

# COMMENT J'EXPLORE ...

## certains cas difficiles de méningite tuberculeuse

R. LEMAIRE (1), S. AL AZBA (1), D. BRUMIOUL (2), J.P. MISSON (3)

**RÉSUMÉ :** La mise au point d'une atteinte méningée par le BK reste encore très difficile et soumise à beaucoup de variables. Nous rapportons deux situations cliniques où l'élaboration du diagnostic s'est avérée difficile. La clinique de la méningite tuberculeuse peut prendre toutes les apparences. L'intradermo-réaction BK, quant à elle, est fréquemment négative. Les cultures BK, seul moyen diagnostique formel, dépendent de la quantité de liquide céphalo-rachidien prélevée et de l'importance de la dissémination du BK. A l'heure actuelle, il est toujours difficile de poser le diagnostic de méningite tuberculeuse alors que cette maladie peut avoir de redoutables conséquences.

### INTRODUCTION

La prévalence de la tuberculose reste encore élevée dans les pays développés et cette maladie présente toujours une morbidité et une mortalité importantes (1,3 millions de cas et 450.000 décès chaque année selon l'OMS). Ceci découle de l'apparition de résistances aux agents thérapeutiques, de l'inadéquation de certains programmes de contrôles ainsi que de l'importance des infections tuberculeuses chez les porteurs du HIV. La tendance actuelle à la diminution des lésions pulmonaires symptomatiques (38 %) au bénéfice des lésions extrapulmonaires (62 %) est aussi un élément interpellant (2). Ceci rend le diagnostic moins évident et augmente donc le risque de complications notamment neurologiques. En outre, la mise au point d'une atteinte méningée par le BK reste soumise à beaucoup de variables techniques et cliniques. La présentation initiale est souvent aspécifique et peut occasionner un retard de prise en charge diagnostique et thérapeutique. Ceci est d'autant plus interpellant si on prend en considération le fait que la mortalité de la méningite tuberculeuse serait de 15 à 32 % (1).

Nous rapportons l'histoire de deux patients récemment admis dans le service de pédiatrie-neuropédiatrie chez qui, toutes autres causes étant éliminées, nous avons retenu le diagnostic de méningite tuberculeuse. Sur la base des ces deux cas seront discutés les éléments essentiels du diagnostic et du traitement.

*Cas 1 :* L. âgée de 16 ans se présente en urgence pour raideur de nuque, céphalées et vomissements. Le bilan réalisé permettait de suspecter une atteinte méningée de type viral. La patiente fut donc gardée en observation. Des

**DIAGNOSTIC PROBLEMS RELATED TO TUBERCULOUS MENINGITIS**  
**SUMMARY :** To formally document the presence of the bacillus of Koch in meninges still remains difficult and depends on many variables. We report two cases where the diagnosis proved difficult. The presentation of tuberculous meningitis can take several aspects. Mantoux reaction is frequently negative. The BK cultures, which demonstrate the diagnosis, depend on the volume of CSF and on the importance of BK dissemination.

It, unfortunately, remains difficult to make the diagnosis of tuberculous meningitis even though this pathology can have extremely deleterious consequences.

**KEYWORDS :** Tuberculosis - Tuberculous meningitis - Pediatrics

troubles importants du comportement (obnubilation, hallucinations, jargonphasie, ...) accompagnés d'un état subfébrile pendant 48 heures ont fait évoquer un diagnostic d'encéphalite herpétique et fait poser l'indication d'un traitement par Acyclovir\* et ac. valproïque. Le ct Scan cérébral et l'EEG étaient normaux. Dans les 48 heures qui suivirent son admission, elle présenta une dégradation de son examen clinique avec apparition d'un globe vésical et d'un état grabataire. Elle fut transférée dans ce contexte pour suspicion d'encéphalite.

A l'admission, elle est incapable de marcher et de tenir debout ou assise. Elle présente une raideur de nuque franche, un déficit de force et une hyporéflexie des membres inférieurs. Elle est apyrétique.

L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) montre une leucocytose : 190 GB/mm<sup>3</sup> dont lymphoc. 60 %, une hyperprotéinorachie (180 mg/dl), et une hypoglycorachie à 47 mg/d.\* Une maladie de Lyme est suspectée et la patiente placée sous ceftriaxone en plus de son traitement initial. Ces deux traitements seront arrêtés après 12 jours, les investigations bactériologiques initiales (sérologies et PCR p66 & ospa sur urines et LCR pour Borrélia; PCR herpès) étant négatives. En outre, le contrôle du liquide céphalo-rachidien ne montre aucune amélioration (300 GB/mm<sup>3</sup>, 64.5 % lymphoc., protéinorachie 200 mg/dl, glycorachie 46 mg/dl).

Un second bilan bactériologique extensif est alors réalisé (sérologies EBV, CMV, toxoplasmose, mycoplasme, oreillons, rubéole, varicelle, leptospirose, entérovirus, coxsakies, hépatites A-B, HIV, rickettsie, syphilis; recherche de l'Ag cryptocoque). Il se révélera également normal de même que le bilan immunitaire, le typage lymphocytaire sur le liquide céphalorachidien et les dosages des marqueurs tumoraux (bêta HCG, alpha foetoprotéine).

(1) Aspirant-spécialiste, (2) Chef de Clinique associé, Université de Liège, Service de Pédiatrie, CHR Citadelle, (3) Professeur, Université de Liège, Service de Neuropédiatrie, CHR Citadelle.

Sur le plan clinique aucune amélioration n'est par ailleurs notée, L. est toujours incapable de marcher, les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs restent très faibles et s'accompagnent d'un signe de Babinski à droite. La miction spontanée est impossible. L. présente également un spasme de l'accommodation-convergence oculaire et garde une raideur de nuque toujours franche accompagnée de céphalées intermittentes.

Face à cet état infectieux d'origine indéterminée, l'absence d'amélioration clinique et biologique - sanguin et LCR-, une recherche de BK est réalisée (tubages gastriques, culture LCR et urines). La patiente est placée sous quadruple association anti-BK (isoniazide, rifampicine, ethambutole, pyrazinamide) et vit. B6. Le bilan d'extension BK n'a mis en évidence aucune cavité ou lésion à caractère de miliaire. Les intradermo-réactions BK (2 UI ppd, puis 10 UI ppd) étaient négatives, et ce y compris dans la famille de la patiente. Le bilan neurophysiologique (EEG, vitesses de conduction sensitives et motrices, EMG, PE somesthésiques) est normal. L'IRM complète du SNC a montré une arachnoïdite sévère de tout le fourreau médullaire (fig. 1).

Sous traitement anti-BK, nous avons constaté une amélioration clinique lente mais progressive. Après trois semaines de traitement, la patiente a pu recouvrer une continence urinaire normale. Bien que les différentes cultures BK et que la PCR BK sur LCR soient négatives, cela a justifié la poursuite du traitement anti-BK. Parallèlement l'étude du LCR a montré une régression de la leucorachie : 115 GB/mm<sup>3</sup> (69 % lymphoc.) et de la protéinorachie 93 mg/dl après ces trois semaines de traitement.

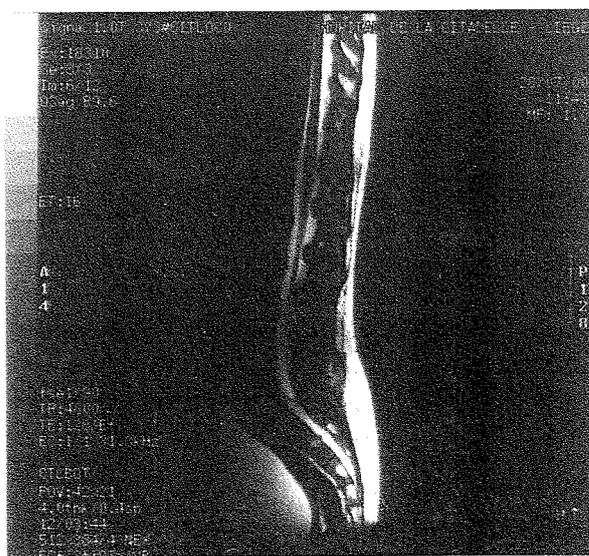


Fig. 1. RMN mettant en évidence une arachnoïdite de tout le fourreau médullaire.

A sa sortie de l'hôpital, la patiente gardait toujours une légère hyporéflexie des membres inférieurs. Son comportement était normalisé. Le LCR ne contenait plus que 16.8 GB/mm<sup>3</sup> avec une chimie normalisée après deux mois de traitement.

*Cas 2* : A. est un garçon de 10 ans sans antécédent héréditaire, ni personnel. Il se présente pour des pics fébriles (38,5-39,5°C) récurrents accompagnés d'asthénie, toux, vomissements et céphalées. Le premier bilan bactériologique, comportant diverses sérologies et cultures, est normal. Seul l'examen du LCR est anormal; leucorachie : 180 GB/mm<sup>3</sup> dont 51 % lymphocytes, protéinorachie : 41 mg/dl, glycorachie : 44 mg/dl. Le patient est placé sous céfotaxime (15 jours) et Acyclovir\* (5 jours). Quinze jours après l'admission, le contrôle du LCR montre une nette aggravation; leucorachie : 245 GB/mm<sup>3</sup> (28 % lymphocytes), protéinorachie : 70 mg/dl, glycorachie : 43 mg/dl. D'un point de vue clinique, le patient est toujours fébrile sans développer d'autres foyers cliniques.

Les recherches par PCR sur LCR de *Borrélia* et BK se sont révélées négatives de même que la culture BK sur LCR. Il en a été de même pour les intradermo-réactions BK et autres mycobactéries. Le bilan d'extension (Rx thorax, RMN cérébrale) s'est révélé normal. Seul l'EEG présentait des signes de souffrance diffuse avec un ralentissement (fig. 2). Le patient fut placé sous triple association anti-BK (isoniazide, rifampicine et pyrazinamide) dans l'hypothèse d'une méningite tuberculeuse.

Après deux mois de traitement, le contrôle de LCR montrait une certaine amélioration; leucorachie : 48 GB/mm<sup>3</sup> (75 % lymphocytes), protéinorachie : 37 mg/dl, glycorachie : 45 mg/dl. L'antibiothérapie fut par la suite intensifiée en y ajoutant de l'ethambutol (quadrithérapie) à huit mois de traitement en raison d'une absence de normalisation du LCR. Le traitement a été maintenu pendant 18 mois à l'issue duquel l'examen de LCR s'est révélé normal.

## DISCUSSION

Les deux cas rapportés illustrent les difficultés qui peuvent être rencontrées dans la mise au point d'une infection cérébro-méningée lymphocytaire chez l'enfant. En l'absence de signes généraux et de foyers tuberculeux patents (pulmonaires, digestifs, urinaires) la démarche a été basée sur un processus d'exclusion systématique des diagnostics différentiels possibles. A l'issue de cette procédure le diagnostic retenu a été celui d'une méningite tuberculeuse. D'une manière empirique, l'amélioration constatée

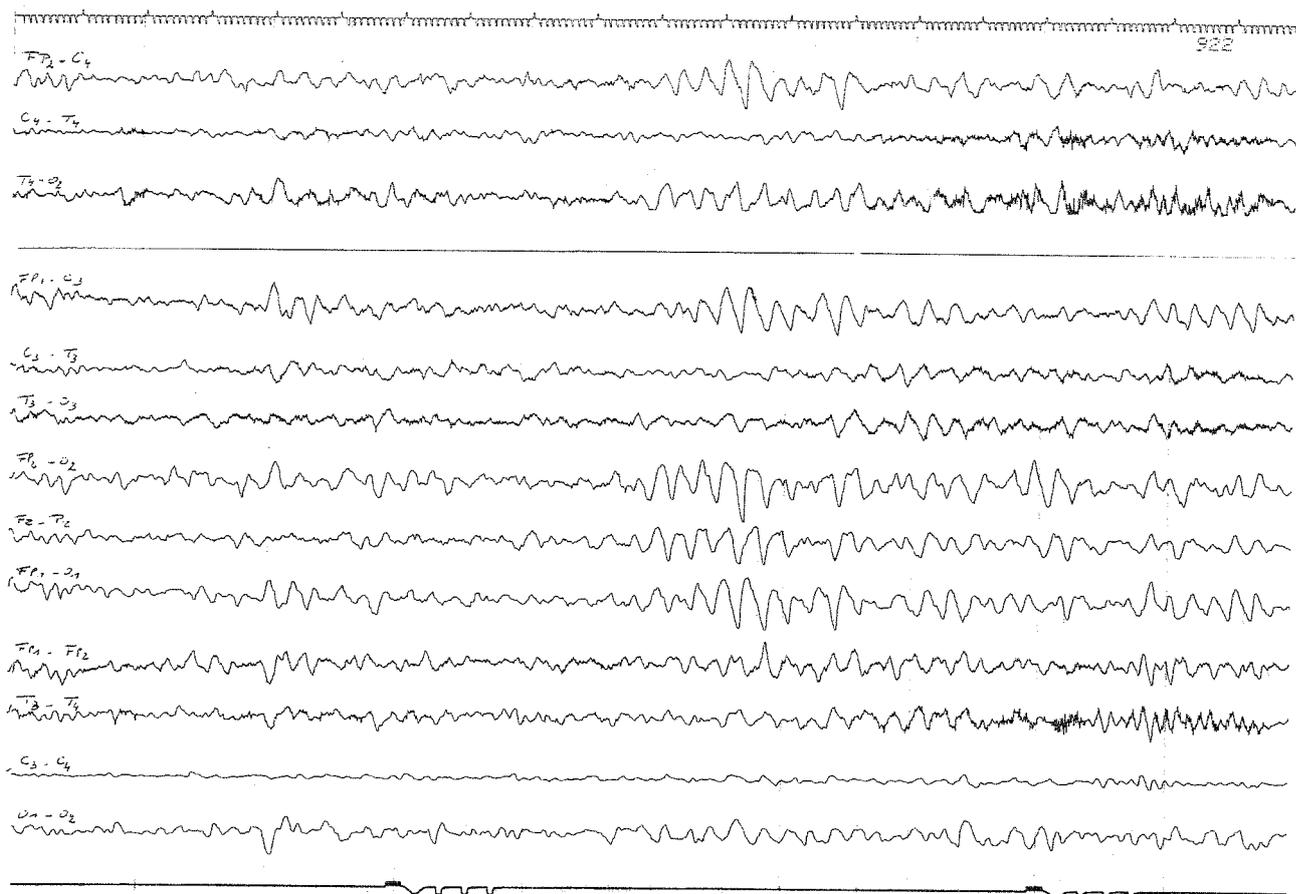


Fig. 2. EEG mettant en évidence des signes de souffrance cérébrale diffuse avec un net ralentissement.

sous traitement pourrait constituer une preuve en faveur de ce diagnostic. Ces deux cas sont l'occasion de revoir et discuter les modes de présentation et d'évaluation d'une telle pathologie.

#### PHYSIOPATHOLOGIE

Classiquement, la méningite tuberculeuse résulte de la formation de lésions caséeuses métastatiques dans le cortex cérébral ou les méninges se produisant lors de la dissémination lymphohématogène à partir d'une infection primaire. Ces lésions augmentent en taille, se rompent et déchargent un petit nombre de bacilles dans les espaces sous-arachnoïdiens. Il se forme un exsudat qui infiltre les espaces cortico-méningés, surtout périvasculaires, entraînant une inflammation (vasculite), une obstruction vasculaire pouvant entraîner un infarctus du cortex. L'exsudat peut aussi entraver la circulation du LCR au niveau des citernes de la base et, par conséquent, évoluer vers la constitution d'une hydrocéphalie.

#### EPIDÉMIOLOGIE

Le rapport M/F est de 1/1 et la tranche d'âge s'étend de 3 mois à 15 ans avec une moyenne d'âge de 2 à 3 ans. Dans la plupart des études

rétrospectives, un facteur prédisposant est mis en évidence tel que malnutrition, histoire familiale de BK (66 %), immunodépression (surtout HIV) ou maladie virale (varicelle, rougeole, ...). La plupart des auteurs considèrent que 75 % des individus ont été infectés au moins 12 mois avant le début de la symptomatologie. La progression de la maladie est d'autant plus rapide que le patient est jeune. Généralement, la méningite à BK ne se manifeste que plusieurs années après l'infection primaire mais peut aussi être le signe d'une primo-infection (1-2).

#### SYMPTOMATOLOGIE

La symptomatologie peut adopter trois modes de présentation différents qui, dans une certaine mesure, rendent compte d'une différence de la gravité initiale (3-5).

*Forme 1.*— Cette forme dure de quelques semaines à quelques mois avec fièvre, céphalées, irritabilité, perte de poids et malaises. Les signes neurologiques focaux ne sont pas présents. Le petit enfant pourra présenter un retard du développement psychomoteur. Environ 10 % des patients sont diagnostiqués à ce stade de la maladie (3).

*Forme 2.*— L'installation est plus rapide et comporte léthargie, épilepsie, rigidité nucale, signes de Kernig et Brudzinski positifs, hypertonie, vomissements, paralysie des nerfs crâniens (26 %) ou d'autres signes neurologiques focaux. L'accélération de la symptomatologie est souvent associée au développement de la vasculite et d'une hydrocéphalie. Certains enfants n'ont pas de signes évidents de méningite, mais présentent des signes d'encéphalite avec désorientation, troubles du langage, troubles des mouvements et du comportement.

*Forme 3.*— Cette forme se marque par le coma, une hémiplégie ou paralysie, détérioration des paramètres vitaux et décès.

Les formes 2 et 3 représentent 90 % des patients atteints d'une méningite BK.

#### MISE AU POINT DIAGNOSTIQUE

La mise au point repose sur un certain nombre d'examen complémentaires qui, chacun, sont susceptibles d'apporter des éléments de confirmation sinon d'orientation.

#### Examens radiologiques

*Radiographie thoracique* : en général peu contributive (+-50 % négatives), elle peut montrer des lymphadénopathies ou un infiltrat parenchymateux.

*Ct Scan cérébral* : le plus souvent normal au début de la maladie, il ne sera réellement contributif qu'une fois les lésions clairement constituées ou associées à des séquelles telles que : hydrocéphalie (80 %) (4, 5), tuberculose parenchymateuse (26 %), arachnoïdite, infarctissement.

*IRM du SNC* : nettement plus sensible que le Ct Scan, l'IRM pourra révéler des lésions plus subtiles. Les lésions d'arachnoïdite seront en particulier plus facilement détectées y compris au niveau du cordon médullaire. Elle peut, en outre, se révéler intéressante en cas de lésion ischémique.

#### Intradermo-réaction à la tuberculine

Le plus souvent les intradermo-réactions sont réalisées avec une dose de 5 UI de tuberculine. Elles ne sont toutefois positives (induration > 10 mm) que dans 30 % des cas, environ 10 % des cas présentent une induration de 5-9 mm. Dans bon nombre de cas cependant, un état d'anergie est présent au point que l'intradermo-réaction est faussement négative. Celle-ci accompagne la tuberculose en elle-même. Elle peut aussi résulter d'un état d'immunodéficience propre au patient.

#### L'examen du liquide céphalorachidien

*Cytologie et chimie* : L'examen du LCR est indispensable au diagnostic de méningite BK.

Classiquement une leucorachie de 10 à 500 éléments/mm<sup>3</sup> est retrouvée avec une prédominance de lymphocytes. La protéinorachie est le plus souvent assez nettement augmentée (> 200 mg/dl) tandis que la glycorachie est toujours abaissée (< 40 mg/dl, plus rarement < 20 mg/dl). Ce dernier élément doit être considéré comme un signe de forte présomption.

*Culture* : Par contre, la culture à la recherche du BK même en milieu enrichi est rarement positive, 30 % de rendement dans les plus grandes séries. Ceci s'explique en partie par le faible volume de LCR prélevé pour la mise en culture, mais aussi par le caractère pauci-bacillaire de l'infection BK. Il est en effet nécessaire de prélever de 5 à 10 ml de LCR pour augmenter le nombre de cultures positives.

Classiquement, des cultures d'autres liquides (gastriques et expectorations) sont réalisées afin de mettre en évidence le germe dans d'autres conditions. Le rendement de telles cultures est cependant faible : 9 % et 2 % respectivement en cas de méningite BK.

*PCR BK* : Cette méthode d'amplification rapide de l'ADN est devenue courante au cours des dernières années en raison de son haut degré de spécificité. Outre le fait que les résultats peuvent être obtenus très rapidement parfois endéans les 24 h, cette méthode présente l'intérêt de ne nécessiter qu'une faible quantité de DNA. Ceci lui confère un degré élevé de sensibilité (87 %) (8), meilleure que la culture mais des résultats faussement négatifs ont été démontrés par certains auteurs de manière formelle (7).

#### Recherche du contact BK

La recherche du contaminant BK reste le moyen le plus probant pour établir le diagnostic. A nouveau, la sensibilité de sa recherche n'est pas totalement fiable. La plupart des séries font état d'une absence de reconnaissance du contaminant BK dans 40 % des situations.

#### Biologie générale

La biologie générale mérite bien sûr d'être analysée. Dans certaines formes patentes, un syndrome inflammatoire est parfois mis en évidence et comporte une élévation de la CRP. C'est surtout le cas en présence d'une infection pulmonaire. Dans les cas d'infection méningée, la biologie est le plus souvent normale. Lorsque l'atteinte est sévère et s'accompagne d'une arachnoïdite de la base, des troubles ioniques peuvent survenir dans le décours d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH. Nous avons également l'expérience d'un cas plus ancien et au diagnostic tardif de troubles des fonctions gonadotropes.

## PRONOSTIC (6)

Le pronostic dépend du stade de présentation de la maladie et de la précocité avec laquelle le traitement est instauré. La forme 1 est ordinairement de très bon pronostic, le plus souvent avec récupération complète. En cas de forme 3 le pronostic est nettement plus réservé. Le processus infectieux a en effet des répercussions au niveau du parenchyme cérébral proprement dit. Les séquelles peuvent être de différents ordres : sensoriel avec surdité et/ou cécité; neuromoteurs avec parésie; retard mental plus ou moins marqué ainsi que des troubles endocriniens.

## TRAITEMENT (9-11)

Les options thérapeutiques ont schématiquement peu évolué au cours des dernières années et restent, dans tous les cas, basées sur une polychimiothérapie. Celle-ci découle de la relative résistance du bacille de Koch à chacun des traitements pris isolément. Au cours des dernières années, la classique tri-thérapie (isoniazide, rifampicine, éthambutol) a vu l'adjonction de la pyrazinamide et progressivement fait place à une quadrithérapie. Le but poursuivi est en réalité double. D'une part, il s'agit de réduire la durée totale du traitement tout en maintenant une efficacité suffisante. D'autre part, la toxicité potentielle du traitement est telle, notamment pour l'éthambutol au niveau visuel, que l'introduction d'une nouvelle drogue pouvait réduire ces risques. Ceci permet en outre de diversifier les combinaisons thérapeutiques et donc de déjouer les éventuelles résistances.

Le risque des complications est également dû au caractère inflammatoire, voire "nécrotique", des lésions. Le traitement étiologique peut donc se trouver amplifié par l'adjonction d'un traitement anti-inflammatoire. L'association de corticoïdes au traitement de base semble intéressant dans cette optique. Le plus souvent, la préférence sera donnée à la dexaméthasone. Sa prescription ne sera toutefois pas faite d'emblée, elle suivra l'instauration du traitement curatif de quelques deux semaines environ.

Le risque de complication liée au traitement ne pourra en rien être négligé. Il est important que ces patients puissent être suivis régulièrement non seulement sur le plan général, mais aussi sur le plan hématologique, hépatique et ophtalmologique. L'efficacité du traitement devra également être vérifiée régulièrement. Dans le cas d'une méningite BK, plus que tout autre examen, l'examen du LCR sera l'élément de référence. Outre les analyses cytochimiques classiques, il est recommandé de réaliser à chaque ponction une recherche microbiologique complète.

## CONCLUSION

La méningite tuberculeuse présente donc de nombreuses difficultés diagnostiques de par sa clinique souvent aspécifique ainsi que des techniques de mise au point peu fiables. Seule l'analyse du LCR et de sa formule permet d'aiguiller le clinicien vers ce diagnostic qui se révélera d'autant plus probable que l'on retrouvera un membre de l'entourage porteur de la tuberculose.

On constate ainsi que le screening familial est de première importance au vu de la lourdeur du traitement qui résultera du diagnostic final de méningite tuberculeuse (12).

## BIBLIOGRAPHIE

1. Doerr CA, Starke JR, Ong LT.— Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in children. *J Pediatr*, 1995, **127**, 27-33
2. Göçmen A, Cengizlier R, Özçelik U, et al.— Childhood tuberculosis : a report of 2205 cases. *Turk J Pediatr*, 1997, **39**, 149-158.
3. Yarami A, Gurkan F, Elevli M, et al.— Central nervous system tuberculosis in children : a review of 214 cases. *Pediatrics*, 1998, **102** (e49)
4. Newton RW.— Tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*, 1994, **70**, 364-366.
5. Waecker NJ jr, Connor JD.— Central nervous system tuberculosis in children : a review of 30 cases. *Ped Inf Dis J*, 1990, **9**, 539-543.
6. Walia R, Hoskyns W.— Tuberculous meningitis in children : problem to be addressed effectively with thorough contact tracing. *Eur J Pediatr*, 2000, **159**, 535-538.
7. Melzer M, Brown TJ.— False negative polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid samples in tuberculous meningitis established by culture. *J Neurol Neuros Psych*, 1999, **67**, 249-250.
8. Seth P, Ahuja GK, Bhanu NV, et al.— Evaluation of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of clinically suspected tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis*, 1996, **77**, 353-357.
9. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA.— The Sanford guide to antimicrobial therapy 2000-2001. Ed. 2000-2001.
10. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, et al.— Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomography findings and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics*, 1997, **99**, 226-231.
11. Starke JR.— Current chemotherapy for tuberculosis in children. *Infect Dis Clin North Am*, 1992, **6**, 215-238.
12. Pediatric tuberculosis : what needs to be done to decrease morbidity and mortality. *Pediatrics*, 2000, **106** (1), E1.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R. Lemaire, Service de Neuropédiatrie, CHR Citadelle, Boulevard du 12<sup>ème</sup> de Ligne, 1, 4000 Liège