

# Difficultés diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose du système nerveux



Frédéric Méchai

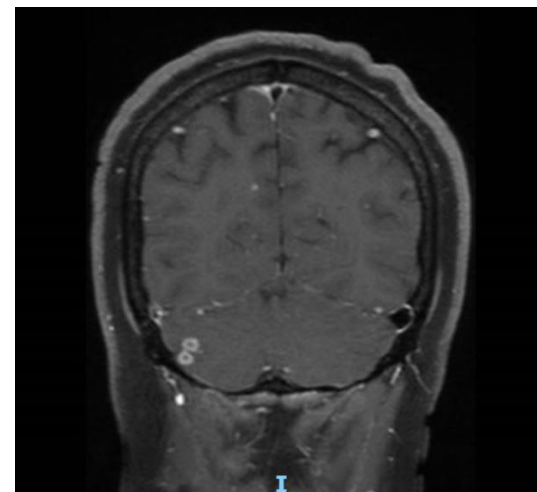
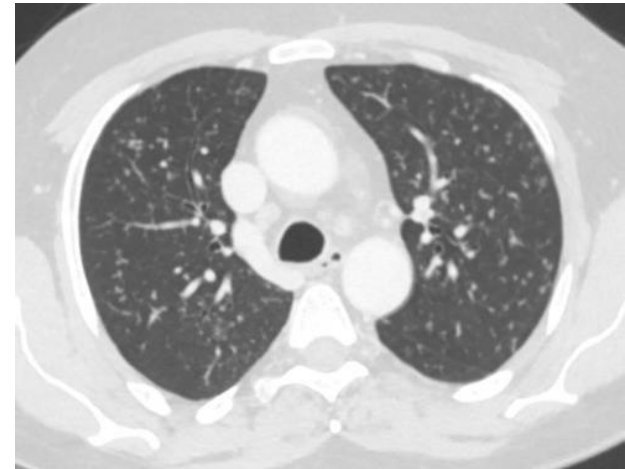
Service maladies infectieuses, CHU Avicenne  
DESC Maladies infectieuses, Paris, 15 Oct  
2020

# Cas clinique

- Mr N, 47 ans, originaire du Pakistan, hospitalisé le 10/09/2019 pour céphalées fébriles et crises comitiales depuis 5 jours.
- ATCD de RCH réfractaire, sous :
  - ustekinumab (Stelara®) depuis juin 2019
  - corticothérapie 40 mg/j depuis juin 2019
  - tofacitinib (Xeljanz®) depuis juillet 2019

- **Bilan:**

PL	TDM thorax	IRM cérébrale
<ul style="list-style-type: none"><li>. Protéinorachie 1,06g/l</li><li>. Glycorachie 2,1 mmol/l (pas de ratio..)</li><li>. GB 43 /mm<sup>3</sup> (96% lymphocytes)</li><li>. Xpert MTB/RIF +</li><li>. Culture BK + 37 j milieu liquide</li></ul>	Aspect de miliaire avec micronodules des 2 champs pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"><li>. Leptoméningite base du crâne</li><li>. 3 lésions nodulaires cérébelleuses</li></ul>



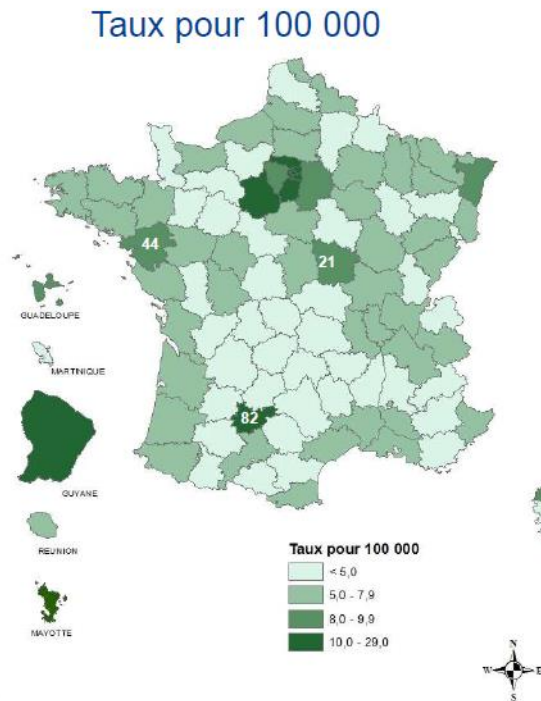
# QRM 1: épidémiologie

1. La tuberculose est la première cause de mortalité par maladies infectieuses dans le monde
2. TB neuroméningée principalement chez les patients VIH+
3. 10% de tous les cas de TB
4. Morbi-mortalité de 30%
5. Environ 100 cas de TB neuroméningées par an en France

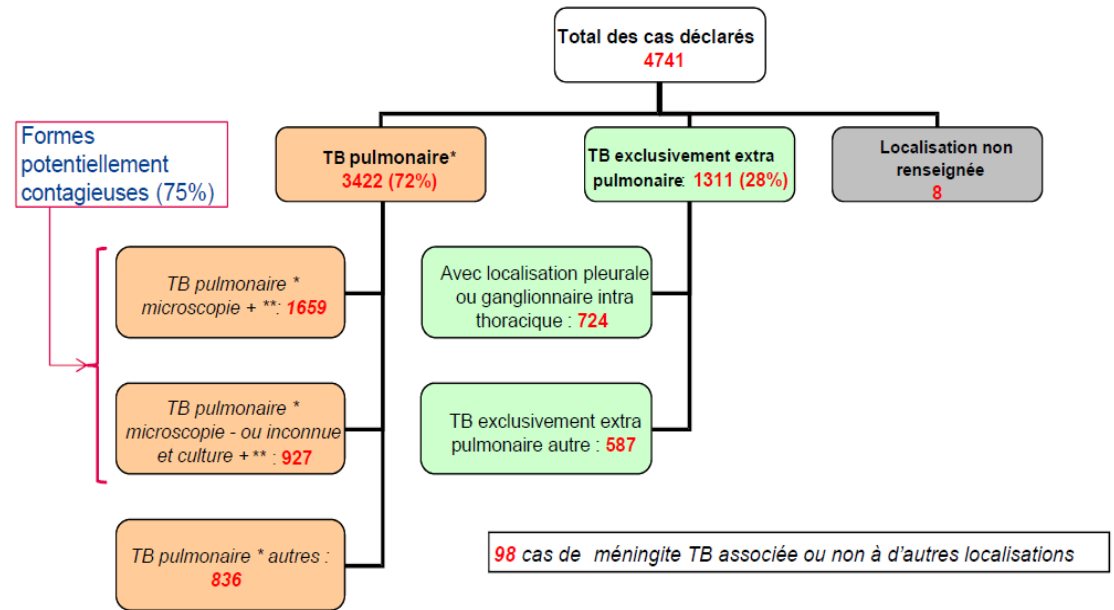
# QRM 1: épidémiologie

1. La tuberculose est la première cause de mortalité par maladies infectieuses dans le monde
2. ~~TB neuroméningée principalement chez les patients VIH+~~
3. 10% de tous les cas de TB
4. ~~Morbi-mortalité de 30%~~
5. Environ 100 cas de TB neuroméningées par an en France

# Incidences en France en 2014 par département



# Formes cliniques, France 2015



\* avec ou sans localisation extra-pulmonaire; \*\* sur prélèvement respiratoire  
Source: Santé publique France, déclaration obligatoire de tuberculose

# Tuberculose neuro-méningée

- 1% de tous les cas de tuberculoses
- 5% des TB extra pulmonaires
- Localisation avec morbi-mortalité la plus importante (50% des patients)
- Outils diagnostiques et thérapeutiques à améliorer...

# QRM 2: diagnostic clinique

1. Découverte fortuite possible sur imagerie cérébrale
2. Durée des symptômes  $\geq 6$  j très discriminante avec les autres causes de méningite
3. Tableau de méningite lymphocytaire normoglycorachique
4. Absence de crises comitiales
5. Apyrexie possible

# QRM 2: diagnostic clinique

1. Découverte fortuite possible sur imagerie cérébrale
2. Durée des symptômes  $\geq 6$  j très discriminante avec les autres causes de méningite
3. ~~Tableau de méningite lymphocytaire normoglycorachique~~
4. ~~Absence de crises comitiales~~
5. Apyrexie possible



# Diagnostic: clinique

- **Signes cliniques les plus discriminants**

	Children <sup>37</sup>	Children and adults <sup>38,40</sup>	Adults <sup>39,41-43</sup>
History and examination	Duration of symptoms >6 days; optic atrophy; abnormal movements; focal neurological deficit	Duration of symptoms >5 days; Glasgow coma score <15 or focal neurological deficit	Duration of symptoms ≥6 days; age <36 years; rural dwelling; focal neurological deficit; fever*; neck stiffness*; coma*
CSF findings	Neutrophils <50% of total white cells	Clear appearance; white cell count >1.00×10 <sup>9</sup> /L; lymphocytes >30% of total white cells; protein >1.0 g/L; ratio of CSF to plasma glucose <0.5	Clear appearance; white cell count <0.75×10 <sup>9</sup> /L; neutrophils <90% of total white cells; ratio of CSF to serum glucose ≤0.2; lymphocytes >0.20×10 <sup>9</sup> /L; low CSF pressure*; raised leucocyte numbers*
Other findings	..	..	Blood white cell count <15×10 <sup>9</sup> /L; if HIV infected, CD4 cell count <200 per μL; negative cryptococcal antigen test

*Thwaites GE, Lancet Neurol 2013*

- **Scores de prédiction clinique:**  
performances variables selon  
les populations étudiées

*Thwaites GE et al, Lancet 2002*

**Panel: The Vietnam diagnostic rule<sup>39</sup>**

**Entry criteria**

- Adult (age >15 years) with meningitis and ratio of CSF to plasma glucose <0.5

**Clinical features and scores**

- Age ≥36 years (score +2)
- Age <36 years (score 0)
- Blood white cell count ≥15×10<sup>9</sup>/L (score +4)
- Blood white cell count <15×10<sup>9</sup>/L (score 0)
- History of illness ≥6 days (score -5)
- History of illness <6 days (score 0)
- CSF white cell count ≥0.75×10<sup>9</sup>/L (score +3)
- CSF white cell count <0.75×10<sup>9</sup>/L (score 0)
- CSF neutrophils ≥90% of total white cells (score +4)
- CSF neutrophils <90% of total white cells (score 0)

**Interpretation**

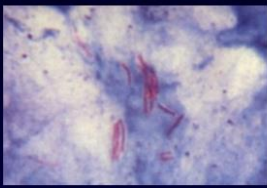
- Total score ≤4 = tuberculous meningitis
- Total score >4 = alternative diagnosis

# QRM 3: diagnostic biologique

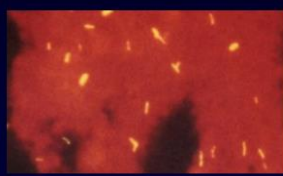
1. Diagnostic difficile: infection pauci-bacillaire (LCS)
2. Examen microscopique: rapide mais Se faible (10 à 20%)
3. Culture + sensible (60-70%) mais longue ( $\geq 2$  semaines)
4. GeneXpert MTB/RIF: rapide,  $Se \approx 60\%$ ,  $Sp \approx 100\%$
5. Sensibilité diagnostique accrue avec volumes de LCS importants

# QRM 3: diagnostic biologique

1. Diagnostic difficile: infection pauci-bacillaire (LCS)
2. Examen microscopique: rapide mais Se faible (10 à 20%)
3. Culture + sensible (60-70%) mais longue ( $\geq 2$  semaines)
4. GeneXpert MTB/RIF: rapide,  $Se \approx 60\%$ ,  $Sp \approx 100\%$
5. Sensibilité diagnostique accrue avec volumes de LCS importants

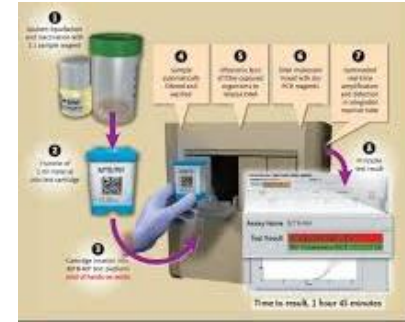


Coloration de Ziehl x 1000



Coloration auramine x 400

# Biologie



- **Diagnostic difficile:** infection pauci-bacillaire (LCS)
- **Outils disponibles dans le LCS:** examen microscopique, culture BK, biologie moléculaire, ADA
- **Examen microscopique:** rapide mais Se faible (10 à 20%)
- **Culture + sensible (60-70%)** mais longue ( $\geq 2$  semaines)
- **GeneXpert MTB/RIF:** rapide,  $Se \approx 60\%$ ,  $Sp \approx 100\%$

*Thwaites GE et al, Lancet neurol 2013*  
*Donovan j et al, Lancet neurol 2019*

## Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl–Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid

A. Dorothee Heemskerk<sup>a,b,1,2</sup>, Joseph Donovan<sup>a,b,1,\*</sup>, Do Dang Anh Thu<sup>a</sup>, Suzaan Marais<sup>c,d</sup>, Lidya Chaidir<sup>e</sup>, Vu Thi Mong Dung<sup>a</sup>, Chad M. Centner<sup>f</sup>, Vu Thi Ngoc Ha<sup>a</sup>, Jessi Annisa<sup>e</sup>, Sofiati Dian<sup>e,g</sup>, Louise Bovijn<sup>c</sup>, Nguyen Thi Hoang Mai<sup>a,h</sup>, Nguyen Hoan Phu<sup>a,h</sup>, Nguyen Van Vinh Chau<sup>a,h</sup>, Ahmad Rizal Ganiem<sup>e</sup>, Cao Thao Van<sup>a</sup>, Ronald B. Geskus<sup>a,b</sup>, Nguyen Thuy Thuong Thuong<sup>a,b</sup>, Rovina Ruslami<sup>e</sup>, Graeme Meintjes<sup>c</sup>, Reinout van Crevel<sup>b,g</sup>, Robert J. Wilkinson<sup>c,i,j</sup>, Guy E. Thwaites<sup>a,b</sup>

### • Méthodes

- Etude prospective (Vietnam, Indonésie, Afrique du Sud)
- 618 adultes suspects de TB méningée (2015-2016)
  - ✓ Rentabilité tests diagnostiques vs. diagnostic clinique & vs. culture
  - ✓ Facteurs prédictifs de TB documentée

	CZN (N = 612)	MZN with cytospin (N = 605)	MZN without cytospin (N = 604)	culture (N = 602)	Xpert (N = 610)
Positive tests in TBM	129/380	129/374	116/375	119/374	95/379
Sensitivity (%)	33.9	34.5	30.9	31.8	25.1
(95% CI)	(29.4–38.8%)	(29.9–39.4%)	(26.5–35.8%)	(27.3–36.7%)	(21.0–29.7%)
Specificity (%)	100	100	99.6	100	100

## Improving the microbiological diagnosis of tuberculous meningitis: A prospective, international, multicentre comparison of conventional and modified Ziehl–Neelsen stain, GeneXpert, and culture of cerebrospinal fluid

A. Dorothee Heemskerk<sup>a,b,1,2</sup>, Joseph Donovan<sup>a,b,1,\*</sup>, Do Dang Anh Thu<sup>a</sup>, Suzaan Marais<sup>c,d</sup>, Lidya Chaidir<sup>e</sup>, Vu Thi Mong Dung<sup>a</sup>, Chad M. Centner<sup>f</sup>, Vu Thi Ngoc Ha<sup>a</sup>, Jessi Annisa<sup>e</sup>, Sofiati Dian<sup>e,g</sup>, Louise Bovijn<sup>c</sup>, Nguyen Thi Hoang Mai<sup>a,h</sup>, Nguyen Hoan Phu<sup>a,h</sup>, Nguyen Van Vinh Chau<sup>a,h</sup>, Ahmad Rizal Ganiem<sup>e</sup>, Cao Thao Van<sup>a</sup>, Ronald B. Geskus<sup>a,b</sup>, Nguyen Thuy Thuong Thuong<sup>a,b</sup>, Rovina Ruslami<sup>e</sup>, Graeme Meintjes<sup>c</sup>, Reinout van Crevel<sup>b,g</sup>, Robert J. Wilkinson<sup>c,j</sup>, Guy E. Thwaites<sup>a,b</sup>

### • Méthodes

- Etude prospective (Vietnam, Indonésie, Afrique du Sud)
- 618 adultes suspects de TB méningée (2015-2016)
  - ✓ Rentabilité tests diagnostiques vs. diagnostic clinique & vs. culture

#### ✓ Facteurs prédictifs de TB documentée

1. Volume LCS (+30% par mL supplémentaire)
2. Hypoglycorachie
3. Lactatorachie





# Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV-infected adults: a prospective cohort study



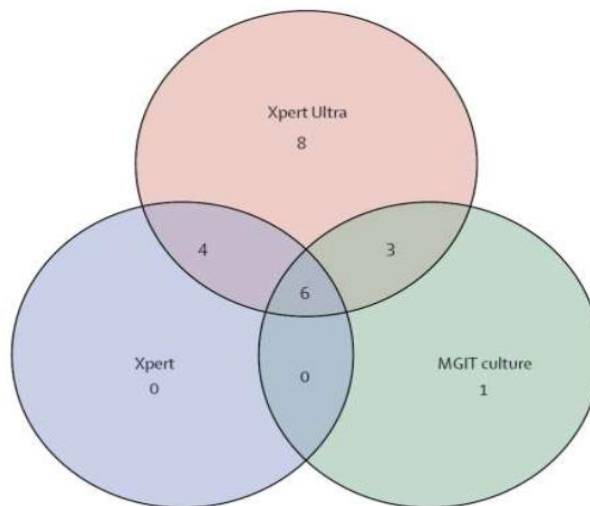
Nathan C Bahr, Edwin Nuwagira, Emily E Evans, Fiona V Cresswell, Philip V Bystrom, Adolf Byamukama, Sarah C Bridge, Ananta S Bangdiwala, David B Meya, Claudia M Denking, Conrad Muzoora, David R Boulware, on behalf of the ASTRO-CM Trial Team

## Quelles sont les performances diagnostiques de la PCR Xpert Ultra dans le LCS ?

Prospectif monocentrique (Ouganda)

129 patients HIV+ suspects de méningite

PCR Xpert Ultra, Xpert standard, culture (MGIT), encre de Chine, cyto, Ziehl, FilmArray Meningitis/encephalitis (6 ml = 100 gouttes)



107 participants negative for tuberculosis

Test	Sensibilité <sup>1</sup>
Culture	43%
Xpert Standard	43%
Xpert Ultra	70%

<sup>1</sup>Calculée à partir de la définition consensuelle (Marais et al, 2010)

# Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis



Ali Pormohammad<sup>a,\*</sup>, Seyed-Mohammad Riahi<sup>b,c</sup>,  
Mohammad Javad Nasiri<sup>a</sup>, Fatemeh Fallah<sup>a</sup>,  
Mohammad Aghazadeh<sup>d</sup>, Farahnoosh Doustdar<sup>a</sup>,  
Ramin Pouriran<sup>e</sup>

*Journal of Infection* 2017

- Dosage *Adénosine Déaminase* intéressant pour les pleurésies tuberculeuses
- *Méta-analyse*: performances de ce test dans le LCS pour le diagnostic de TBM
- 20 études: Se 89%, Sp 91%



# QRM 4: diagnostic radiologique

**Quelles lésions radiologiques sont évocatrices de TBM ?**

1. Exsudats de la base du crâne
2. Infarctus cérébraux
3. Tuberculomes
4. Hydrocéphalie
5. Présence de ces lésions au stade précoce

# QRM 4: diagnostic radiologique

**Quelles lésions radiologiques sont évocatrices de TBM ?**

1. Exsudats de la base du crâne
2. Infarctus cérébraux
3. Tuberculomes
4. Hydrocéphalie
5. ~~Présence de ces lésions au stade précoce~~

# Radiologie

- **Signes radiologiques évocateurs:**

- exsudats base du crâne
- infarctus
- tuberculomes
- hydrocéphalie

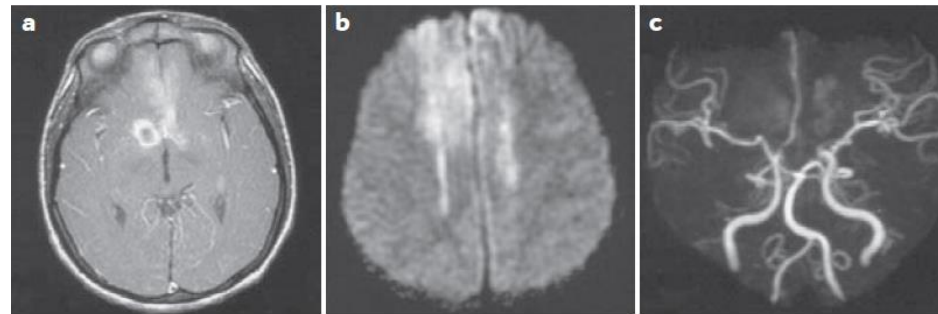


Figure 2 | **MRI scans from a patient with stage II tuberculous meningitis.** The patient had presented with fever for 15 days and altered sensorium for 1 day. **a** | Granuloma in T1 contrast axial section. **b** | Anterior cerebral artery territory infarction in diffusion-weighted sequence. **c** | Narrowing right anterior cerebral artery and occlusion of left anterior communicating artery.

- Association de ces signes intéressante mais performances diagnostiques mal connues
- Absence possible stade précoce

# QRM 5: traitement antibiotique

1. Mauvaise diffusion de l'isoniazide et de la rifampicine dans le LCS
2. Absence d'intérêt des fluoroquinolones pour cette localisation
3. Intérêt de posologies élevées de rifampicine 15-20mg/kg/j
4. Intérêt de la rifampicine IV en début de traitement
5. Durée prolongée 9-12 mois

# QRM 5: traitement antibiotique

- ~~1. Mauvaise diffusion de l'isoniazide et de la rifampicine  
dans le LCS~~
- ~~2. Absence d'intérêt des fluoroquinolones pour cette  
localisation~~
3. Intérêt de posologies élevées de rifampicine 15-  
20mg/kg/j
4. Intérêt de la rifampicine IV en début de traitement
5. Durée prolongée 9-12 mois

# Antibiotiques

	Standard daily dose for adults	Estimated ratio of CSF to plasma concentration	Comments
Isoniazid	300 mg	80-90%	Essential drug; good CSF penetration throughout treatment
Rifampicin	450 mg (weight <50 kg) or 600 mg (weight ≥50 kg)	10-20%	Essential drug, despite relatively poor CSF penetration; higher doses might improve effectiveness
Pyrazinamide	1.5 g (weight <50 kg) or 2.0 g (weight ≥50 kg)	90-100%	Excellent CSF penetration throughout treatment
Ethambutol	15 mg/kg	20-30%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Streptomycin	15 mg/kg (1 g maximum)	10-20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Kanamycin	15 mg/kg	10-20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Amikacin	15-20 mg/kg	10-20%	Poor CSF penetration once meningeal inflammation resolves
Moxifloxacin	400 mg	70-80%	Good CSF penetration
Levofloxacin	1000 mg	70-80%	Good CSF penetration
p-Aminosalicylic acid	10-12 g	No data	Probably very poor CSF penetration unless meninges are inflamed
Ethionamide or protionamide	15-20 mg/kg (1 g maximum)	80-90%	Good CSF penetration
Cycloserine	10-15 mg/kg	80-90%	Good CSF penetration
Linezolid	1200 mg	40-70%	Variable interindividual CSF pharmacokinetics
Capreomycin	15-20 mg/kg	No data	..

Table 4: CSF penetration of first-line and second-line antituberculosis drugs<sup>82-85</sup>

*Nau R et al, J Antimicrob Chemother 1992*  
*Donald PR et al, Tuberculosis 2010*  
*Thwaites GE, Lancet Infect Dis 2013*

## Randomized Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Fluoroquinolones for Tuberculous Meningitis<sup>†‡</sup>

Guy E. Thwaites,<sup>1,2\*</sup> Sujata M. Bhavnani,<sup>3</sup> Tran Thi Hong Chau,<sup>4</sup> Jeffrey P. Hammel,<sup>3</sup>  
M. Estée Török,<sup>5</sup> Scott A. Van Wart,<sup>3</sup> Pham Phuong Mai,<sup>4</sup> Daniel K. Reynolds,<sup>3</sup>  
Maxine Caws,<sup>2</sup> Nguyen Thi Dung,<sup>4</sup> Tran Tinh Hien,<sup>4</sup> Robert Kulawy,<sup>3</sup>  
Jeremy Farrar,<sup>2</sup> and Paul G. Ambrose<sup>3</sup>

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Intensified Antituberculosis Therapy in Adults with Tuberculous Meningitis

A. Dorothee Heemskerck, M.D., Nguyen D. Bang, Ph.D., Nguyen T.H. Mai, Ph.D.,

*N Engl J Med* 2016

- **Place des fluoroquinolones** (efficacité, bonne diffusion LCS)
- **Optimisation Rifampicine:** fortes doses (>15mg/kg/j), voie IV, modèle TB pulmonaire (>35mg/kg/j, bonne tolérance)

## Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial

Rovina Ruslami\*, A Rizal Ganiem\*, Sofjati Dian, Lika Apriani, Tri Hanggono Achmad, Andre J van der Ven, George Barm, Rob E Aarnoutse, Reinout van Crevel

### Summary

**Background** Intensified antibiotic treatment might improve the outcome of tuberculous meningitis. We assessed *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 27-35

Wellcome Open Research

Wellcome Open Research 2018, 3:83 Last updated: 15 MAY 2019



STUDY PROTOCOL

**High dose oral and intravenous rifampicin for improved survival from adult tuberculous meningitis: a phase II open-label randomised controlled trial (the RifT study) [version 1; peer review: 2 approved]**

Fiona V. Cresswell <sup>1,2</sup>, Kenneth Ssebambulidde <sup>2</sup>, Daniel Grint <sup>3</sup>, Lindsey te Brake<sup>4</sup>, Abdul Musabire<sup>2</sup>, Rachel R. Atherton <sup>2</sup>, Lillian Tugume<sup>2</sup>, Conrad Muzoora<sup>5</sup>, Robert Lukande<sup>6</sup>, Mohammed Lamorde<sup>2</sup>, Rob Aarnoutse<sup>4</sup>, David Meya<sup>2,7</sup>, David R. Boulware <sup>2,7\*</sup>, Alison M. Elliott <sup>1,8\*</sup>

# QRM 6: traitement anti inflammatoire

1. Réduction de mortalité avec les corticoïdes associés
2. Intérêt et innocuité des corticoïdes chez le patient VIH
3. L'interaction avec la rifampicine nécessite une posologie de corticoïdes plus élevée
4. Posologies et durée des corticoïdes bien codifiées
5. Le thalidomide peut remplacer les corticoïdes



# QRM 6: traitement anti inflammatoire

1. Réduction de mortalité avec les corticoïdes associés
2. ~~Intérêt et innocuité des corticoïdes chez le patient VIH~~
3. L'interaction avec la rifampicine nécessite une posologie de corticoïdes plus élevée
4. ~~Posologies et durée des corticoïdes bien codifiées~~
5. ~~Le thalidomide peut remplacer les corticoïdes~~

# Traitements dirigés contre l'hôte

- Réduction mortalité avec corticoïdes

*Thwaites GE, N Engl J Med 2004*

- Bénéfice chez le patient VIH+: incertain (études en cours)
- Doses, mode d'administration, prednisolone ou dexaméthasone.... : incertain

*Prasad K et al, Cochrane database Syst Rev 2016*

- Bénéfice aspirine, thalidomide, Anti-TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ ... : incertain

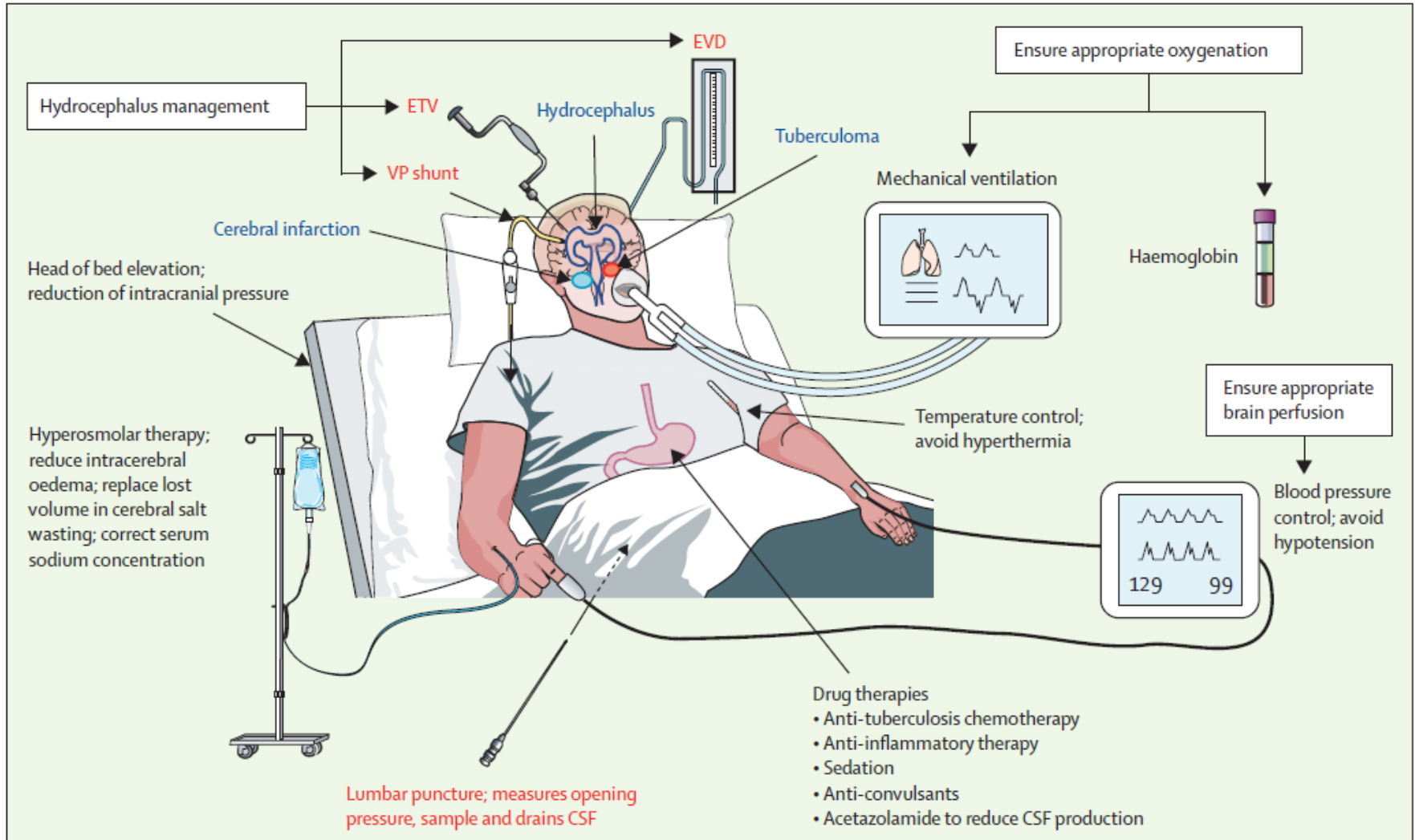
# QRM 7: traitement de support

1. Les anticonvulsivants sont systématiques
2. La prise de pression du LCS est le gold standard pour monitorer la pression intracrânienne
3. L'acétazolamide peut être utile pour réduire la production de LCS
4. Le levetiracetam est l'anticonvulsivant privilégié en raison des interactions avec la rifampicine
5. Une prévention des infarctus cérébraux par aspirine est nécessaire

# QRM 7: traitement de support

- ~~1. Les anticonvulsivants sont systématiques~~
- ~~2. La prise de pression du LCS par PL est le gold standard pour  
————— monitorer la pression intracrânienne~~
3. L'acétazolamide peut être utile pour réduire la production de LCS
4. Le levetiracetam est l'anticonvulsivant privilégié en raison des interactions avec la rifampicine
- ~~5. Une prévention des infarctus cérébraux par aspirine est  
————— nécessaire~~

# Traitement de support



# Conclusion

- **TBM:** maladie grave avec morbi-mortalité importante
- **Diagnostic:** performances insuffisantes des outils actuels. Se insuffisante pour éliminer le diagnostic de TBM. Nécessité de *combiner ces tests et volumes LCS importants*.
- **Traitement:** place de fortes doses de rifampicine, des quinolones, de la corticothérapie...