



Difficultés diagnostiques et thérapeutiques de la tuberculose du système nerveux

Frédéric Méchai

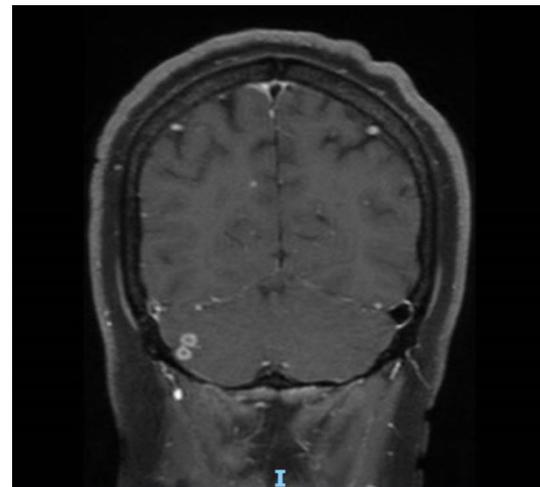
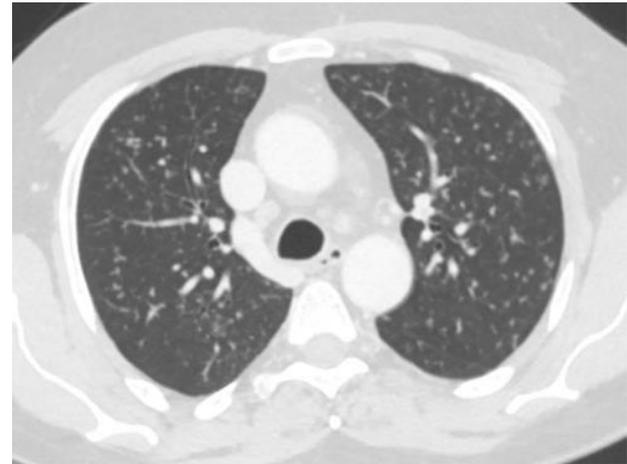
Service maladies infectieuses, CHU Avicenne
DESC Maladies infectieuses, Paris, 5 Oct
2022

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">. Protéïnorachie 1,06g/l. Glycerachie 2,1 mmol/l (pas de ratio..). GB 43 /mm3 (96% lymphocytes)	Aspect de miliaire avec micronodules des 2 champs pulmonaires	<ul style="list-style-type: none">. Leptoméningite base du crâne. 3 lésions nodulaires cérébelleuses



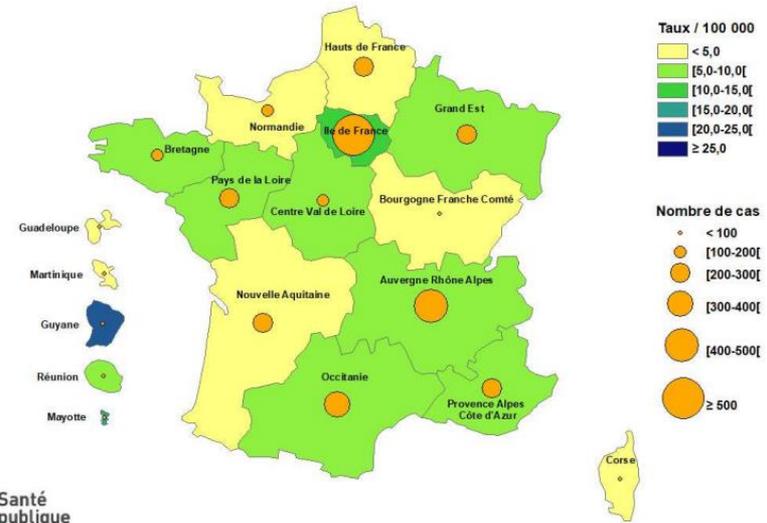
QRM 1: épidémiologie

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

Epidémiologie TB France 2020

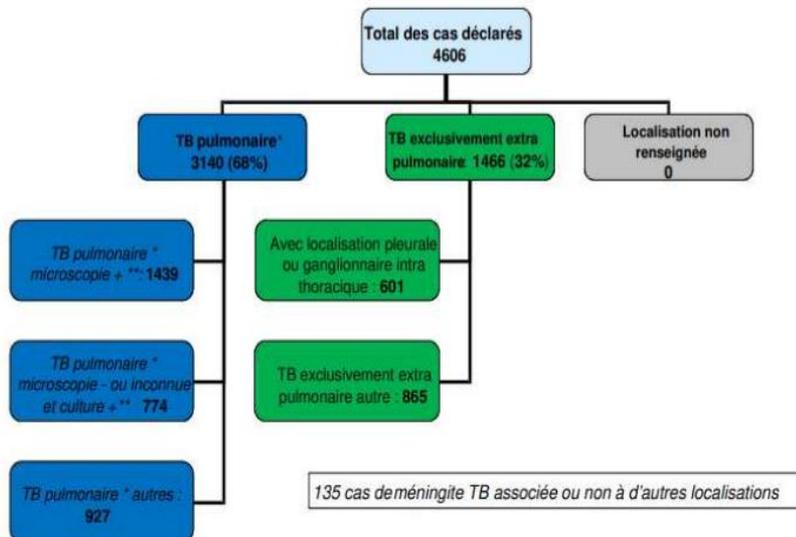


Santé publique France

Source : Santé publique France-Données de la déclaration obligatoire 2020-Insee Estimations localisées de population 2020 Date de création de la carte : novembre 2021

LOCALISATION DE LA MALADIE DES CAS DÉCLARÉS DE TUBERCULOSE MALADIE, FRANCE ENTIERE, 2020

Santé publique France



135 cas de Tuberculoses neuro-méningées en France en 2020

Tuberculose neuro-méningée

- 0,3-4,9% 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 ≥ 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 ≥ 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 ³⁷	Children and adults ^{38,40}	Adults ^{39,41-43}
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 ⁹ /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 ⁹ /L; neutrophils <90% of total white cells; ratio of CSF to serum glucose ≤0.2; lymphocytes >0.20×10 ⁹ /L; low CSF pressure*; raised leucocyte numbers*
Other findings	Blood white cell count <15×10 ⁹ /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 rule³⁹

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 ≥15×10⁹/L (score +4)
- Blood white cell count <15×10⁹/L (score 0)
- History of illness ≥6 days (score -5)
- History of illness <6 days (score 0)
- CSF white cell count ≥0.75×10⁹/L (score +3)
- CSF white cell count <0.75×10⁹/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

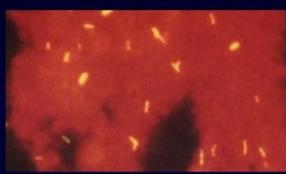
1. Diagnostic difficile: infection pauci-bacillaire (LCS)
2. Examen microscopique: rapide mais Se faible (<50%)
3. Culture + sensible (60-70%) mais longue (≥ 2 semaines)
4. GeneXpert MTB/RIF: rapide, $Se \approx 60\%$, $Sp \approx 100\%$
5. Sensibilité diagnostique accrue avec volumes de LCS importants

QRM 3: diagnostic biologique

1. Diagnostic difficile: infection pauci-bacillaire (LCS)
2. Examen microscopique: rapide mais Se faible (<50%)
3. Culture + sensible (60-70%) mais longue (≥ 2 semaines)
4. GeneXpert MTB/RIF: rapide, $Se \approx 60\%$, $Sp \approx 100\%$
5. Sensibilité diagnostique accrue avec volumes de LCS importants

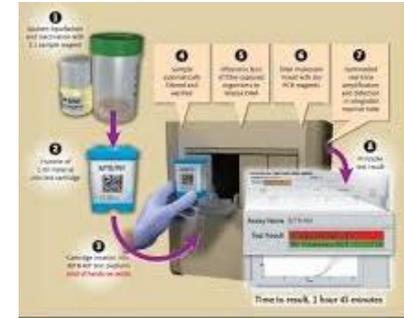


Coloration de Ziehl x 1000



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 50%)
- **Culture** + sensible (25-70%) mais longue (≥ 2 semaines)
- **GeneXpert MTB/RIF:** rapide, Se \approx 20-60%, Sp \approx 100%
- **GeneXpert MTB/RIF Ultra:** rapide, Se \approx 44-77%, Sp \approx 100%

Huynh J, Thwaites GE et al, Lancet neurol 2022
Donovan j et al, Lancet neurol 2019

Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study



Joseph Donovan, Do Dang Anh Thu, Nguyen Hoan Phu, Vu Thi Mong Dung, Tran Phu Quang, Ho Dang Trung Nghia, Pham Kieu Nguyet Oanh, Tran Bao Nhu, Nguyen Van Vinh Chau, Vu Thi Ngoc Ha, Vu Thi Ty Hang, Dong Huu Khanh Trinh, Ronald B Geskus, Le Van Tan, Nguyen Thuy Thuong Thuong, Guy E Thwaites



Summary

Background Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) might have higher sensitivity than its predecessor, Xpert MTB/RIF (Xpert), but its role in tuberculous meningitis diagnosis is uncertain. We aimed to compare Xpert Ultra with Xpert for

Lancet Infect Dis 2020;
20: 299–307

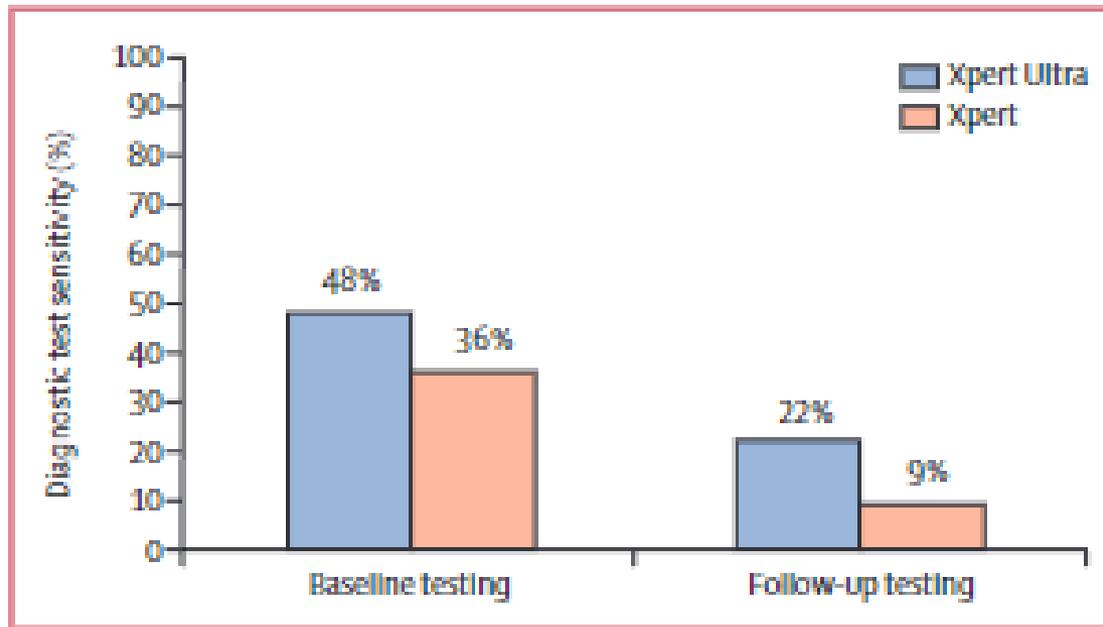


Figure 3: Comparison of the diagnostic sensitivities of Xpert Ultra and Xpert between baseline and testing after 4 weeks of antituberculosis treatment



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



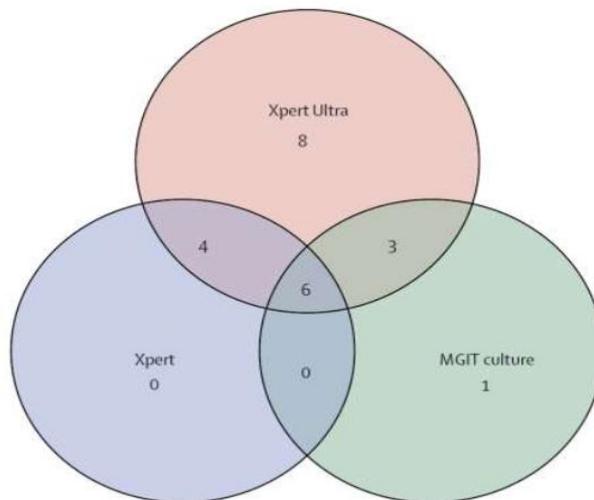
Nathan C Bahr, Edwin Nuwagira, Emily E Evans, Fiona V Cresswell, Philip V Bystrom, Adolf Byamukama, Sarah C Bridge, Ananta S Bangdiwala, David B Meya, Claudia M Denking, Conrad Muzoora, David R Boulware, on behalf of the ASTRO-CM Trial Team

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 ¹
Culture	43%
Xpert Standard	43%
Xpert Ultra	70%

¹Calculée à partir de la définition consensuelle (Marais et al, 2010)

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

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



Ali Pormohammad^{a,*}, Seyed-Mohammad Riahi^{b,c},
Mohammad Javad Nasiri^a, Fatemeh Fallah^a,
Mohammad Aghazadeh^d, Farahnoosh Doustdar^a,
Ramin Pouriran^e

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

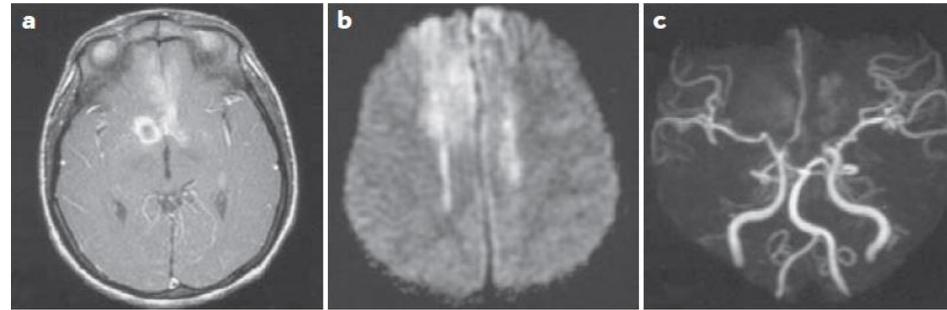


Figure 2 | **MRI scans from a patient with stage II tuberculous meningitis.** The patient had presented with fever for 15 days and altered sensorium for 1 day. **a** | Granuloma in T1 contrast axial section. **b** | Anterior cerebral artery territory infarction in diffusion-weighted sequence. **c** | 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 > 15mg/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 >
15mg/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 drugs⁸²⁻⁸⁵

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



Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Dose-Finding Study To Evaluate High-Dose Rifampin for Tuberculous Meningitis

S. Dian,^{a,c-g} V. Yunivita,^{d-g} A. R. Ganiem,^{c-g} T. Pramaesya,^g L. Chaidir,^{a,g} K. Wahyudi,^f T. H. Achmad,^a A. Colbers,^b L. te Brake,^b R. van Crevel,^a R. Ruslami,^{d,g} R. Aarnoutse^b

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

Rovina Ruslami^a, A Rizal Ganiem^a, Sofiati Dian, Lika Apriani, Tri Hanggono Achmad, Andre J van der Ven, George Borm, 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

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Model-Based Meta-analysis of Rifampicin Exposure and Mortality in Indonesian Tuberculous Meningitis Trials

Elin M. Svensson,^{1,2} Sofiati Dian,^{3,4} Lindsey te Brake,¹ Ahmad Rizal Ganiem,^{3,4} Vycke Yunivita,^{4,5} Arjan van Laarhoven,⁶ Reinout van Crevel,⁵ Rovina Ruslami,^{4,5} and Rob E. Aarnoutse¹

- **Optimisation Rifampicine:** fortes doses (>15mg/kg/j), voie IV, modèle TB pulmonaire (>35mg/kg/j, bonne tolérance), efficacité études phase 2

- **Intérêt des fluoroquinolones et linézolide ?** (efficacité sur BK, bonne diffusion LCS)

Ruslami R, *Lancet Infect Dis* 2013

Dian S, *AAC* 2018

Svensson EM, *Clin Infect Dis* 2020

Huynh J, *lancet Neurol* 2022

QRM 6: thérapie dirigée contre l'hôte

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: thérapie dirigée contre l'hôte

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

Prasad K, cochrane Database Systrev 2016

- Doses, mode d'administration, prednisolone ou dexaméthasone.... : incertain

Prasad K et al, Cochrane database Syst Rev 2016

- Corticothérapie selon statut VIH ou génotype LTA4H: incertain (études en cours)

Thuong NTT, J Infect Dis 2018

- Bénéfice aspirine, thalidomide, Anti-TNF α ... : incertain

Davis AG, Wellcome Open Res., 2022

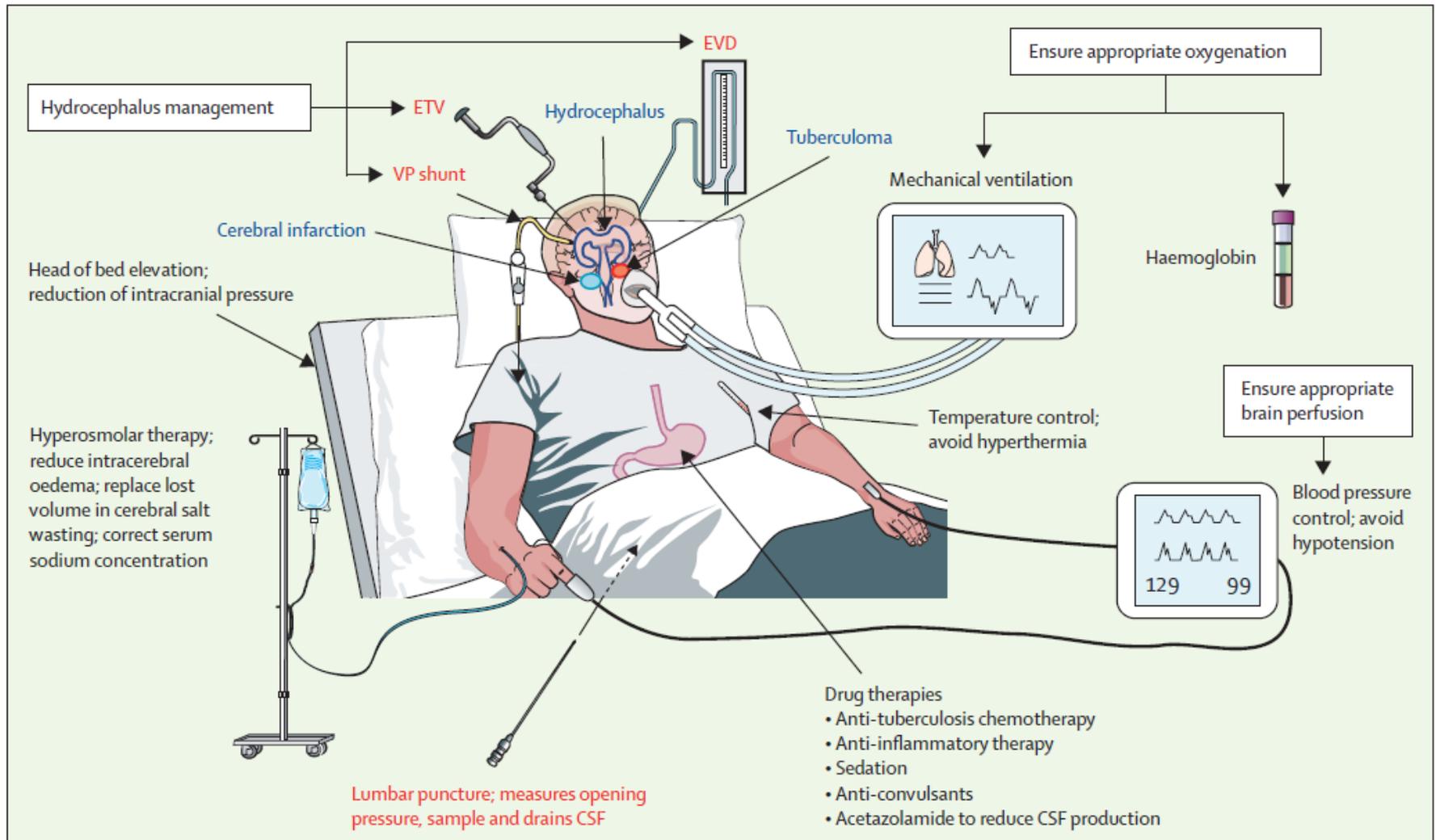
QRM 7: traitement de support

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*.
Intérêt prélèvements extra LCS...
- **Traitement:** place de fortes doses de rifampicine, de la corticothérapie...
- **Larges études** phase 3 en cours