

KASSOU.M A\*, NAJIB.M\*, BOUDRIYA T\*, SOULY.K\*

\*Laboratoire central de Bactériologie et d'hygiène hospitalière du centre hospitalier universitaire Ibn Sina - Rabat

\*Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat – Université Mohamed V

## Introduction

En 2021, l'Organisation mondiale de la santé a enregistré 10,6 millions de cas de tuberculose et 1,6 million de décès, faisant de la tuberculose la treizième cause de mortalité mondiale, après la COVID-19. L'émergence de souches résistantes aux médicaments, avec environ 450 000 cas de tuberculose résistante en 2021, constitue un défi croissant.

Parmi les formes graves de tuberculose, la méningite tuberculeuse (TBM) est particulièrement dévastatrice, surtout chez les enfants et les adolescents. Nous présentons ici un cas de méningite tuberculeuse résistante à la rifampicine chez un enfant immunocompétent, illustrant ainsi les difficultés de prise en charge de cette pathologie dans la population pédiatrique face à l'augmentation des résistances médicamenteuses.

## Patient et Observation

Un enfant de 11 ans a été admis au service pédiatrique de l'Hôpital des Enfants de Rabat pour un syndrome méningé fébrile. L'historique médical de l'enfant indique une hospitalisation antérieure dans le service de néonatalogie en raison d'une infection maternelle, ainsi qu'un antécédent familial d'un oncle décédé il y a deux mois d'une tuberculose pulmonaire.

Les symptômes ont débuté il y a dix jours avec une montée progressive de la fièvre, des maux de tête, des vomissements en jet, un refus alimentaire et une hémiparésie droite. À l'admission, l'examen clinique révèle un patient conscient (échelle de Glasgow 15/15), présentant une fièvre à 38,2 °C. L'examen neurologique montre une raideur de la nuque avec un signe de Kernig positif, sans sudation nocturne ni purpura. Le reste de l'examen clinique est normal.

Les résultats de laboratoire à l'admission montrent un taux d'hémoglobine de 14 g/dl, une hyperleucocytose à 11 460/mm<sup>3</sup>, principalement constituée de granulocytes neutrophiles (9 530/mm<sup>3</sup>, 83 %), et une lymphopénie à 1 000/mm<sup>3</sup>. La vitesse de sédimentation des érythrocytes est de 24 mm à la première heure, la protéine C-réactive (CRP) est à 12 mg/l, et une hyponatrémie à 128 mmol/l est observée. Les taux de glucose sanguin, les fonctions hépatiques et rénales sont normaux.

L'examen cyto bactériologique du liquide céphalorachidien (LCR) révèle une apparence claire avec 170 globules blancs par mm<sup>3</sup> (90 % de lymphocytes). L'examen direct après coloration de Gram est négatif, et les cultures sur gélose chocolat polyvitex et gélose au sang, incubées à 35 °C en atmosphère de 5 % de CO<sub>2</sub>, donnent également des résultats négatifs. L'analyse biochimique du LCR montre une augmentation des protéines à 0,74 g/l, une diminution des niveaux de glucose à 0,3 g/l (avec un taux de glucose sanguin de 0,85 g/l) et une baisse des niveaux de chlorure à 106 mmol/l.

Ce tableau clinique et biologique a conduit à suspecter une méningite tuberculeuse. Un test pour l'ADN du complexe Mycobacterium tuberculosis par Xpert MTB/RIF ultra (GeneXpert ®) est positif, indiquant la présence du gène de résistance à la rifampicine. L'examen direct du LCR après coloration de Ziehl-Neelsen est négatif, mais la culture sur milieu Lowenstein-Jensen devient positive après un mois.



Figure 1: Mycobacterium tuberculosis colonies sur Löwenstein-Jensen medium

La recherche de Mycobacterium tuberculosis dans des échantillons de crachats sur trois jours s'est révélée négative. Les radiographies thoraciques et les tomodensitométries (CT) thoraciques étaient normales, tandis qu'une IRM cérébrale a révélé un hydrocéphalus ventriculaire actif.

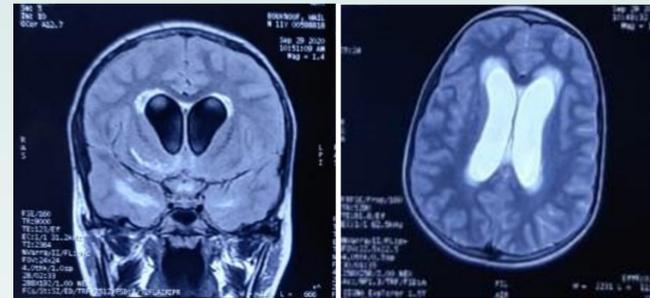


Figure 2: IRM cérébrale montrant un hydrocéphalus ventriculaire actif

Les niveaux d'immunoglobulines (IgG, IgM et IgA) étaient normaux et le test de dépistage du VIH s'est avéré négatif. Un avis spécialisé a été demandé auprès du service de pneumologie/phthisiologie de l'Hôpital Moulay Youssef à Rabat, et un traitement de deuxième ligne a été initié, comprenant : Amikacine 500 mg IVL 6 jours/7 pendant 40 jours, Lévofloxacine 500 mg pendant 24 mois, Linézolide 300 mg par jour pendant 24 mois, Bédaciline 100 mg par jour pendant 14 jours puis 1 comprimé tous les deux jours pendant 6 mois, Clofazimine 50 mg par jour pendant 24 mois, Cyclosérine 1 capsule par jour pendant 24 mois et vitamine B6 1 comprimé par jour pendant 24 mois.

## Discussion

La tuberculose demeure l'une des maladies infectieuses les plus menaçantes pour la santé des enfants. Cette population présente des caractéristiques cliniques, diagnostiques et thérapeutiques distinctes par rapport aux adultes. Bien que la tuberculose affecte principalement les poumons, ses conséquences les plus graves résultent de la capacité de Mycobacterium tuberculosis à se propager à d'autres organes.

Le transfert de bactéries des alvéoles pulmonaires vers les ganglions lymphatiques et d'autres sites a des conséquences contradictoires. D'une part, cela favorise la présentation des antigènes de M. tuberculosis, essentielle au développement d'une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T. D'autre part, cela peut entraîner une dissémination bactérienne, causant des formes sévères de la maladie, comme la tuberculose miliaire et méningée (1).

La pathogénie de la méningite tuberculeuse (TBM) fait l'objet de débats. Une caractéristique clé de la virulence mycobactérienne est sa capacité à traverser les barrières hémato-encéphalique et hémato-rachidienne. Bien que les mécanismes d'invasion ne soient pas entièrement compris, des études in vitro et sur des animaux suggèrent que M. tuberculosis peut réorganiser l'actine des cellules endothéliales des microvaisseaux cérébraux, facilitant ainsi sa pénétration (2). Un mécanisme dit de « cheval de Troie », où M. tuberculosis est transporté à travers la barrière hémato-encéphalique par des monocytes et des neutrophiles infectés, pourrait également exister (3).

La formation de « foyers de Rich » dans le cadre de la pathogénie de la TBM a également été décrite (4). Ces foyers se forment par l'activation des cellules microgliales et des astrocytes lorsque les bacilles accèdent au cerveau. Une fois formés, ces foyers peuvent devenir actifs rapidement ou après plusieurs mois, entraînant la libération de M. tuberculosis dans l'espace sous-arachnoïdien et déclenchant une cascade inflammatoire. Les changements inflammatoires résultants peuvent expliquer certaines caractéristiques cliniques de la TBM, notamment l'inflammation péri-vasculaire, les troubles de la perfusion cérébrale, l'hydrocéphalie et l'élévation de la pression intracrânienne.

La symptomatologie de la TBM peut être aiguë, subaiguë ou progressive, avec des symptômes non spécifiques au début, tels que malaise, fièvre légère et signes liés à une tuberculose pulmonaire. Les analyses biochimiques du LCR montrent souvent une apparence claire, un faible taux de glucose et une concentration protéique élevée (5). Le diagnostic cyto bactériologique repose sur la détection de bacilles acido-alcoolo-résistants dans le LCR et la culture mycobactérienne. Les tests de Ziehl-Neelsen pour la recherche de bacilles ont une sensibilité d'environ 50 %, tandis que la culture bactérienne varie de 60 % à 70 % (6).

Les méthodes de diagnostic moléculaire, comme le test Xpert MTB/RIF, ont été développées pour améliorer la détection rapide de la tuberculose, avec une sensibilité et une spécificité élevées pour la TBM. Une version améliorée, Xpert MTB/RIF Ultra, a également été développée, montrant une meilleure sensibilité pour détecter M. tuberculosis, notamment chez les patients VIH positifs. Selon une méta-analyse récente, le dosage de l'adénosine désaminase, classique pour la tuberculose extrapulmonaire, peut être réalisé sur le LCR avec une sensibilité de 89 % et une spécificité de 91 % (7).

L'imagerie joue également un rôle crucial dans le diagnostic de la TBM, l'IRM montrant une sensibilité supérieure à celle de la tomodensitométrie. Les anomalies neuroradiologiques fréquentes comprennent l'hydrocéphalie et l'augmentation des méninges basales. En outre, la gestion de la tuberculose multirésistante représente un défi significatif. Les régimes thérapeutiques doivent être adaptés en fonction de la sensibilité aux antibiotiques, avec l'inclusion de plusieurs médicaments efficaces, notamment des fluoroquinolones, pour traiter les formes multirésistantes avec atteinte du système nerveux central (8).

Ainsi, la complexité de la tuberculose, notamment chez les enfants, souligne la nécessité d'une approche diagnostique et thérapeutique nuancée et multidisciplinaire.

## Conclusion

La méningite tuberculeuse résistante aux médicaments chez les enfants représente un défi médical complexe et dévastateur. Les avancées dans le diagnostic, bien que significatives, soulignent la nécessité d'une approche nuancée et d'une recherche continue pour améliorer les outils de dépistage. Bien que les techniques de biologie moléculaire constituent un progrès, elles ne permettent pas d'exclure complètement la maladie, d'où la nécessité de renforcer la formation des professionnels de santé en matière de diagnostic précoce et de prise en charge rapide.

## Références bibliographiques

- (1) Krishnan, N., Robertson, B. D., & Thwaites, G. (2010). The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis, 90(6), 361-366.
- (2) Be, N. A., Kim, K. S., Bishai, W. R., & Jain, S. K. (2009). Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. Current molecular medicine, 9(2), 9499.
- (3) Nguyen, L., & Pieters, J. (2005). The Trojan horse: survival tactics of pathogenic mycobacteria in macrophages. Trends in cell biology, 15(5), 269276.
- (4) Davis, A. G., Rohlwinck, U. K., Proust, A., Figaji, A. A., & Wilkinson, R. J. (2019). The pathogenesis of tuberculous meningitis. Journal of leukocyte biology, 105(2), 267-280.
- (5) van Laarhoven, A., Dian, S., Ruesen, C., Hayati, E., Damen, M. S., Annisa, J., ... & van Crevel, R. (2017). Clinical parameters, routine inflammatory markers, and LTA4H genotype as predictors of mortality among 608 patients with tuberculous meningitis in Indonesia. The Journal of infectious diseases, 215(7), 1029-1039.
- (6) Thwaites, G. E., Chau, T. T. H., & Farrar, J. J. (2004). Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. Journal of clinical microbiology, 42(1), 378-379.
- (7) Pormohammad, A., Riahi, S. M., Nasiri, M. J., Fallah, F., Aghazadeh, M., Doustdar, F., & Pouriran, R. (2017). Diagnostic test accuracy of adenosine deaminase for tuberculous meningitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Infection, 74(6), 545-554.
- (8) Tucker, E. W., Pieterse, L., Zimmerman, M. D., Udawadia, Z. F., Peloquin, C. A., Gler, M. T., ... & Dooley, K. E. (2019). Delamanid central nervous system pharmacokinetics in tuberculous meningitis in rabbits and humans. Antimicrobial agents and chemotherapy, 63(10), 10-1128.