: micronodules LSD, dont 1 nodule calcifié
 - BK crachats () au direct et à 15j de culture
 - Quadrithérapie 3 mois + bithérapie 9 mois + décroissance progressive corticoïdes
 - Retour en Algérie

AU TOTAL

- **Méningo-encéphalite lymphocytaire hyperprotéinorachique hypoglycorachique subaiguë d'évolution favorable sous antituberculeux chez un patient Algérien**



Mme G., 64 ans

- Adressée le 05/12 pour pneumopathie de base droite chez une patiente démente grabataire
- ATCD:
 - Démence d'Alzheimer depuis 2006, suivie à Charles Foix
 - Porphyrie aiguë intermittente
- Traitement habituel:
 - Ebixa 20: 1/j
 - Aricept 10: 1/j

MODE DE VIE

- Origine malienne, veuve
- Vit chez son fils
- Dépendante, aide soignante 2h/jour
- Pas d'intoxication alcoolique tabagique

HISTOIRE DE LA MALADIE

- Démence d'Alzheimer diagnostiquée à Charles Foix en 2006 (sur l'IRM, pas de PL)
- Aggravation récente et grabatisation
- AEG majeure depuis 3 semaines
- Fièvre, dyspnée et agressivité depuis 24h
- Aux urgences: pas de sepsis, « foyer de base droite », mise sous Augmentin

PRESENTATION CLINIQUE

- Poids 45 kgs (BMI 17)
- TA 12/6 Fc 98/mn Sat 95% T° 37,5°
- Apyrétique,
- Eupnéique en AA, crépitants bilatéraux
- HMG
- Urines porto
- Mutique, sd méningé, paralysie faciale G

EXAMENS PARACLINIQUES

Hyponatrémie 133mmol/L

Fonction rénale normale, cytolyse 2N, cholestase
2N

Hb 11,2g/dL; plq 124 000G/L

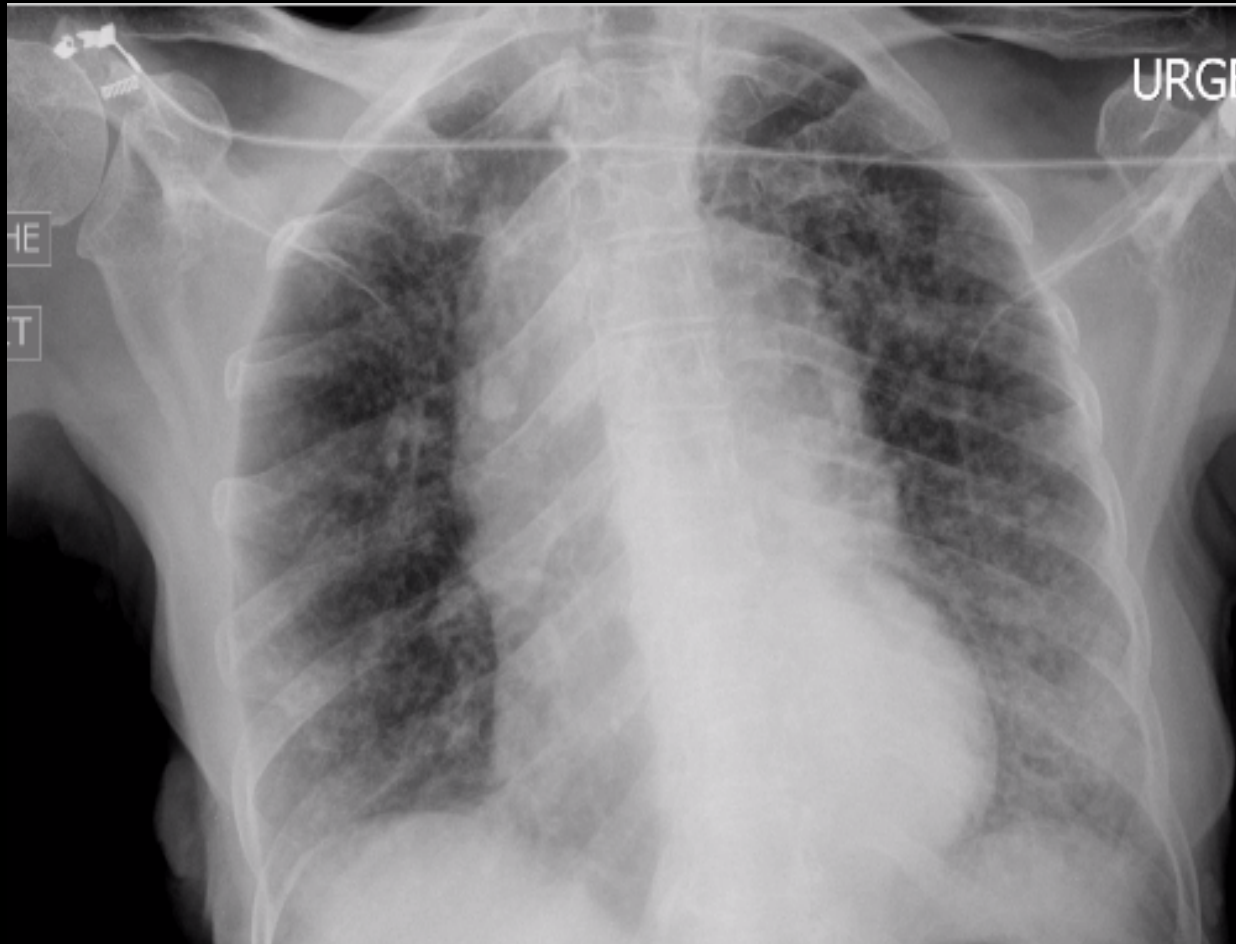
Porphyrinogènes U: non en faveur d'une crise
aiguë

Sérologie VIH (-), VHC (-)

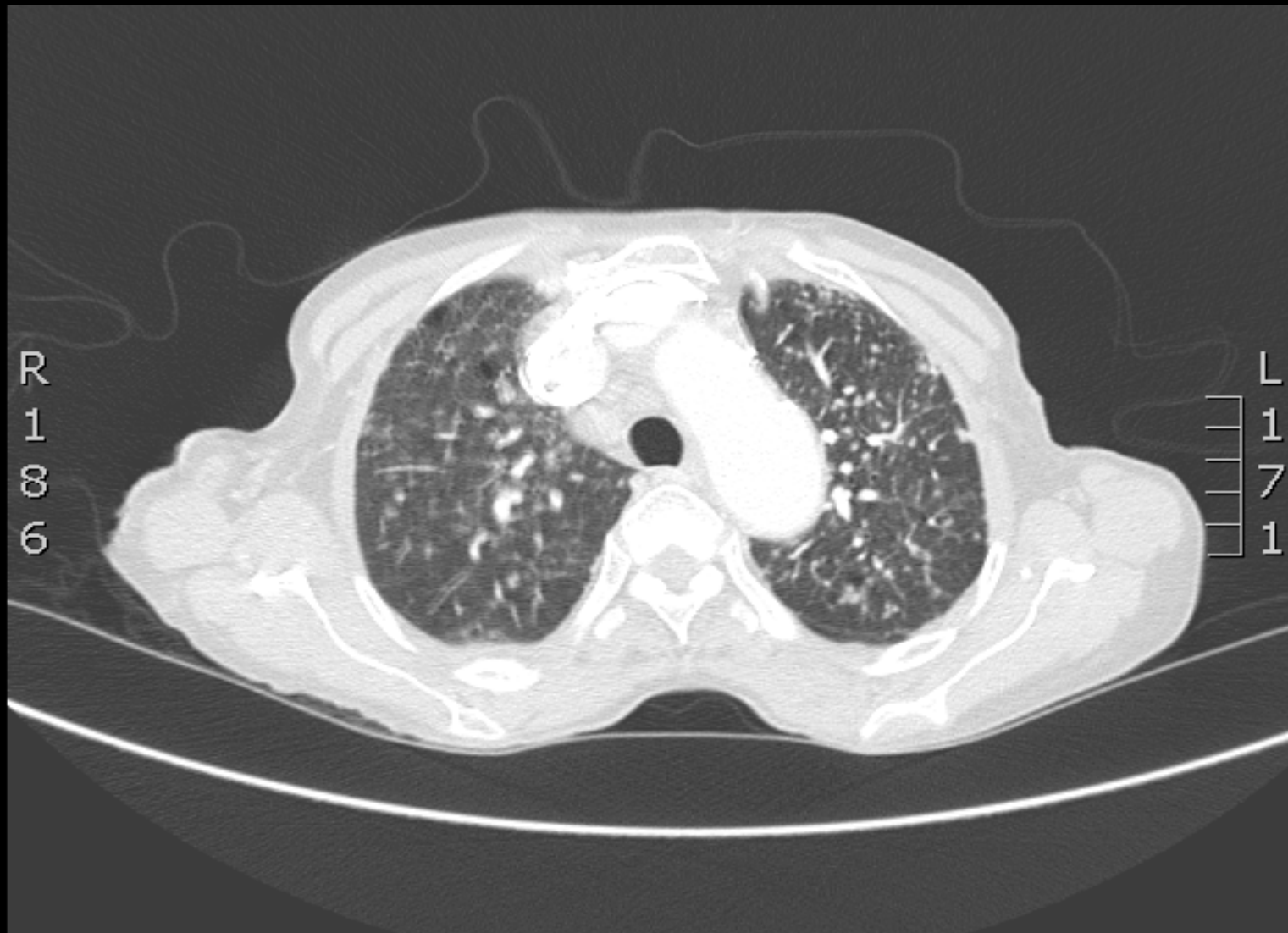
Hépatite B guérie

ECBU stérile, pas de leucocyturie

IMAGERIE



IMAGERIE



EVOLUTION (I)

- BILAN DE TUBERCULOSE:

- IDR 25mm
- 3 BK crachats (-)
- Quantiféron indifférent
- LCR: 320 el, 100% Ly, Prot 6,5g/L, Gly 0,3mmol/L

Pas de BAAR à l'ED, culture (-)

- BOM: moelle réactionnelle, granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, sans nécrose caséuse

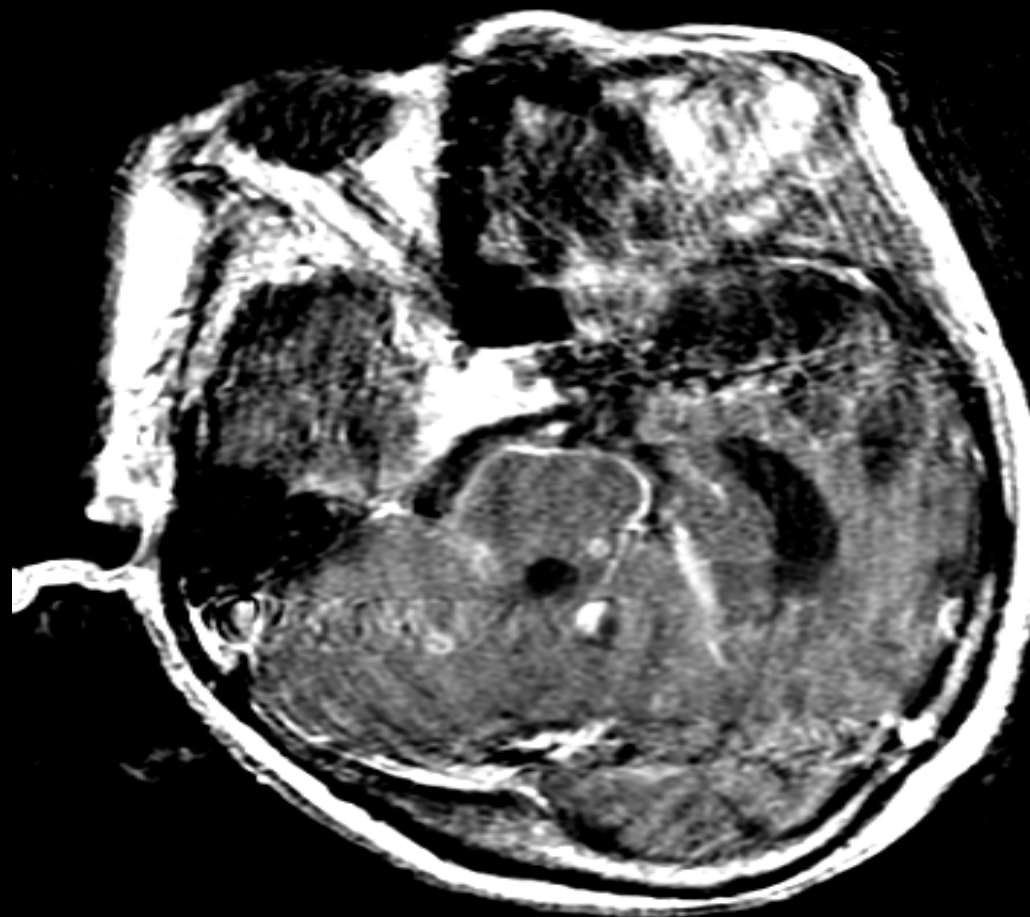
EVOLUTION (II)

- Introduction d'un traitement anti tuberculeux le 13/12 (R+I+E+Moxiflo) (J8)
- Aggravation des troubles de vigilance et apparition d'une paralysie du III extrinsèque et extrinsèque
- IRM cérébrale le 15/12

IRM

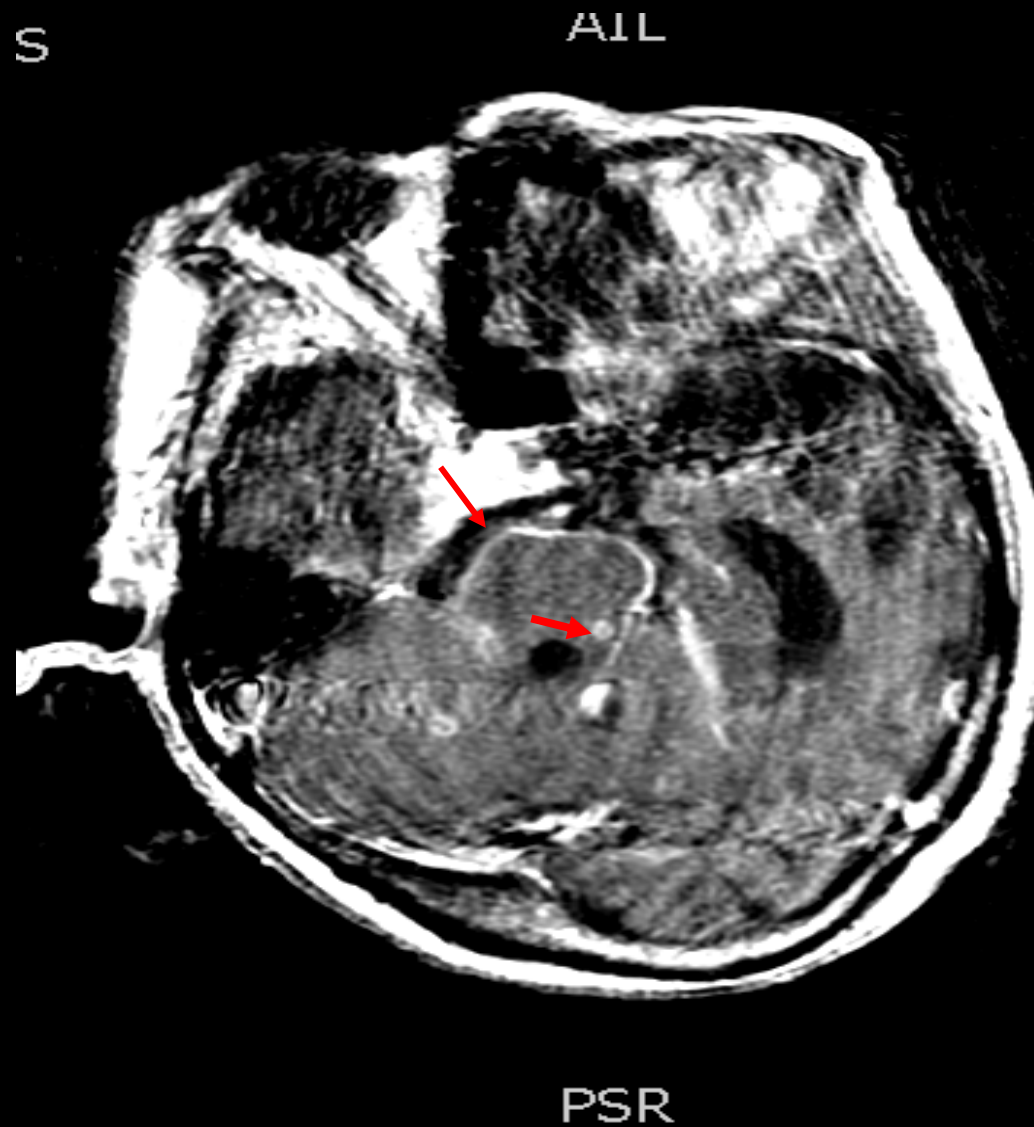
S

AIL



PSR

IRM



IRM

Pr CHIRAS

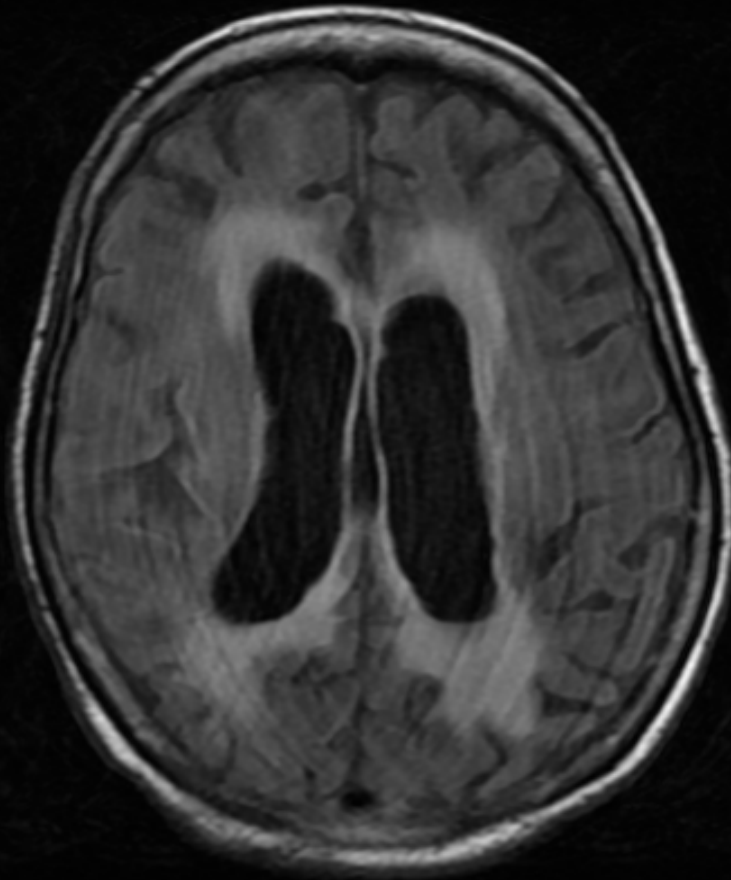
AIR

GA

R
S
P

L
I
A

PSL



EVOLUTION (III)

- Détresse respiratoire le 15/12
- Transfert en réanimation, IOT sur SDRA
- Amélioration respiratoire, extubation le 28/12
- Retour dans le service le 30/12; réaggravation respiratoire et décès dans la soirée

CONCLUSION

- Miliaire tuberculeuse avec atteinte
 - Pulmonaire
 - Neuroméningée
 - Ostéomedullaire
- Devant faire remettre en cause le diagnostic de maladie d'Alzheimer
- Conduisant au décès

Mme M., 83 ans

- Transférée le 23/12 du CH d'Etampes pour spondylodiscite T11-L3 et AEG
- ATCD:
 - HTA
 - Arthrose lombaire, lombalgies chroniques
 - Appendicectomie
- Traitement habituel:
 - Kardegic 75: 1/J
 - Spironolactone: 1/J

MODE DE VIE

- Française, veuve
- 4 enfants
- Ancienne femme de ménage
- N'a jamais voyagé
- Pas d'intoxication alcoolo-tabagique

HISTOIRE DE LA MALADIE

- AEG depuis 6 mois, fièvre depuis 15 jours.
- Reçoit 1 semaine d'Augmentin sans amélioration
- Hospitalisée à Etampes: fébrile, déshydratée, cachectique.
- Radio de thorax « normale »
- Leucocyturie aseptique, pas de sd inflammatoire
- IRM (en ville): ostéolyse du tarse d'allure néoplasique
- TDM TAP: spondylodiscite T11-L3, abcès du psoas avec calcifications

PRESENTATION CLINIQUE

- Poids 40 kgs (BMI 15)
- TA 16/8 Fc 102 Sat 98% T° 37,3°
- Lombalgie aiguë
- Vigilante, cohérente
- Probable déficit moteur du MID
- Pas de sd pyramidal
- Tuméfaction douloureuse base du Ve métatarsien G

EXAMENS PARACLINIQUES

Hyponatrémie 122 mmol/L

Bilan hépatique et fonction rénale normaux

Lymphopénie 510 G/L

Sérologie VIH, VHB, VHC (-), Brucellose (-)

ECBU: $7 \cdot 10^4$ GB, ED et culture (-)

3 BK tubages et 2 BKu (-) à l'ED

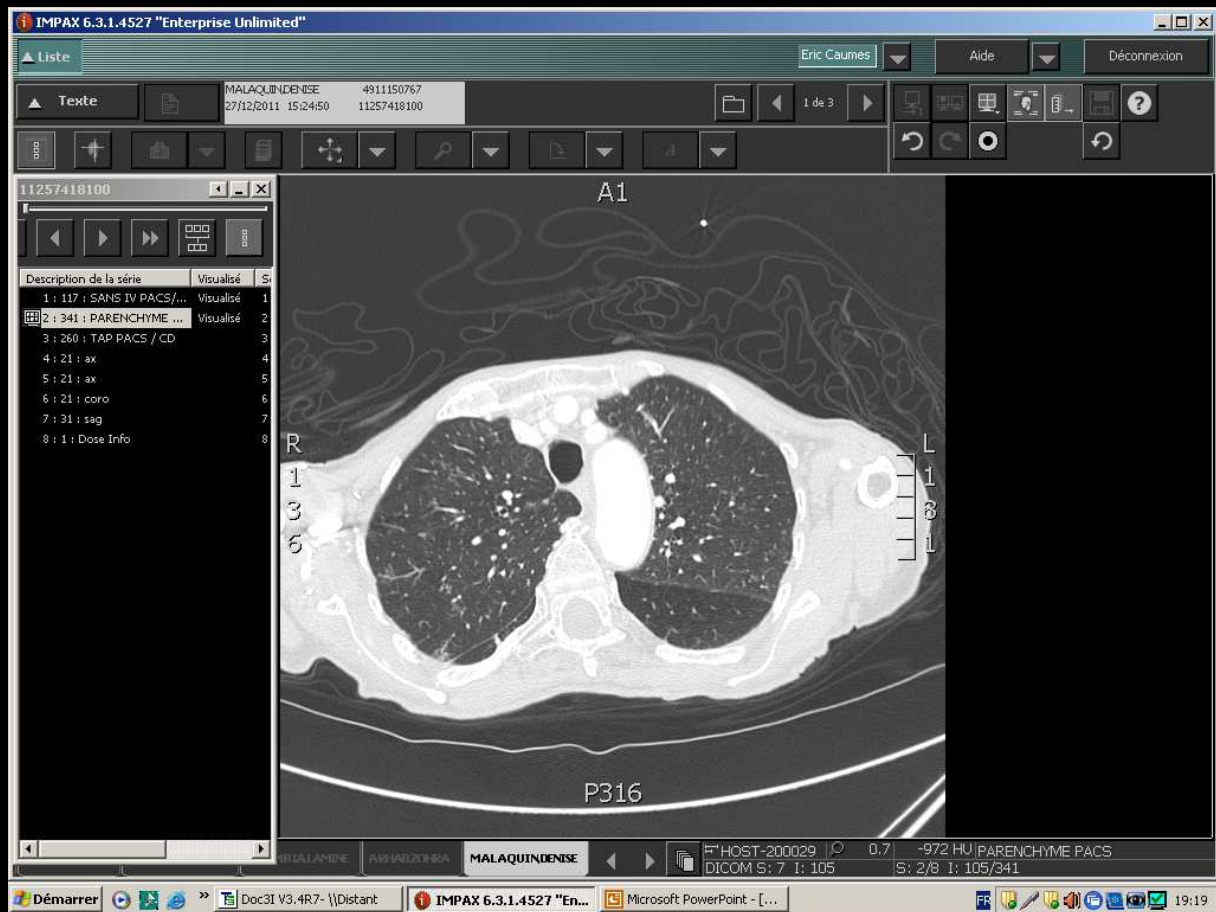
IDR négative, Quantiferon (-)

LBA: 1 à 4 PNN; culture (+) à staph coag neg,
recherche de BAAR (-) à l'ED.

RP



TDM



TC™



TI

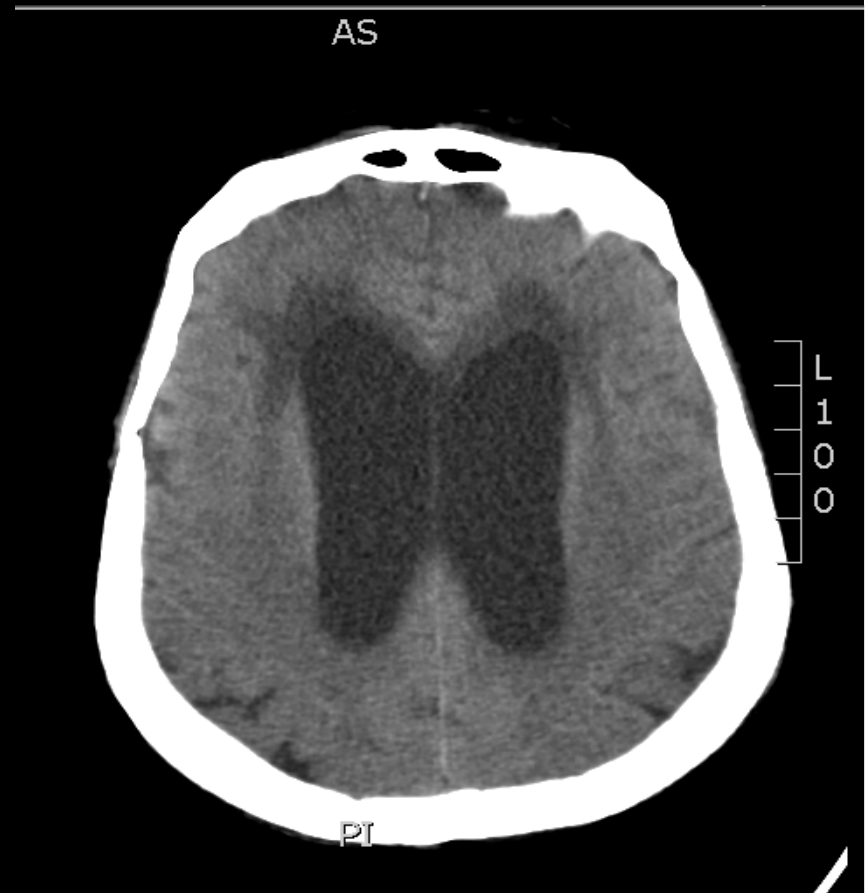
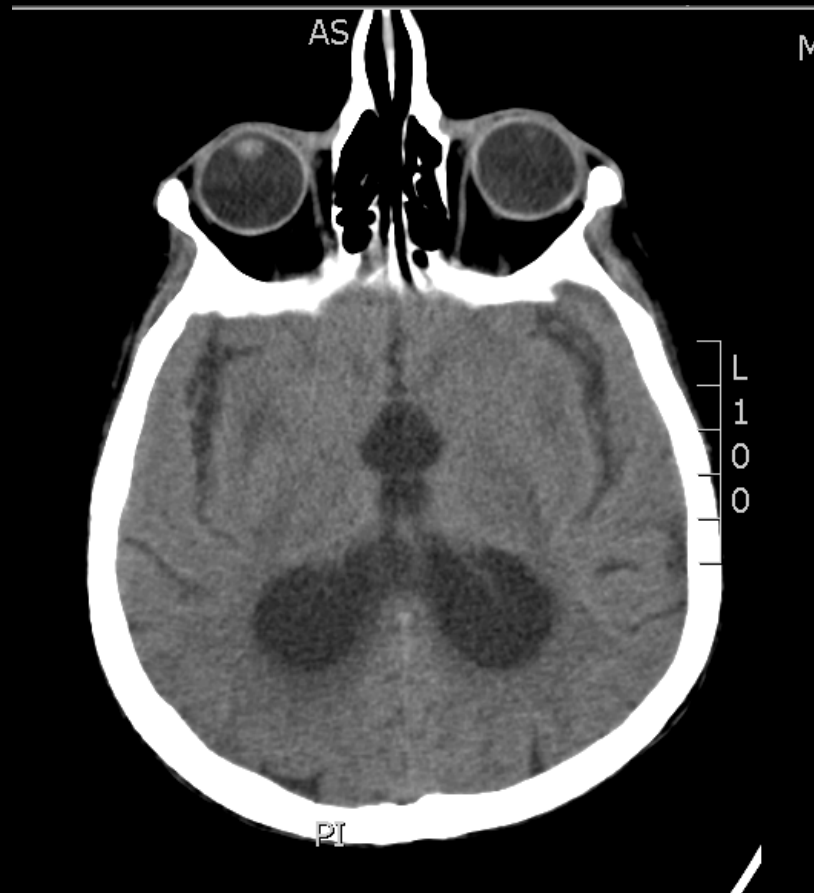


P316

ÉVOLUTION

- Dégradation neurologique rapide
- J4: Troubles de la vigilance, apparition d'un sd méningé
- J7: Introduction d'un traitement anti tuberculeux (quadrithérapie) empirique
- J11: Glasgow 11, TDM cérébrale en urgence

TDM



EVOLUTION (II)

- Transfert en réanimation
- IOT et dérivation ventriculaire externe

LCR: 24 el, 50%Ly/50%PNN, prot 1,1g/L, gly
2,4mmol/L

Bactéριο (-), BAAR (-) à l'ED

- Amélioration transitoire état de conscience
- Retour dans le service le 05/01 (J13)

EVOLUTION (III)

- Majoration des troubles de conscience
- 07/12: détresse respiratoire, Glasgow 7
- Décès le 08/01 (J16)

- Le 09/02:
- 2 prélèvements pulmonaires (+) à *Mycobacterium tuberculosis*

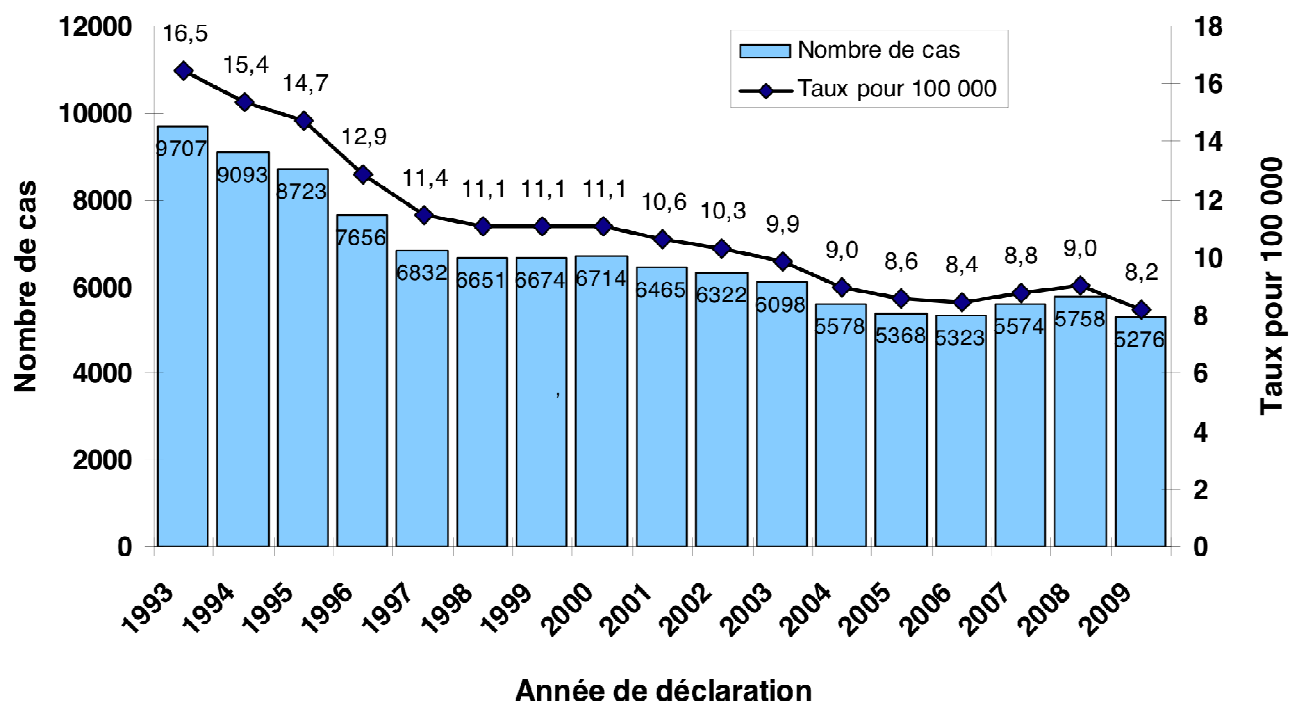
CONCLUSION

- Tuberculose disséminée avec atteinte:
 - Osseuse
 - Pulmonaire
 - Neuroméningée
- Conduisant au décès

TUBERCULOSE NEURO- MENINGEE

INCIDENCE

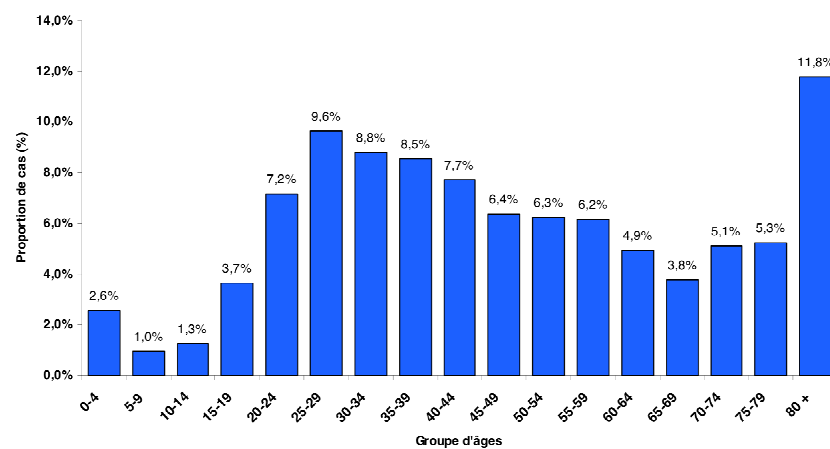
Cas déclarés de tuberculose maladie 1993-2009 (Nombre de cas et taux)



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose, INSEE, Estimations localisées de population

INCIDENCE

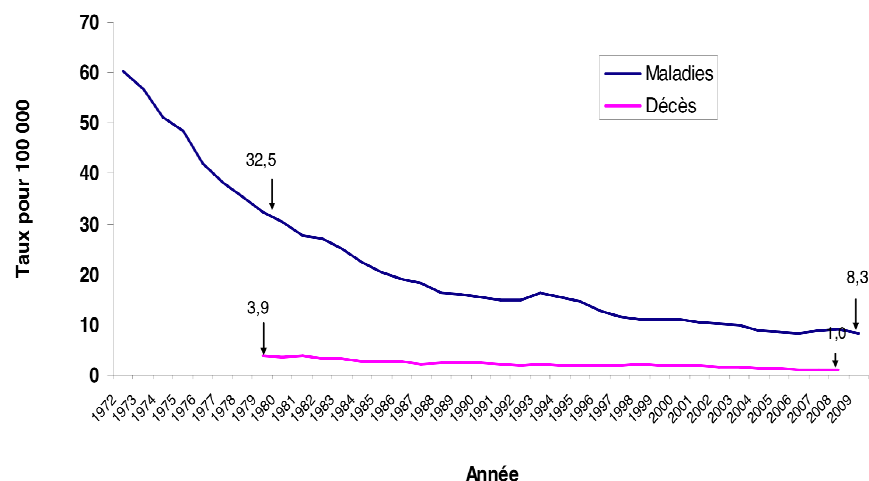
Distribution (%) des cas de tuberculose maladie déclarés par groupe d'âges, France entière, 2009



Source: InVS, déclaration obligatoire de tuberculose

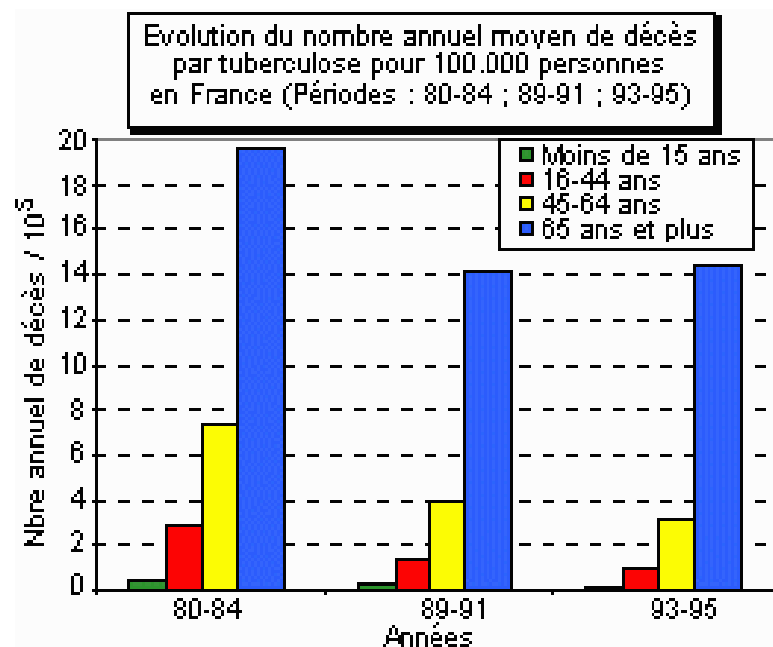
MORTALITE

Morbidité et mortalité* liées à la tuberculose, France métropolitaine, 1972-2009



* Tuberculose en cause principale de décès

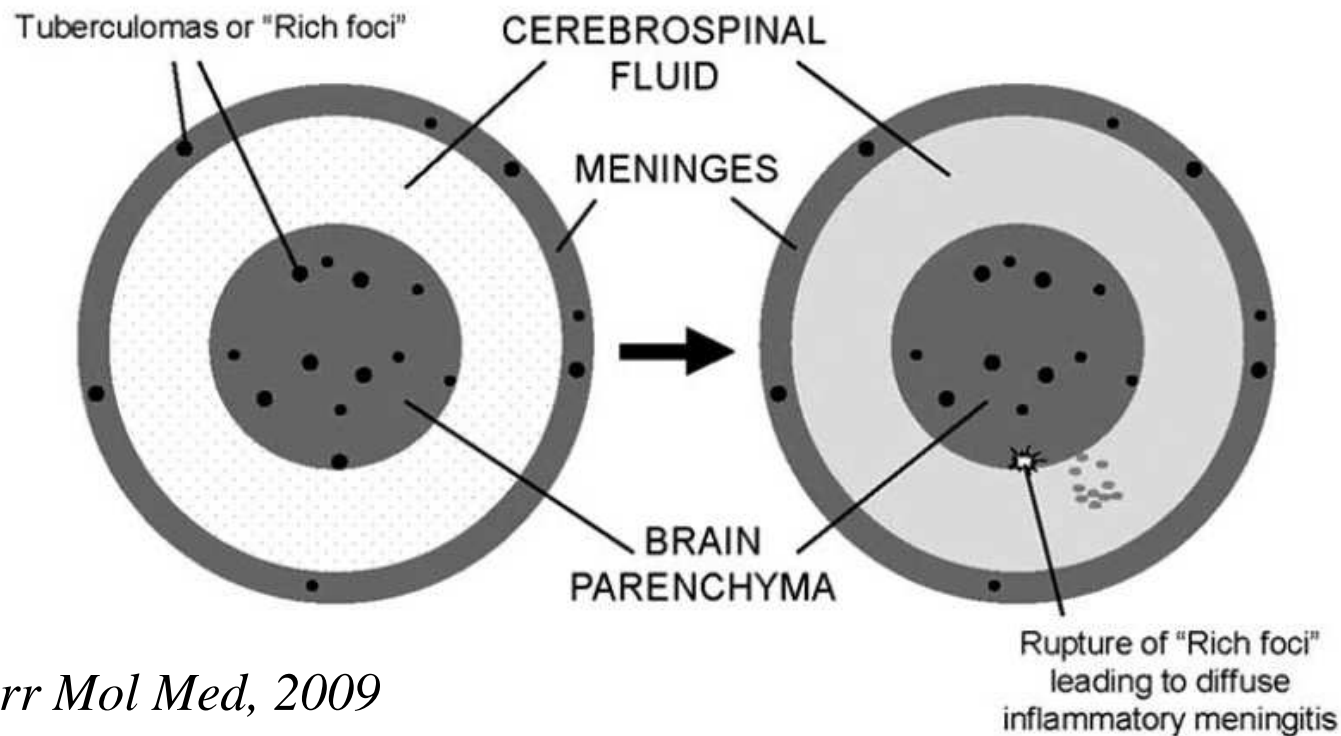
Sources: InVS (déclaration obligatoire), INSERM (CépiDc)



Environ 10% des cas déclarés, stable dans le temps
Prédominance chez les hommes, les > 65 ans

PHYSIOPATHOLOGIE

- « Rich Foci » par dissémination hémato-gène
- Exsudat inflammatoire épais, sous arachnoïdien
- Topographie surtout basilaire, cervelet et sillons sylviens



PHYSIOPATHOLOGIE

3 Mécanismes responsables des lésions neurologiques:

- Obstruction des orifices de résorption du LCR
→ Hydrocéphalie communicante
- Granulomes confluant en tuberculomes
→ Signes de localisation divers, hydrocéphalie non communicante
- Vascularite oblitérante
→ infarctus

GE Thwaites, Lancet Neurol 2005

PRÉSENTATION CLINIQUE

- Age médian: 39 ans (15-88)
- Hommes: 54%
- Durée des symptômes: 15 jrs (2-90)
- Température (médiane): 38° (36,8-41)
- Atteinte extra pulmonaire/méningée: 18,5%

GE Thwaites et al. JID 2005

SIGNES NEUROLOGIQUES

- Fièvre: 60-90%
- Anorexie 60-80%
- Céphalées: 50-80%
- Raideur méningée: 40-80%
- Atteinte d'une paire crânienne: 30-50%
- Confusion: 10-30%
- Hémiparésie: 10-20%
- Photophobie: 5-10%
- Atteinte médullaire: 10%

GE Thwaites et al. Lancet Neurol.

2005

R.Kumar, Postgrad Med J.

1999

PRESENTATION INHABITUELLE

- Troubles du comportement: jusqu'à 40%
- Convulsions: 15%
- Troubles de la marche: 13%
- Mouvements anormaux: 3%

GE Thwaites et al. Lancet Neurol.

2005

Sültas et al., Infection 2003

Yasar

et al., Int J Tuberc Lung dis, 2010

FORMES CLINIQUES ATYPIQUES

- H de 59 ans, dysarthrie, et troubles mnésiques depuis 6 mois

Sugita T et al., Rinsho Shinkeigaku 2011

- H de 55 ans, somnolence et troubles du comportement révélant un infarctus thalamique bilatéral

Shikama Y et al., Kekkaku 2004

- Syndrome de Kluver-Bucy chez un enfant

S.Jha et al. Neurol India 2004

- Une psychose paranoïaque régressant sous traitement et une méningite aiguë avec hémianopsie

Daif A et al. Clin Neurol Neurosurg 1992

PARACLINIQUE

LCR:

- Cellularité: 120 el/mm³ (1-3990)
- Lymphocytes: 92% (4-100)
- Protéïnorachie: 1,5g (1,2-14)
- Glucose LCR/SG: 0,29 (0,04-0,96)
- ED ou Culture (+): 29,6%

RADIO DE THORAX:

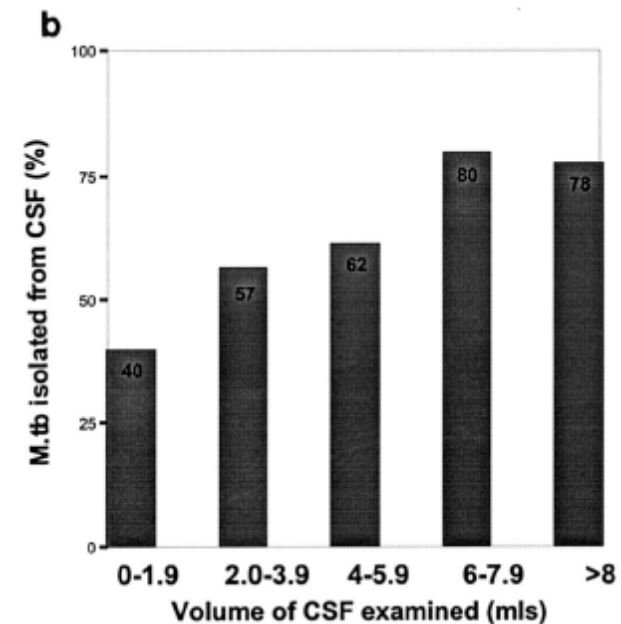
- Miliaire: 28,7%
- Autre présentation: 37,5%

GE Thwaites et al. JID 2005

BACTERIOLOGIE

- Manque de sensibilité
- Documentation selon les études: 20-80%
- Facteurs de performance:

Factor	Odds ratio	95% confidence interval	P
Duration of symptoms (days)	1.05	1.00-1.10	0.050
Volume of CSF (ml)	1.36	1.06-1.75	0.017
CSF neutrophils (% of white cell count)	1.03	1.01-1.05	0.008
CSF lactate (mmol/liter)	1.42	1.16-1.73	0.001
CSF/blood glucose ratio	0.03	0.02-0.62	0.023



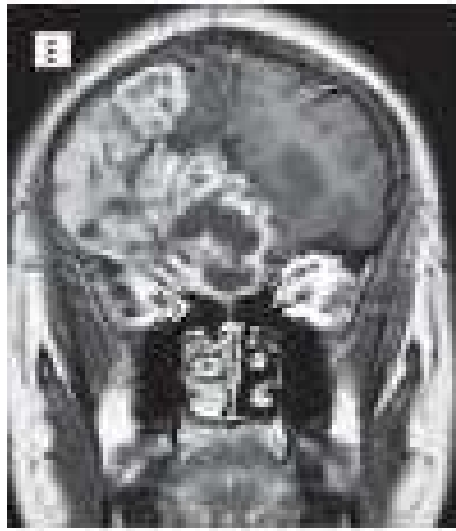
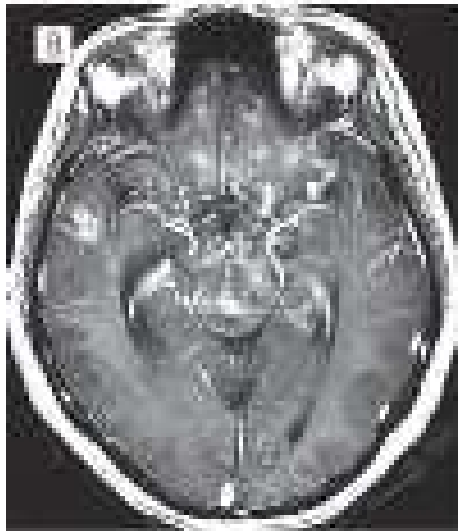
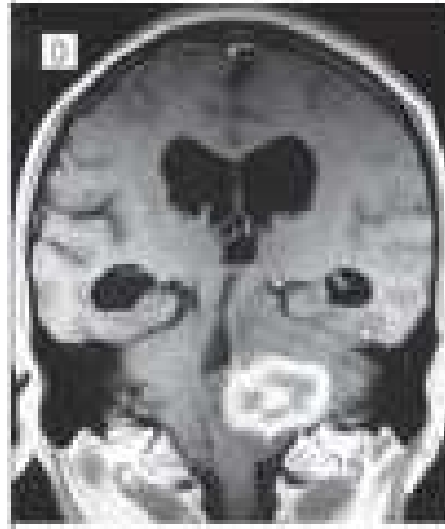
GE Thwaites, J Clin Microbiol, 2004

IMAGERIE

Cranial CT or MRI ($n = 134$)

Tubercles	49 (36.6)
Basal meningitis	36 (26.9)
Leptomeningeal involvement	34 (25.4)
Hydrocephalus	28 (20.9)
Oedema	16 (11.9)
Ischaemia/infarct	12 (8.9)
Abscess	5 (3.7)
Arachnoiditis	3 (2.2)
Normal	30 (22.4)

IMAGERIE



Cardenas, Arch Neurol, 2011

MORBI-MORTALITÉ

Au Vietnam:

- 545 patients avec TBM, suivi 9 mois
- **Mortalité: 32%** (DXM) à **41%** (placebo)
- **Séquelles sévères: 12%** (DXM) **8%** (placebo)

GE Thwaites et al., NEJM

2004

En France:

- 49 cas déclarés en 1995, 17 décès (34%), 25% séquelles

INSERM

FACTEURS ASSOCIÉS AU DÉCÈS

Table 2. Clinical parameters at the start of treatment independently associated with death in patients with tuberculous meningitis.

Patient group, variable	OR (95% CI)	P
All patients (n = 528)		
HIV infection	4.24 (2.31–7.81)	<.001
Extrapulmonary/meningeal tuberculosis	2.20 (1.22–3.97)	.009
Glasgow coma score	0.81 (0.74–0.89)	<.001
CSF leukocyte count	0.998 (0.996–0.999)	.001
HIV-uninfected patients (n = 432)		
Extrapulmonary/meningeal tuberculosis	2.69 (1.48–4.90)	.001
CSF:blood glucose ratio	0.048 (0.007–0.315)	.002
Glasgow coma score	0.77 (0.70–0.83)	<.001
CSF leukocyte count	0.999 (0.997–1.00)	.031
HIV-infected patients (n = 96)		
British Medical Research Council disease severity grade III [13]	14.3 (2.13–95.9)	.006
Hematocrit level	0.83 (0.73–0.94)	.005

NOTE. CI, confidence interval; CSF, cerebrospinal fluid; OR, odds ratio.

Mortalité: VIH (+)= 64% VIH(-)= 28%

GE Thwaites et al. JID 2005

PRONOSTIC: Asie

Ref	Pays	N	Facteurs pronostiques
Lau KK Int J Tuberc Lung Dis 2005	Chine (HK)	160	Age Cellularité LCR basse Conscience initiale
Katrak J Neurol Sci 2000	Inde	53	VIH+
Thwaites JID 2005	Vietnam	180	MDR
Hsu J Microbiol Immunol Infect 2010	Taiwan	108	Age Hydrocéphalie

PRONOSTIC: Europe

Ref	Pays	N	Facteurs pronostiques
Hosoglu Int J Tuberc Lung Dis 2002	Turquie	433	Convulsions Coma Retard/arrêt du ttt
Bidstrup Scand J Infect Dis 2002	Danemark	20	Etat neuro à l'admission Progression clinique rapide
Yasar Int J Tuberc Lung Dis 2010	Turquie	160	Age Troubles de conscience Comorbidités Leucocytose
Verdon CID 1996	France	48	Retard ttt > 2j Coma SAPS>11

PREDICTORS OF MORTALITY IN TBM, A MULTIVARIATE ANALYSIS OF 160 CASES

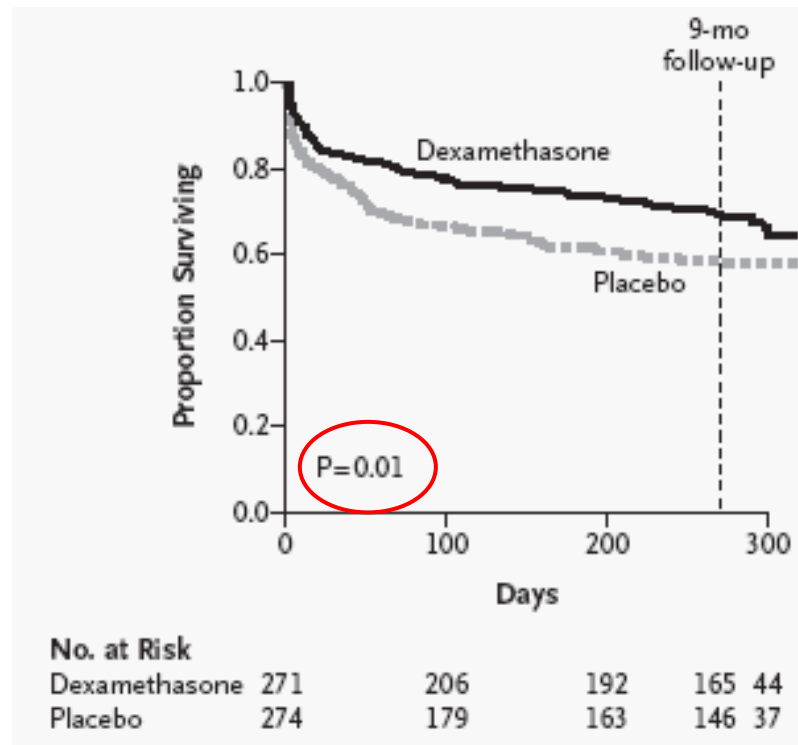
K.K. YASAR, INT J TUBERC LUNG DIS 2010

- Etude retrospective, CH d'Istanbul
- 160 patients (14-78 ans) atteints de TBM suivis 11 ans.
- 80% stade II et III à l'entrée
- 40% de cultures positives

- 17% de mortalité globale
- 10% de mortalité durant l'hospitalisation
- 4% de séquelles neurologiques lourdes

FACTEURS PROTECTEURS

- Corticothérapie:



Thwaites et al. NEJM 2004

- Stade I ou II, classification BMRC

Yasar, Int J Tuberc Lung Dis 2010

OCCASIONS RATÉES

- 1900 autopsies dans un département de gériatrie:
60 tuberculoses dont **37 non diagnostiquées**,
MacGee, Z Gerontol, 1989
- Démence sévère et douleur lombaire chez un H de 52 ans: diagnostic de tuberculose **autopsique**,
• *J Int Neuropsychol Soc, 1996*

CONCLUSION

- Affection grave
 - Clinique polymorphe
 - Moyens diagnostiques limités
 - Retard diagnostique fréquent
-
- Faisceau d'arguments
 - Traitement souvent empirique mais urgent

CORTICOTHERAPIE

	Girgis et al ²⁹	Schoeman et al ³⁰	Thwaites et al ³¹	Thwaites et al ³²
Age of patients	60% <14 years (median 8 years)	<14 years	>14 years	
MRC Grade	All grades	Grade II and III	Grade I	Grade II and III
Drug	Dexamethasone	Prednisolone	Dexamethasone	Dexamethasone
Week 1	12 mg/kg/day im (8 mg/kg/day if <25 kg)	4 mg/kg/day [*]	0.3 mg/kg/day iv	0.4 mg/kg/day iv
Week 2	12 mg/kg/day im (8 mg/kg/day if <25 kg)	4 mg/kg/day	0.2 mg/kg/day iv	0.3 mg/kg/day iv
Week 3	12 mg/kg/day im (8 mg/kg/day if <25 kg)	4 mg/kg/day	0.1 mg/kg/day oral	0.2 mg/kg/day iv
Week 4	Reducing over 3 weeks to stop [†]	4 mg/kg/day	3 mg total/day oral	0.1 mg/kg/day iv
Week 5		Reducing dose to stop [‡]	Reducing by 1 mg each week	4 mg total/day oral
Week 6				Reducing by 1 mg each week

*Route of administration not published; †dexamethasone tapered to stop over 3 weeks: exact regimen not published; ‡prednisolone tapered to stop over unspecified time: regimen not published. Im=Into muscle; Iv=Into vein.

Table 3: Corticosteroid regimens associated with substantial improvements in survival in controlled trials

Thwaites GE et al. Lancet Neurol 2005

Score BMDC

Panel 3: The modified British Medical Research Council clinical criteria for TM severity grades²⁴

Grade I

Alert and orientated without focal neurological deficit

Grade II

Glasgow coma score* 14–10 with or without focal neurological deficit or Glasgow coma score 15 with focal neurological deficit

Grade III

Glasgow coma score less than 10 with or without focal neurological deficit