



FACULTE DE MEDECINE

CHU DE TLEMEN

SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSE



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE  
DOCTEUR EN MEDECINE

THEME

**MENINGO -ENCEPHALITE TUBERCULEUSE**

- Présenté par :  
LITIM MOHAMED  
LEGAID WISSAM  
BOUFARH NAIMA  
MOHAMED MINA
- Sous l'encadrement de : Dr BRAHIMI

## REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le résultat de plusieurs mois de recherche. Nous voulons adresser tous nos remerciements aux personnes avec lesquelles, on a pu échanger et qui nous ont aidés pour la rédaction de ce mémoire.

En commençant par remercier tout d'abord le Dieu tout puissant de nous avoir permis de réaliser ce mémoire et de réaliser notre rêve d'enfant de devenir médecin.

Un grand Merci à Docteur BRAHIMI, de nous avoir encadré pour ce mémoire, son aide nous a été précieuse et pour le temps qu'elle nous a consacré, et de nous avoir guidé vers les bonnes références.

Nous tenons aussi à remercier vivement le Chef Service Maladies Infectieuses Professeur BENABDALLAH et Professeur BENCHOUK, qui ont accepté de nous accueillir en stage au sein du service. Nous voudrions remercier également tous les personnels médical et paramédical pour leur gentillesse et leur soutien.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à nos familles : parents, frère et sœurs et tous nos proches et amis, qui nous ont accompagnés, aidés, soutenus et encouragés tout au long de la réalisation de ce mémoire.

# SOMMAIRE

## Partie Théorique

I. INTRODUCTION .....	8
II-HISTORIQUE.....	9
III. EPIDEMIOLOGIE .....	9
1. Données épidémiologiques .....	10
a. Facteurs favorisants .....	10
b. Situation nationale.....	11
c. Données épidémiologiques de la méningo-encéphalite tuberculeuse .....	12
2. Agent pathogène.....	13
a. Caractères cultureux .....	13
b. Caractères morphologiques .....	14
c. Constitution chimique de la paroi .....	16
d. Caractères biochimiques .....	17
e. Vitalité - Résistance.....	17
f. Caractères génétiques.....	17
3. Mode de contamination .....	18
4. Habitat .....	18
IV. PHYSIOPATHOLOGIE .....	18
V-ETUDE CLINIQUE.....	21
Type de description : « Méningo encéphalite tuberculeuse » .....	21
1. Anamnèse .....	21
2. Tableau Clinique.....	21
3. Evolution .....	29
a. Evolution favorable .....	29
b. Evolution défavorable .....	29
VI. FORMES CLINIQUES .....	31
1. Formes selon le terrain.....	31
a. Méningo-encéphalite du nourrisson.....	31
b. Méningo-encéphalite tuberculeuse et infection par le virus de l'immunodéficience humaine.....	31
c. Méningo-encéphalite et grossesse .....	32
2. Formes associées à d'autres localisations tuberculeuses .....	33
VI. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MENINGO-ENCEPHALITE TUBERCULEUSE.....	34
1. Arguments anamnestiques.....	34
2. Arguments cliniques.....	34
3. Examens para cliniques .....	38
a. Signes d'orientation .....	38
b. Signes de certitude (Etude du LCR).....	51

VII.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	63
VIII.	PRONOSTIC .....	64
IX.	TRAITEMENT .....	66
1.	Traitement curatif .....	66
a.	Antibiotiques antituberculeux.....	66
b.	Traitement immunomodulateur .....	75
c.	Traitement symptomatique: .....	76
2.	Traitement prophylactique.....	77
a.	La vaccination par le BCG .....	77
b.	Chiomioprofylaxie.....	78
c.	Recommandations générales .....	79
X.	CONCLUSION : .....	79
XI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	80

## Partie Pratique

I	–INTRODUCTION .....	888
II	–OBJECTIF PRINCIPAL.....	89
III	– POPULATION ET METHODES .....	90
IV	- RESULTATS.....	91
1.	Répartition des cas selon l'âge:.....	91
2.	Répartition des cas selon le sexe : .....	922
3.	Répartition des cas selon l'adresse .....	92
4.	Répartition des cas selon les antécédents personnels et/ou familiaux de tuberculose : .....	93
5.	Répartition des cas selon la notion de contagé : .....	93
6.	Répartition des patients selon les signes cliniques .....	94
7.	Répartition des cas selon les signes radiologiques.....	94
8.	Répartition des cas selon la durée de séjour hospitalier : .....	95
9.	Traitement antituberculeux.....	96
10	Répartition des cas selon les complications : .....	96
10.	Répartition des cas selon l'évolution : .....	977
V	–DISCUSSION .....	98
VI	–Conclusion.....	103
VII.	Références Bibliographiques .....	104

## ABREVIATIONS

ADA	: Adénosine Désaminase.
ADN	: Acide Désoxyribonucleique.
ANP	: Atrial Natriuretic Peptide.
BCG	: Bacille de Calmette et Guérin.
BK	: Bacille de Koch.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
CRP	: C Reactive Protein.
DELM	: Direction d'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies.
EEG	: Electroencéphalogramme.
GI	: Growth Indicator.
HSR	: Hôpital des Spécialités de Rabat.
IDR	: Intra Dermo Réaction.
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien.
LJ	: Loweinstein- Jensen.
MGIT	: Mycobacteria Growth Indicator Tube.
MT	: Mycobacterium Tuberculosis.
MTB	: Méningite Tuberculeuse.
NCCLS	: National Committee for Clinical Laboratory Standards.
NFS	: Numération et Formule Sanguine.
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé.
PCR	: Polymerase Chain Reaction.
PL	: Ponction Lombaire.
RGM	: Rapid Growth Mycobacteria.
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire.
SFM	: Société Française de Microbiologie.
TAG	: Technique d'Amplification Génique.
TCH	: Hydrazide de l'acide Thiophène Carboxilique.
TCT	: Test cutané à la tuberculine.
TDM	: Tomodensitométrie.
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutination Assay.
VDRL	: Veneral Disease Research Laboratory.
VIH	: Virus d'Immuno- déficience Humaine.
VPN	: Valeur Prédictive Négative.
VPP	: Valeur Prédictive Positive.
VS	: Vitesse de Sédimentation.

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau 1 :</b> Interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine.....	36
<b>Tableau 2 :</b> Dénombrement des BAAR par champ.....	53
<b>Tableau 3 :</b> Les effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux.....	71
<b>Tableau 4 :</b> Les effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux. ....	72

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure1</b> : Aspect des colonies de M .tuberculosis en chou-fleur.....	14
<b>Figure2</b> : Colorisation de Ziehl Neelsen. Les bacilles apparaissent rouges sur un fond bleu de la préparation. ....	15
<b>Figure3</b> : schéma illustrant la constitution de la paroi du mycobacterium tuberculosis.....	15
<b>Figure4</b> : Coloration à l'auramine: les bacilles apparaissent jaunes fluorescents sur un fond rouge.....	16
<b>Figure5</b> : Physiopathologie de l'infection tuberculeuse.....	20
<b>Figure6</b> : Coupe axiale en séquence pondérée en T1 après injection de produit de contraste : épaissement et rehaussement méningés des citernes de la base avec des Tuberculomes leptoméninges. ....	41
<b>Figure7</b> : Coupe sagittale après injection de produit de contraste : Tuberculomes suset sous-tentoriels rehaussés intensément par le produit de contraste. ....	42
<b>Figure8</b> : Rétrécissement et des irrégularité de l'artère cérébrale moyenne gauche. ....	43
<b>Figure9</b> : aspect du milieu LJ.....	44
<b>Figure10</b> : Schéma montrant les techniques d'amplification génique .....	55
<b>Figure11</b> : Distribution par âge et sexe.....	60

# Partie Théorique

## I. INTRODUCTION

La tuberculose demeure un problème de santé publique à l'échelle mondiale, et en particulier, dans les pays en voie de développement où les conditions sanitaires et socio-économiques constituent des lieux fertiles pour le maintien et la propagation de ce fléau.

Ces dernières décennies et avec l'apparition de l'infection à VIH, le problème de la tuberculose est réapparu de nouveau même dans les pays développés.

I. En Algérie, plus de 30000 nouveaux cas de tuberculose sont signalés chaque année, avec plus d'un millier de décès par an <sup>[1]</sup>.

II. La tuberculose neuroméningée, et en particulier la méningo-encéphalite, est une affection non exceptionnelle. Avec la méningite elles représentent les formes les plus graves de la tuberculose extra pulmonaire.

III. Cependant, sa mise en évidence clinique, radiologique et bactériologique se heurte parfois à des problèmes de diagnostic différentiel complexes et a des délais de réponse longs, difficilement acceptables pour le clinicien puisque corrélés à une mortalité et à des séquelles fonctionnelles lourdes. Actuellement, plusieurs progrès techniques, la PCR et différents tests immunologiques, permettent un diagnostic fiable de la méningo-encéphalite tuberculeuse, dans un délai de plus en plus court. Son traitement adapté peut être instauré précocement, améliorant ainsi son pronostic <sup>[2]</sup>

La prévention est le meilleur moyen de lutte anti tuberculeuse. Elle est basée sur la vaccination par le BCG, le dépistage et le traitement des malades et des sujets contacts.

IV. Au service des maladies infectieuses du centre hospitalier universitaire de Tlemcen nous avons mené une étude rétrospective sur les cas traités entre 2005 et 2015 pour suspicion de méningo-encéphalite tuberculeuse.

A travers ce travail, et à la lumière des données de la littérature récente, nous ambitionnons d'illustrer la difficulté du diagnostic bactériologique de la méningo-encéphalite tuberculeuse par les méthodes usuelles et de mettre en valeur l'intérêt des nouvelles techniques.

## II-HISTORIQUE

L'ancienneté de la tuberculose est attestée par l'existence de lésions osseuses caractéristiques du mal de Pott, découvertes sur des squelettes très anciens comme certains datés du néolithique ou chez des momies de l'Égypte ancienne. Polichinelle, avec sa bosse, n'est qu'une version moderne de la gibbosité pottique. Les preuves que les anciens connaissaient tant les formes osseuses que viscérales de la tuberculose existent dans l'iconographie et les textes anciens des civilisations méditerranéennes, orientales, extrême-orientales et aussi dans des poteries de l'Amérique précolombiennes.

Enfin, certaines formes de la maladie n'ont été individualisées que tardivement: ainsi la description de la méningite tuberculeuse ne remonte qu'au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle.

La tuberculose est entrée dans l'ère scientifique au début du XIX<sup>ème</sup> siècle grâce à Laennec. Celui-ci découvrit non seulement l'auscultation médiate, mais surtout, il individualisa la tuberculose en tant qu'entité anatomo-clinique ce que confirmera l'histologie, quelques dizaines d'années plus tard.

En effet, avant Laennec, les différentes formes de la maladie étaient considérées comme nosologiquement différentes. La transmissibilité de la tuberculose a été démontrée en 1866 par Villemin, déjà défendue par Frascator en Italie au XVI<sup>ème</sup> siècle.

Enfin, les progrès décisifs ont découlé des découvertes successives de la nature bactérienne de la tuberculose par Robert Koch en 1882, de la mise au point du BCG en 1921 par Calmette et Guérin, de la découverte de la streptomycine en 1943 par Waksman et, plus récemment, du séquençage complet du génome de *M.tuberculosis* en 1998.

---

## II. EPIDEMIOLOGIE

### 1. Données épidémiologiques

A l'échelle mondiale, la tuberculose affecte annuellement près de 10 millions de nouveaux malades et en tue 2 millions.

Selon les estimations de l'OMS, près du tiers de la population mondiale est infecté par le *M. tuberculosis*, dont 1 à 10% vont développer une tuberculose maladie.

Dans les pays en voie de développement, elle représente toujours un problème de santé majeur. Son taux d'incidence y atteint 50 à 100 pour 10000 habitants <sup>[3]</sup>.

#### a. Facteurs favorisants

##### ✓ Socio-économiques

Les variations suivant les pays, semblent directement liées au degré d'urbanisation et notamment au surpeuplement dans les villes, à la promiscuité et à la précarité des conditions de logement. Les périodes de guerre ont pratiquement toutes été marquées par une recrudescence temporaire de la maladie. La phase de décroissance, qui apparaît initialement de façon spontanée, serait due, selon certains épidémiologistes, à un phénomène de sélection naturelle des individus résistants.

##### ✓ Cultureux et ethniques :

L'incidence de la maladie subit également des variations notables en fonction de l'âge, du sexe, de la profession et de la race. Il y a cent cinquante ans, la maladie était réputée, être une affection des adultes jeunes, plus fréquente chez le sexe féminin. Ces notions se sont inversées au milieu du XXe siècle : la tuberculose concernait surtout les adultes et les sujets âgés, de sexe masculin.

Le taux annuel de l'infection a décru à partir des années cinquante, avec l'introduction des antituberculeux. Il s'était stabilisé entre 1960 et 1980.

### ✓ **Emergence du VIH :**

Ces dernières années, l'incidence de la tuberculose est en augmentation à cause de l'émergence du SIDA.

L'infection par le VIH modifie l'épidémiologie de la tuberculose à plusieurs niveaux.

Elle augmente le risque d'acquisition de l'infection tuberculeuse par augmentation de la réceptivité.

L'atteinte neuroméningée représente dans 10% des localisations tuberculeuses chez le patient VIH positif <sup>[4]</sup>.

## **b. Situation nationale**

La tuberculose était et reste à ce jour un problème de santé publique.

Dès l'indépendance, elle s'est imposée comme une priorité sanitaire avec un taux d'occupation de lits hospitaliers spécifique de 20%. Elle a été une des premières maladies à bénéficier d'un programme national de lutte (1965) <sup>[1]</sup>

### ✓ **Age :**

C'est la tranche d'âge entre 25 et 45 ans qui est la plus affectée par la maladie. Elle représente plus de la moitié des cas déclarés. <sup>[4]</sup>

L'étude des quartiles montre que la tuberculose touche de plus en plus les personnes relativement âgés et qu'elle diminue progressivement chez les plus jeunes. En outre, l'étude de l'évolution de la moyenne d'âge des cas déclarés chaque année montre une ascension régulière dans le temps: l'âge moyen des malades tuberculeux était d'environ 28 ans en 1980 et 32 ans en 1994 <sup>[5]</sup>  
[

### ✓ **Localisation :**

Le poumon est le lieu privilégié de la localisation tuberculeuse, représentant ainsi plus de la moitié des cas enregistrés chaque année. En effet, plus de 75% des cas de tuberculose ont une localisation respiratoire. Parmi les formes extra pulmonaires, les atteintes pleurales sont les plus fréquentes (45% des cas).

### ✓ **Morbidité et mortalité :**

La mortalité de la tuberculose permet d'éclairer les problèmes inhérents au diagnostic et à la conduite du traitement. Ce taux est estimé à 4 décès pour 100 000 habitants par an.

Le taux de létalité, malgré qu'il a diminué de manière significative ces dernières années, reste élevé 7.6-16 pour 100 000 habitants <sup>[1]</sup>

## **c. Données épidémiologiques de la méningo-encéphalite tuberculeuse**

La méningo-encéphalite tuberculeuse, de loin la forme la plus grave de la maladie, et demeure un fléau dans notre pays.

- **Age :**

La tuberculose extra-pulmonaire est observée dans tous les groupes d'âge. Contrairement à la tuberculose pulmonaire, elle est plus présente chez les enfants avec une incidence de 5,38 cas pour 100.000 habitants chez les 0-4 ans et 14,70 chez les 5-14 ans. Les pics d'incidences sont observés dans les mêmes groupes d'âge que la tuberculose pulmonaire : l'adulte jeune entre 25 et 34 ans (42,77) et le sujet âgé de plus de 64 ans (47,82) <sup>[2]</sup>

- **Sexe :**

La répartition de la méningo-encéphalite tuberculeuse en fonction du sexe est différemment apprécié dans la littérature pour la majorité de auteurs elle ne présente aucun intérêt, et l'affection peut toucher indifféremment les deux sexe.

## ✓ Contexte étiologique :

### \*Vaccination par le BCG :

Elle a enregistré néanmoins une baisse considérable, depuis l'introduction de la vaccination par le BCG dans les activités de la santé publique.

Cette constatation concorde avec la conclusion de Monnet <sup>[6]</sup> qui affirme que l'immunité par le BCG protège les sujets vaccinés à 90% pendant cinq ans, de sorte qu'ils ne présentent qu'exceptionnellement une METB.

### \*Contage tuberculeux :

Dans les séries pédiatriques, le contage tuberculeux est fréquemment retrouvé<sup>[7]</sup>.

## 2. Agent pathogène

### a. Caractères culturels

Le mycobactérium tuberculosis cultive très lentement (le temps de division est de vingt heures) en aérobie à 36°C et exige des milieux spéciaux <sup>[7]</sup>

Le milieu le plus utilisé est le milieu à l'œuf de Loewenstein-Jensen qui contient en outre des sels minéraux, de la glycérine, de l'asparagine, de la fécule de pomme de terre et du vert malachite. (Colorant qui inhibe la croissance des contaminants).

Le milieu à l'œuf de Coletso contient en plus d'autres substances pour la croissance de mycobactéries exigeantes (*M.bovis*, *M.africanum*).

Les caractères culturels en milieu solide permettent d'orienter le choix des tests d'identification les plus appropriés. L'aspect macroscopique des colonies (morphologie et pigmentation) ainsi que le délai de culture peuvent être très évocateurs de certaines espèces. Ainsi, les colonies de *M. tuberculosis* apparaissent en 15 à 21 jours sur milieu de Loewenstein-Jensen et sont élevées, épaisses, irrégulières, rugueuses, « en chou-fleur » (aspect eugonique) de couleur crème à beige chamois.

Parmi les mycobactéries atypiques, on distingue les espèces scotochromogènes (pigmentées en l'absence de lumière), photochromogènes (pigmentées en présence de lumière), non chromogènes (non pigmentées) et les mycobactéries à croissance rapide (RGM pour *rapid growth mycobacteria*)<sup>[8]</sup> (voir figure 2).

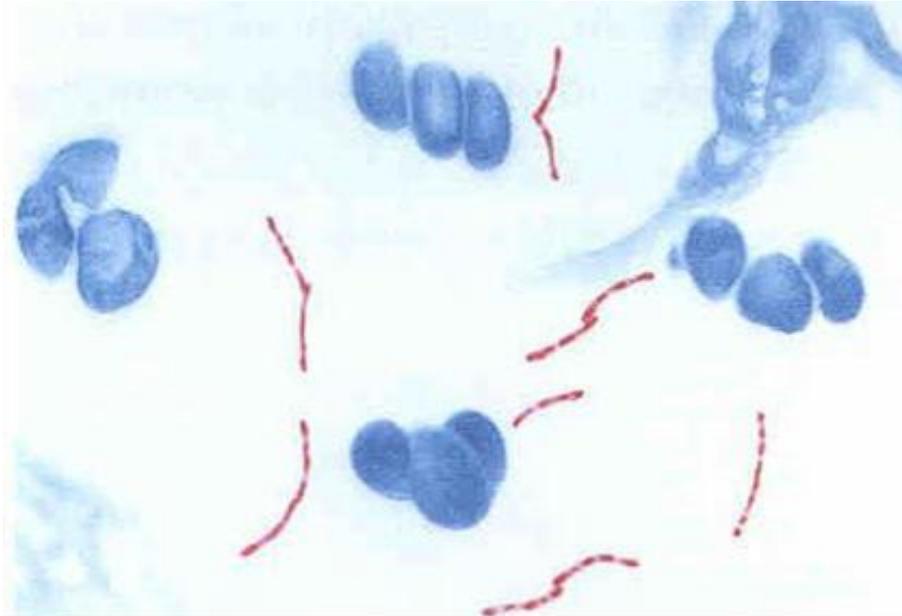


**Fig. 01** : Aspect des colonies de *M. tuberculosis* en chou-fleur<sup>[8]</sup>

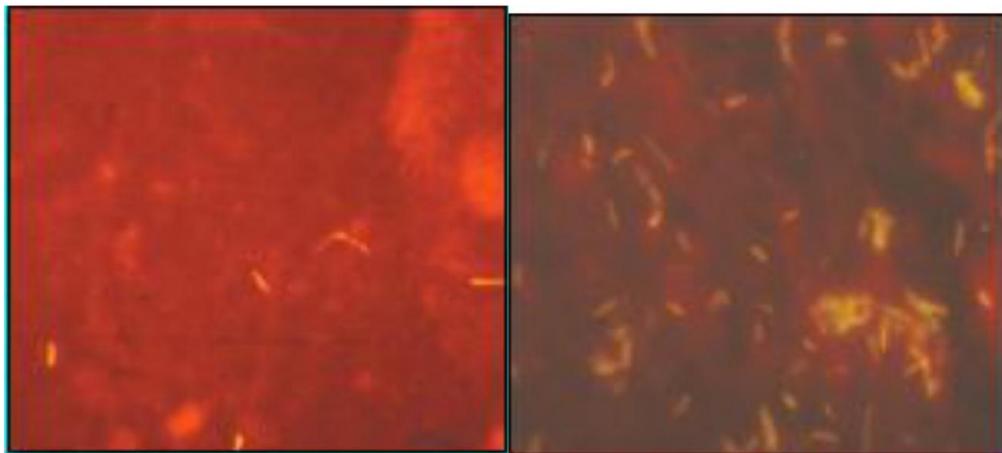
### **b. Caractères morphologiques**

C'est un fin bacille assez long (2 à 5 µm), légèrement incurvé. Il a la structure d'un Gram + mais est difficilement colorable par cette technique. Pour l'observer au microscope, il faut avoir recours à la méthode de Ziehl-Neelsen (bacille coloré par la fuschine) et à la coloration par l'auramine, révélant son alcool-acido résistance qui est une propriété commune à toutes les mycobactéries ce qui ne permet pas de conclure sur l'identité de l'espèce observée à ce stade de l'examen.

L'aspect microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen permet d'apprécier la forme, la coloration et le regroupement des bacilles. Les bacilles de Koch sont bien colorés, petits, incurvés, en amas denses ou en « cordes » bien visibles en milieu liquide immobiles, non sporulés, et non capsulés aux extrémités arrondies. Pour les autres espèces courantes, certains caractères microscopiques sont aussi très informatifs : les bacilles de *M. xenopi* sont longs et effilés, ceux de *M. kansasii* sont longs, larges et tigrés (« en échelle ») et ceux de *M. avium* sont courts et groupés en amas réguliers (voir Figures 3 et 4).



**Fig.02:** Colorisation de Ziehl Nelson. Les bacilles apparaissent rouges sur un fond bleu de la préparation <sup>[9]</sup>



**Fig.03:** Coloration à l'auramine: les bacilles apparaissent jaunes fluorescents sur un fond rouge <sup>[2]</sup>

### c. Constitution chimique de la paroi

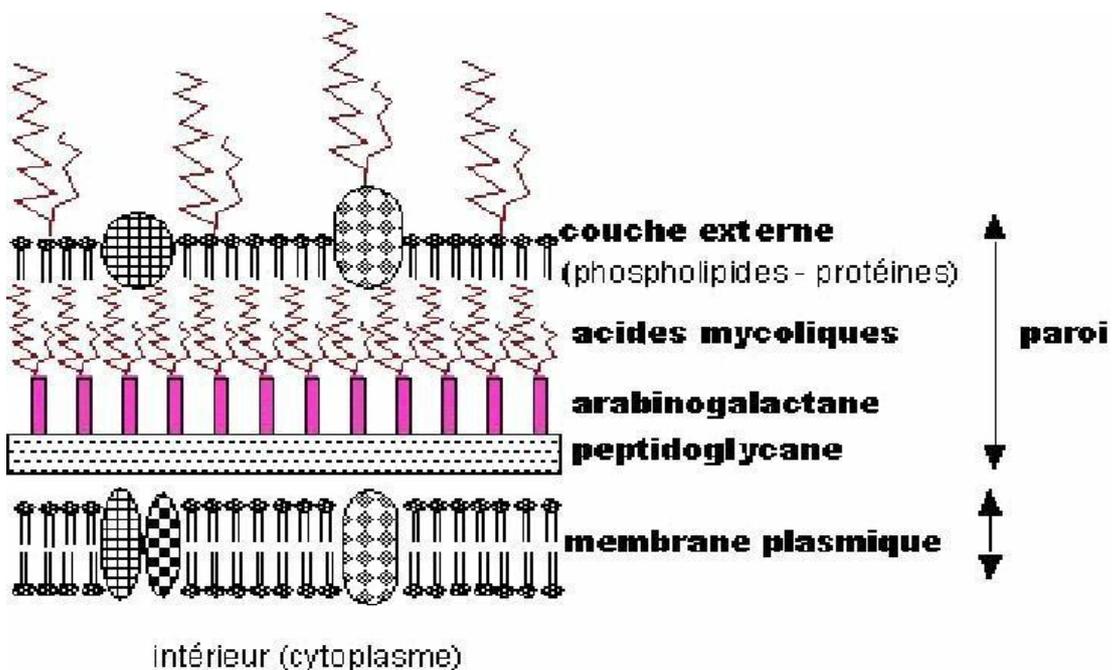
Les mycobactéries font partie des eubactéries. Ces bactéries produisent une paroi de structure unique, contenant de l'acide méso-diaminopimétique. Deux particularités existent chez ces bactéries :

- Acide muramique : composant essentiel du peptidoglycane.

Présence d'un oligosaccharide unique (arabinogalactane), lié aux acides mycoliques.

La paroi se caractérise par : la longueur de la chaîne carbonée, la présence d'une chaîne branchée c20-c25, la présence d'une double liaison et d'un groupement cyclopropane permettant à la molécule de changer d'orientation.

On a encore proposé que l'acide mycolique formant le feuillet interne était entouré par un feuillet externe formé de lipides solubles, l'ensemble donnant l'aspect bicouche asymétrique, lipidique de la membrane <sup>[10]</sup> (voir figure 5).



**Fig.04:** Schéma illustrant la constitution de la paroi du mycobactérium tuberculosis <sup>[10]</sup>

#### d. Caractères biochimiques

Les caractères biochimiques et enzymatiques constituent des caractéristiques de l'espèce *M. tuberculosis* permettant son identification au sein du genre <sup>[11]</sup>

- Présence de nitrate réductase, de catalase et d'uréase.
- Aérobie stricte.
- Catalase thermolabile.
- Nitrate réductase positive.
- Niacine test positif (production d'acide nicotinique).
- Résistance à l'hydrazide du l'acide thiophène carboxylique (TCH), par opposition à mycobactérium bovis sensible à (TCH).
- sensibilité à 50mg /ml à la pyrazinamide.

#### e. Vitalité - Résistance

Le BK est sensible à la chaleur, à la lumière du soleil, aux U.V, aux rayons X et à l'alcool à 70°C, mais résiste au froid et à la dessiccation, aux désinfectants et détergents.

#### f. Caractères génétiques <sup>[17]</sup>

La séquence complète du génome de *Mycobactérium tuberculosis* a été réalisée par des équipes française et britannique.

Ce résultat est d'une importance capitale car il va fournir les informations nécessaires à la conception de nouveaux moyens de lutte contre la tuberculose.

Le séquençage du génome de *Mycobactérium tuberculosis* a débuté en 1992 dans le but d'améliorer la compréhension de la biologie de la bactérie et de favoriser la mise au point de nouveaux traitements et vaccins contre la tuberculose.

Avec 4 411 529 paires de bases et 4 000 gènes, le génome de *M. tuberculosis* est le deuxième génome bactérien par la taille séquencé après celui d'*Escherichia coli*. L'analyse de la séquence a mis en évidence des particularités de *M. tuberculosis*

: le génome a un contenu très important (65%) de régions riches en 2 bases seulement : G et C. A la différence des autres bactéries, une très grande partie de ces capacités codantes est destinée à la production d'enzymes impliquées dans la synthèse et la dégradation de toutes sortes de lipides. En effet, le bacille tuberculeux pourrait certainement utiliser les lipides composant les membranes des cellules hôtes comme source d'énergie et de carbone.

Un résultat inattendu du séquençage a été la découverte de deux nouvelles familles de protéines, sources potentielles de variations antigéniques, au sein d'une

bactérie qui par ailleurs est génétiquement extrêmement homogène. Ces protéines semblent capables d'interférer avec la réponse immunitaire.

### 3. Mode de contamination

Ce sont les patients bacillifères qui sont à l'origine de la contamination, c'est-à-dire les patients dont l'examen direct de l'expectoration est positif, ce qui signifie qu'il existe au moins 10000 bacilles/ml de sécrétion. C'est le plus souvent le cas des tuberculoses excavées.

La contagion est favorisée par la toux et les éternuements qui permettent de disperser dans l'air les particules infectantes : une quinte de toux disperse 3 500 particules, un éternuement un million de particules. Seules les petites particules contenant un à trois bacilles sont susceptibles d'infecter un sujet indemne.

Les plus grosses particules s'impactent au niveau du nasopharynx ou sont arrêtées dans l'arbre trachéobronchique et éliminées via le tapis mucociliaire. Les petites particules de quelques micromètres vont arriver jusqu'aux alvéoles et pourront entraîner une infection en permettant aux bacilles de se multiplier dans les macrophages alvéolaires. Ceci implique à la fois une bactérie virulente et des macrophages insuffisamment actifs. On considère que 5 à 200 bacilles vivants doivent être inhalés pour que puisse se développer une lésion tuberculeuse. Le temps durant lequel on partage le même volume d'air avec un sujet contagieux est important <sup>[12]</sup>

### 4. Habitat

La présence de *M. tuberculosis* est étroitement liée à la présence humaine. L'excrétion du bacille par le malade explique qu'on puisse l'isoler de façon transitoire dans l'environnement, car il peut survivre au froid et à la dessiccation. Il est sensible aux agents physiques comme les rayonnements ionisants, les UV et la lumière.

Sa sensibilité aux agents chimiques est variable : détruit par l'alcool à 70°, il résiste à de nombreux antiseptiques, aux bases et aux acides dilués. Dans l'environnement familial de l'homme, les petits mammifères et les oiseaux peuvent s'infecter et devenir eux-mêmes vecteurs de la tuberculose, de même que les gros mammifères d'élevage contaminés par l'homme.

## IV. PHYSIOPATHOLOGIE

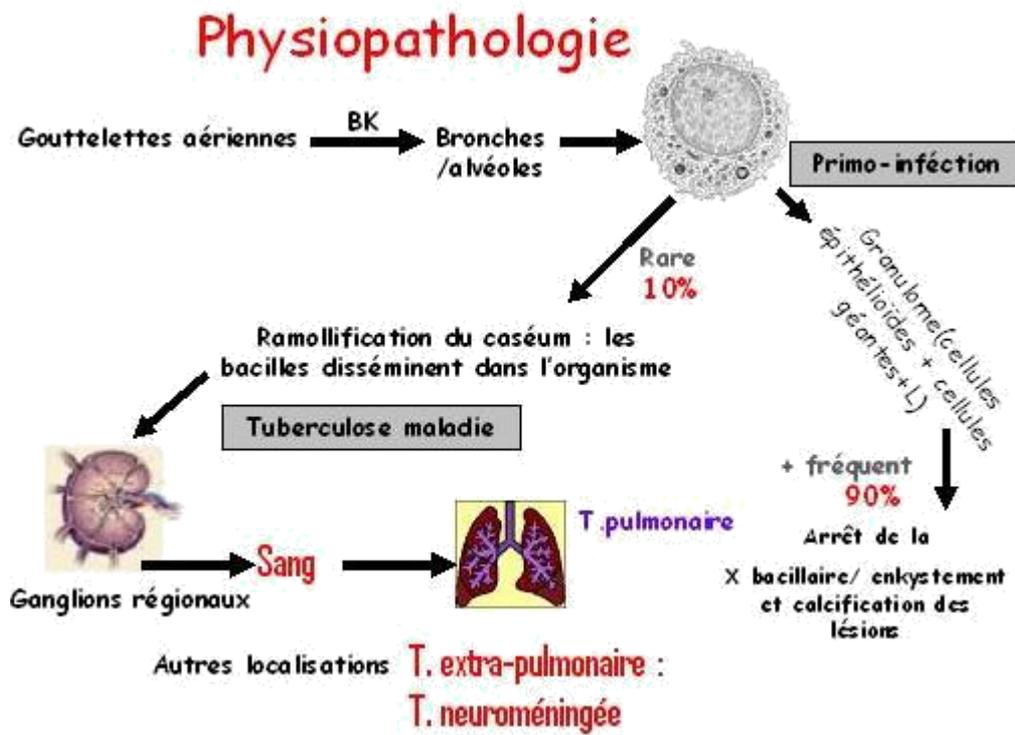
La physiopathologie de la méningo-encéphalite tuberculeuse a bénéficié d'un éclairage particulier dès les années 1920 et 1930, grâce aux travaux d'Arnold Rich et d'Howard Mc Cordock. Lors d'analyses post-mortem, ces auteurs ont en effet montré qu'un foyer, appelé foyer de Rich, se développait dans le cortex cérébral ou dans les méninges, libérant lors de sa caséification des bacilles tuberculeux dans l'espace sous-arachnoïdien. Il se forme alors un exsudat dense et gélatineux qui, en enveloppant les artères et les nerfs crâniens, peut conduire au développement d'une hydrocéphalie ou à des lésions de vascularite. Si l'association fréquente d'une miliaire à la méningite tuberculeuse était un fait établi surtout chez l'enfant, la relation entre les deux entités demeurerait controversée. En effet, alors que Rich et Mc Cordock les considéraient comme deux entités séparées, les travaux post-mortem de Mac Gregor et Green montraient clairement que les bacilles tuberculeux atteignaient le tissu méningé ou sous-cortical à la faveur d'une dissémination hématogène. Ainsi, si l'existence du foyer de Rich conserve un rôle fondamental. Une analyse récente accorde une place importante à la miliaire dans la physiopathologie de la méningo-encéphalite tuberculeuse <sup>[13]</sup>

(Voir figure 1).

Cette dissémination hématogène se produit à partir d'un foyer initial, soit dans les semaines qui suivent la primo-infection avant que l'organisme infecté n'ait eu le temps de monter un état d'immunité spécifique, soit plus tardivement à l'occasion d'une baisse spontanée ou provoquée de l'immunité, notamment au cours d'une infection par le VIH<sup>[14]</sup>

À cette théorie de dissémination hématogène, s'oppose l'impossibilité de reproduire chez l'animal une méningo-encéphalite tuberculeuse par simple injection intra-artérielle expérimentale de mycobactérium tuberculosis <sup>[15]</sup>

La méningo-encéphalite s'installant progressivement et risquant de laisser des séquelles graves, son diagnostic précoce est difficile mais nécessaire. La vaccination BCG, qui a pour but de créer artificiellement un état d'immunité spécifique antituberculeux, de prévenir la dissémination hématogène du bacille de Koch et donc la plupart des méningo-encéphalites tuberculeuses contemporaines de la primo infection, doit être continuée tant que le risque annuel d'infection tuberculeuse est élevé <sup>[14]</sup>



**Fig. 05** : physiopathologie de la méningo-encéphalite tuberculeuse

## V-ETUDE CLINIQUE

### Type de description : « Méningo encéphalite tuberculeuse »

#### 1. Anamnèse

L'interrogatoire doit chercher la notion de vaccination par le BCG, de contagement tuberculeux, de primo infection tuberculeuse non traitée, ou d'antécédent de tuberculose maladie.

Il doit également évaluer la notion de terrain : âge avancé, diabète, corticothérapie au long cours, éthylisme, infection par le VIH.

#### 2. Tableau Clinique

##### ❖ Phase prodromique :

La méningo-encéphalite de l'adulte est souvent précédée d'une longue période marquée par le développement insidieux de symptômes non spécifiques : tendance à la somnolence diurne, perte de l'appétit, chute du poids, irritabilité, céphalées, voire éléments confusionnels ou dépressifs contribuant, trouble du comportement surtout chez les personnes seules, retarder l'accès aux soins. Une fébricule est fréquente mais non constante.

Chez l'enfant, Dans un tiers des cas, on relève des céphalées ou des vomissements, la fièvre est inconstante.

##### Signes généraux :

###### ➤ Fièvre

La fièvre est présente à quelques rares exceptions, elle est souvent modérée, autour de 38°C. Cependant, elle peut quelquefois être supérieure à 39°C, comme elle peut manquer.

Elle peut être la première manifestation clinique de la tuberculose et peut précéder de quelques semaines les premiers signes de la maladie. Au cours d'une fièvre prolongée, un premier LCR normal n'élimine pas le diagnostic et il faut savoir renouveler la ponction lombaire si le doute persiste.

Dans les formes graves, les lésions bulbaires peuvent être la cause de grands dérèglements thermiques.

###### ➤ Altération de l'état général

La fatigue, une perte de poids sont fréquentes. La dénutrition est un facteur favorisant important dans les pays de forte endémie. La bonne conservation de l'état général est possible et, en aucun cas, ne doit faire exclure l'éventualité d'une tuberculose.

v **Signes neuro méningés**

Ø **Syndrome méningé**

À la différence des autres méningites bactériennes aiguës, tous les éléments du syndrome méningé sont rarement réunis d'emblée.

Dans un premier temps, l'expression clinique peut être limitée à des céphalées, des vomissements ou trompeuse telles des douleurs abdominales, des otalgies chez l'enfant, des cervicalgies ou une sciatalgie évoquant la possibilité d'une localisation temporairement limitée à la méninge spinale ou à son manchon péri radiculaire chez l'adulte.

Le syndrome méningé peut être masqué par la symptomatologie neurologique. Il est absent dans les formes comateuses et très hypotoniques.

### ➤ **Altération de la conscience**

Une somnolence diurne contrastant avec une insomnie nocturne est fréquente au début de la maladie puis s'installe une altération de la conscience et tous les degrés existent entre la simple obnubilation et le coma profond. Un coma d'emblée est possible. Il peut être postcritique, en particulier chez l'enfant et chez la personne âgée, ou conséquence d'un accident ischémique ou hypoxique.

Chez l'adulte, il n'est pas exceptionnel que des troubles du comportement, un syndrome confusionnel ou un delirium tremens inaugurent la maladie ou que l'interrogatoire de l'entourage ne révèle, dans les semaines qui ont précédé, un état d'indifférence et d'adynamie, voire un syndrome dépressif.

Au cours de l'évolution, l'altération de la conscience peut être la conséquence d'un trouble respiratoire ou métabolique (hyponatrémie), d'une HIC par hydrocéphalie ou d'un nouvel accident ischémique, voire de ce que Dastur a appelé une encéphalopathie tuberculeuse responsable de larges plages de démyélinisation visualisées par la résonance magnétique nucléaire (RMN) [16]

### ☒ **Paralysies des nerfs crâniens**

Elles évoquent une atteinte de la base. Il s'agit principalement d'une paralysie oculomotrice, celle de la IIIe paire étant plus significative que celle de la VIe paire, conséquence possible d'un œdème cérébral. Une inégalité pupillaire avec modification des réactions à la lumière, la survenue brutale d'une ophtalmoplégie douloureuse ont été signalées.

La paralysie du nerf facial est possible.

### ☒ **Signes basilaires**

On entend par là les signes de souffrance bulbo protubérantielle observés dans les formes graves. Les anomalies du rythme respiratoire ont un grand intérêt séméiologique si elles surviennent en dehors d'un trouble majeur de la conscience. Les irrégularités du pouls et de la tension artérielle, les bouffées vasomotrices ne

doivent être retenues comme signes d'atteinte basilaire que si tout désordre de l'hématose et de l'équilibre hydro électrolytique a été formellement éliminé.

### ➤ Convulsions

Elles peuvent être la première manifestation de la maladie, surtout chez la personne âgée et l'enfant où elle aurait une signification pronostique défavorable. Survenant au cours de l'évolution, elles font rechercher une hyponatrémie, une hypoxie, un œdème cérébral. Les épilepsies focales peuvent correspondre à une lésion ischémique ou à un tuberculome cortical ou sous-cortical.

Devant un trouble de conscience mal expliqué, il est prudent de faire un électroencéphalogramme à la recherche d'un état de mal épileptique infra clinique.

### ➤ Hémiplégies et autres déficits neurologiques

Ils se constituent très rapidement, ils sont parfois révélateurs de la maladie, il peut s'agir d'une monoplégie correspondant à un ramollissement superficiel ou d'une hémiplégie massive consécutive à une ischémie profonde et étendue, compliquée d'aphasie, laquelle peut être observée isolément.

L'examen neuro pathologique ne met pas toujours en évidence une lésion vasculaire à l'origine des symptômes constatés, alors que d'autres lésions ischémiques fréquemment identifiées par la TDM dans le mésencéphale, et de pronostic défavorable, n'ont pas de traduction clinique [17]

Le déficit moteur peut être en rapport avec des tuberculomes associés à la méningite, en particulier chez l'enfant et dans les zones de forte endémie.

Exceptionnellement, un déficit moteur apparu progressivement a pu être rapporté au développement initialement hémisphérique, le plus souvent dans la vallée sylvienne, de l'exsudat méningé<sup>[10]</sup>.

Dans deux observations, qui n'ont pas été publiées, après quelques jours de fièvre et de céphalées, une cécité est survenue brusquement accompagnée de troubles de la conscience rapidement régressifs. Des lésions arachnoïdiennes majeures et un tuberculome ayant été éliminés, un mécanisme ischémique a été invoqué pour expliquer la soudaineté d'installation des symptômes. Dans les deux cas, cette cécité a été définitive, contrastant avec l'évolution favorable de la méningo-encéphalite. Ces données seront essentielles pour la conception de vaccins, pour la compréhension des mécanismes immunitaires protecteurs et peut-être pour expliquer les réponses variées observées dans différents programmes de vaccination par le BCG.

Le *M. tuberculosis* est naturellement résistant à de nombreux antibiotiques, en grande partie parce que son enveloppe cellulaire agit comme une barrière. La séquence montre clairement que le génome bactérien contient plusieurs autres déterminants potentiels de résistance (lactamases, acetyltransferases, pompes à efflux etc.) et explique certaines bases moléculaires de la virulence mycobactérienne. La connaissance de ces mécanismes supposés de résistance et de virulence devrait

permettre d'améliorer l'utilisation des médicaments existants et de faciliter la conception de nouveaux traitements.

L'élucidation, grâce au séquençage, des caractéristiques biologiques particulières au *Mycobacterium tuberculosis* est désormais envisageable: la croissance lente de la bactérie contribue à la nature chronique de la maladie et impose un traitement de longue durée; la capacité de latence et de réactivation du bacille des dizaines d'années après l'infection est vraisemblablement programmée génétiquement.

### 3. Evolution

#### a. Evolution favorable

Constante si diagnostic est précoce, et traitement correct et précoce. Il n'est pas rare de constater une aggravation transitoire des symptômes dans les 48h qui suivent l'instauration du traitement. L'amélioration est progressive, très variable d'un cas à un autre et s'étend sur plusieurs semaines. La correction de l'hypo glycorachie en 15 à 21 jours, la proteinorrhachie en 2 à 3 mois et doit être contrôlée fréquemment car sa ré-élévation traduit en général une complication.

#### b. Evolution défavorable

##### ➤ Hydrocéphalie :

Elle est la complication la plus fréquemment observée. Le plus souvent, il s'agit d'une hydrocéphalie communicante constituée à la phase aiguë, plus rarement par obstruction dans le 4<sup>e</sup> ventricule ou l'aqueduc de Sylvius. Elle peut être présente dès le début de la maladie ou se constituer 1 ou 2 mois plus tard, justifiant de la rechercher devant une aggravation ou un arrêt de la progression dans une évolution jusque-là favorable.<sup>[18]</sup>

- ❖ Purpura extensif.
- ❖ Aggravation progressive du coma
- ❖ Troubles respiratoire : Cheynes-stokes, pauses respiratoires ; encombrements broncho-pulmonaire ; insuffisance respiratoire
- ❖ Troubles végétatifs : bradycardie et poussées hypertensives par hypertension intracrânienne ou hypercapnie ; collapsus d'origine centrale ou respiratoire ; hypothermie.
- ❖ Hypertension intracrânienne pouvant témoigner d'un blocage à l'écoulement du LCR avec hydrocéphalie liée au feutrage arachnoïdien.
- ❖ Choc septique ou pathologie sous-jacente susceptible de décompenser.

##### ➤ Arachnoïdite :

Elle se manifeste par des signes de souffrance médullaire apparaissant en cours de traitement ou plusieurs mois, voire années après la maladie.<sup>[19]</sup>

##### ➤ Complications visuelles :

Elles se traduisent par une baisse de l'acuité visuelle apparaissant habituellement au décours de la phase aiguë vers la 4<sup>ème</sup> semaine mais quelquefois beaucoup plus tard alors que la guérison clinique semble obtenue. À l'examen, la papille est pâle par atrophie optique, la cause en est habituellement une

arachnoïdite mais il faut toujours s'assurer qu'il n'y a pas un tuberculome du chiasma associé. La baisse de l'acuité visuelle peut être la première manifestation d'une hydrocéphalie.<sup>[20]</sup>

#### v **Complications endocriniennes :**

Elles surviennent au décours de la maladie ou plus souvent des mois ou des années après l'épisode aigu. L'obésité en est la manifestation la plus fréquente ; plus rarement, il s'agit d'un retard de croissance ou d'un hypogénitalisme, le diabète insipide ou une puberté précoce étant exceptionnels.

Quelques observations de pan hypopituitarisme ont pu être rapportées. L'origine du déficit est hypophysaire dans la majorité des cas, hypothalamique quelquefois. La cause en est une arachnoïdite ou une ischémie secondaire à une artérite dans les territoires des artères perforantes, voire d'un tuberculome.

L'apparition de signes endocriniens à distance de l'épisode aigu justifie une surveillance sur le long terme. Les dosages radio-immunologiques ont mieux fait connaître le déficit hormonal et mis en évidence des déficits thyroïdiens ou surrénaliens latents. La constatation de calcifications supra sellaires fait redoubler de vigilance. Un traitement hormonal de substitution est nécessaire<sup>[21]</sup>.

Une hypothermie chronique a été rapportée au décours d'une méningite tuberculeuse chez une jeune infirmière et attribuée à une probable souffrance diencéphalique<sup>[22]</sup>.

## VI. FORMES CLINIQUES

### 1. Formes selon le terrain

#### a. Méningo-encéphalite du nourrisson

Elle s'individualise par son mode de contamination et sa sémiologie.

L'hypotonie remplace le plus souvent la raideur méningée et le diagnostic doit être suspecté sur une somnolence inhabituelle de l'enfant, un plafonnement intermittent du regard et, à l'examen assis, en dehors des cris, une tension de la fontanelle. La cutiréaction est très positive. La contamination habituellement massive est le fait d'un parent proche.

#### b. Méningo-encéphalite tuberculeuse et infection par le virus de l'immunodéficience humaine

Le taux d'incidence cumulé sur 12 ans de l'atteinte neuro-méningée d'origine tuberculeuse était aux États-Unis en 1996 de 1,72 pour 100 000 habitants chez les personnes non contaminées par le VIH (VIH-N) et de 400 pour 100 000 chez les personnes contaminées par le VIH (VIH-P). L'atteinte neuroméningée représente presque 10% des complications tuberculeuses chez les patients VIH-P. Elle est, dans la moitié des cas, la première infection définissant le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). Elle est aux États-Unis la première complication méningée devant la cryptococcose. En Afrique, l'ordre s'inverse. Une méningite tuberculeuse associée à une méningite à cryptocoques a été rapportée <sup>[23]</sup>. La méningo-encéphalite tuberculeuse survient chez les sujets assez sévèrement immunodéprimés, un taux de T4 très bas ayant une signification péjorative.

L'expression clinique méningée n'est pas différente chez les sujets VIH-P, en revanche, les tuberculomes cérébraux y seraient plus fréquents <sup>[24]</sup>. Dans une étude comparative de 60 sujets, les accidents vasculaires cérébraux sont plus fréquents chez les sujets VIH-P alors que l'exsudat méningé, élément favorisant les lésions vasculaires, est beaucoup moins important chez les sujets VIH-N <sup>[25]</sup>. La prise de contraste méningée est inconstante chez les sujets VIH-N et peut n'apparaître

qu'une fois le traitement engagé. Le diagnostic est habituellement plus vite évoqué chez les personnes VIH-P, facilité par la découverte d'une tuberculose extra pulmonaire plus fréquente, adénopathies périphériques intra thoraciques ou intra-abdominales par exemple.

Une méningo-encéphalite tuberculeuse a pu se développer chez des patients VIH-P recevant un traitement antituberculeux pour un MT non multi résistant, probablement par diminution du taux sérique des antituberculeux consécutive au traitement antirétroviral rendant les concentrations dans le

LCR insuffisantes. Les modifications du LCR sont atténuées et, dans un cas d'immunodépression très sévère, absentes <sup>[26]</sup>.

### **c. Méningo-encéphalite et grossesse**

L'association méningo-encéphalite tuberculeuse et grossesse est une forme peu retrouvée dans la littérature. La prise en charge thérapeutique nécessite une équipe multidisciplinaire, notamment dans les formes graves avec grossesse évolutive.

En effet un cas de méningo-encéphalite tuberculeuse chez une femme enceinte de 26 SA avec grossesse gémellaire a été publié. La patiente était correctement vaccinée par le BCG sans notion de contag tuberculeux récent. La symptomatologie été marqué par l'apparition de céphalées, d'une fièvre, de vomissements et d'un état de confusion puis aggravation neurologique avec apparition de parésie du membre supérieur gauche et mydriase bilatérale. La patiente a bénéficié d'un traitement anti bacillaire d'épreuve par voie entérale.

La culture du LCR a confirmé le diagnostic de méningo-encéphalite tuberculeuse en identifiant le bacille de Koch, sensible aux anti bacillaires en cours. L'évolution clinique s'est marquée par une amélioration notable et une bonne tolérance du traitement anti bacillaire La grossesse a été menée à terme avec accouchement de deux nouveau-nés qui ont été admis dès leur naissance en unité de soins intensifs pédiatriques et ont été mis sous isoniazide à 5 mg/kg par jour pendant trois mois<sup>[27]</sup>.

## **2. Formes associées à d'autres localisations tuberculeuses**

L'association de la METB à une seconde localisation tuberculeuse est très fréquente, puisque retrouvée dans dans 50% à 93% des cas selon les séries.

L'atteinte pleuro pulmonaire est la localisation secondaire la plus fréquente <sup>[28]</sup>, elle est facilement mise en évidence par la radio pulmonaire, qui prend dans ce cas une grande valeur diagnostique.

La survenue de la METB dans un contexte de miliaire tuberculeuse est différemment appréciée par les auteurs. Pour Ponsot <sup>[29]</sup>, il s'agit d'une éventualité rare, survenant dans 5% à 10% des cas Decobert <sup>[29]</sup>.

Les autres associations tuberculeuses extra pulmonaires peuvent intéresser n'importe quel organe. On retrouve ainsi la tuberculose ganglionnaire, osseuse, hépatique, rénale, appendiculaire, médullaire, articulaire, laryngée, péritonéale et péricardique.

## VI. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MENINGO-ENCEPHALITE TUBERCULEUSE

Le diagnostic de la méningo-encéphalite tuberculeuse repose sur un faisceau d'arguments où la clinique occupe une place primordiale permettant d'orienter et d'interpréter les examens biologiques et radiologiques.

### 1. Arguments anamnestiques

L'interrogatoire doit chercher la notion de vaccination par le BCG, de contage tuberculeux, de primo infection tuberculeuse non traitée, ou d'antécédent de tuberculose maladie.

Il doit également évaluer la notion de terrain : âge avancé, diabète, corticothérapie au long cours, éthylisme, infection par le VIH.

### 2. Arguments cliniques

#### ❖ Phase prodromique :

La méningo-encéphalite de l'adulte est souvent précédée d'une longue période marquée par le développement insidieux de symptômes non spécifiques : tendance à la somnolence diurne, anorexie, amaigrissement, irritabilité, céphalées, voire éléments confusionnels ou dépressifs contribuant, trouble du comportement surtout chez les personnes seules, à retarder l'accès aux soins. Une fébricule est fréquente mais non constante.

Chez l'enfant, Dans un tiers des cas, on relève des céphalées ou des vomissements, la fièvre est inconstante.

## ❖ Phase d'état :

### Signes généraux :

#### ➤ Fièvre :

La fièvre est présente à quelques rares exceptions, elle est souvent modérée, autour de 38°C. Cependant, elle peut quelquefois être supérieure à 39°C, comme elle peut manquer.

Elle peut être la première manifestation clinique de la tuberculose et peut précéder de quelques semaines les premiers signes de la maladie. Au cours d'une fièvre prolongée, un premier LCR normal n'élimine pas le diagnostic et il faut savoir renouveler la ponction lombaire si le doute persiste.

Dans les formes graves, les lésions bulbaires peuvent être la cause de grands dérèglements thermiques.

#### ➤ Altération de l'état général :

La fatigue, une perte de poids sont fréquentes. La dénutrition est un facteur favorisant important dans les pays de forte endémie. La bonne conservation de l'état général est possible et, en aucun cas, ne doit faire exclure l'éventualité d'une tuberculose.

## ❖ Signes neuroméningés :

#### ➤ Syndrome méningé :

À la différence des autres méningites bactériennes aiguës, tous les éléments du syndrome méningé sont rarement réunis d'emblée.

Dans un premier temps, l'expression clinique peut être limitée à des céphalées, des vomissements ou trompeuse telles des douleurs abdominales, des otalgies chez l'enfant, des cervicalgies ou une sciatgie évoquant la possibilité d'une localisation temporairement limitée à la méninge spinale ou à son manchon périradiculaire chez l'adulte.

Le syndrome méningé peut être masqué par la symptomatologie neurologique. Il est absent dans les formes comateuses et très hypotoniques.

➤ Altération de la conscience :

Une somnolence diurne contrastant avec une insomnie nocturne est fréquente au début de la maladie puis s'installe une altération de la conscience et tous les degrés existent entre la simple obnubilation et le coma profond. Un coma d'emblée est possible. Il peut être postcritique, en particulier chez l'enfant et chez la personne âgée, ou conséquence d'un accident ischémique ou hypoxique.

Chez l'adulte, il n'est pas exceptionnel que des troubles du comportement, un syndrome confusionnel ou un delirium tremens inaugurent la maladie ou que l'interrogatoire de l'entourage ne révèle, dans les semaines qui ont précédé, un état d'indifférence et d'adynamie, voire un syndrome dépressif.

Au cours de l'évolution, l'altération de la conscience peut être la conséquence d'un trouble respiratoire ou métabolique (hyponatrémie), d'une HIC par hydrocéphalie ou d'un nouvel accident ischémique, voire de ce que Dastur a appelé une encéphalopathie tuberculeuse responsable de larges plages de démyélinisation visualisées par la résonance magnétique nucléaire (RMN) [16].

➤ Paralysies des nerfs crâniens

Elles évoquent une atteinte de la base. Il s'agit principalement d'une paralysie oculomotrice, celle de la IIIe paire étant plus significative que celle de la VIe paire, conséquence possible d'un œdème cérébral. Une inégalité pupillaire avec modification des réactions à la lumière, la survenue brutale d'une ophtalmoplégie douloureuse ont été signalées.

La paralysie du nerf facial est possible.

➤ Signes basilaires

On entend par là les signes de souffrance bulboprotubérantielle observés dans les formes graves. Les anomalies du rythme respiratoire ont un grand intérêt séméiologique si elles surviennent en dehors d'un trouble majeur de la conscience. Les irrégularités du pouls et de la tension artérielle, les bouffées vasomotrices ne

doivent être retenues comme signes d'atteinte basilaire que si tout désordre de l'hématose et de l'équilibre hydroélectrolytique a été formellement éliminé.

➤ *Convulsions :*

Elles peuvent être la première manifestation de la maladie, surtout chez la personne âgée et l'enfant où elle aurait une signification pronostique défavorable. Survenant au cours de l'évolution, elles font rechercher une hyponatrémie, une hypoxie, un oedème cérébral. Les épilepsies focales peuvent correspondre à une lésion ischémique ou à un tuberculome cortical ou sous-cortical.

Devant un trouble de conscience mal expliqué, il est prudent de faire un électroencéphalogramme à la recherche d'un état de mal épileptique infraclinique.

➤ *Hémiplégies et autres déficits neurologiques :*

Ils se constituent très rapidement, ils sont parfois révélateurs de la maladie, il peut s'agir d'une monoplégie correspondant à un ramollissement superficiel ou d'une hémiplégie massive consécutive à une ischémie profonde et étendue, compliquée d'aphasie, laquelle peut être observée isolément.

L'examen neuropathologique ne met pas toujours en évidence une lésion vasculaire à l'origine des symptômes constatés, alors que d'autres lésions ischémiques fréquemment identifiées par la TDM dans le mésencéphale, et de pronostic défavorable, n'ont pas de traduction clinique [17].

Le déficit moteur peut être en rapport avec des tuberculomes associés à la méningite, en particulier chez l'enfant et dans les zones de forte endémie.

Exceptionnellement, un déficit moteur apparu progressivement a pu être rapporté au développement initialement hémisphérique, le plus souvent dans la vallée sylvienne, de l'exsudat méningé.

Dans deux observations, qui n'ont pas été publiées, après quelques jours de fièvre et de céphalées, une cécité est survenue brusquement accompagnée de troubles de la conscience rapidement régressifs. Des lésions arachnoïdiennes

majeures et un tuberculome ayant été éliminés, un mécanisme ischémique a été invoqué pour expliquer la soudaineté d'installation des symptômes. Dans les deux cas, cette cécité a été définitive, contrastant avec l'évolution favorable de la méningo-encéphalite <sup>[15]</sup>

### 3. Examens para cliniques

#### a. Signes d'orientation

##### ➤ L'intradermo réaction à la tuberculine (IDR) :

La tuberculine est préparée à partir des broyats de mycobactérium tuberculosis, et contient donc des fractions protéiques poly antigéniques. Son injection intra dermique provoque chez les sujets infectés la libération de lymphokines à l'origine d'une réaction d'hypersensibilité retardée se traduit par l'apparition 24 à 72 heures après d'une infiltration localisée de la peau .cette infiltration est due à l'œdème et à l'accumulation des lymphocytes sensibilisés au niveau du point d'injection. Cette réaction d'hypersensibilité retardée induite par des antigènes microbiens de mycobactérium tuberculosis, est également induite par le BCG et par certaines mycobactéries atypiques.

##### ❖ Intérêt :

Vérifier l'absence d'une tuberculose avant une vaccination sauf pour les enfants de moins de trois mois dont la vaccination est faite sans test préalable.

Dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose Comme aide au diagnostic de tuberculose.  
Comme test de référence dans le cadre de surveillance des populations à risque.

Mais le BCG peut positiver un test cutané jusqu'à 15ans après la vaccination.

### ❖ **Méthode :**

L’IDR consiste à injecter de la tuberculine purifiée IP48 par voie intradermique sur la face antérieure de l’avant- bras, à raison de 1/10ml en piquant la peau de façon tangentielle avec une aiguille fine. La lecture se fait 72 H après <sup>[28]</sup>

### ❖ **Interprétation :**

Elle est basée sur l’analyse des histogrammes des diamètres d’induration. Les valeurs des diamètres présentent une répartition bimodale, mais avec une valeur d’incrémentation variable selon les tuberculines utilisées, leur concentration et les populations testées. Les sujets sans risque d’infection tuberculeuse ont des valeurs inférieures à la valeur seuil, les patients tuberculeux et ceux ayant une TB-infection latente présentent des valeurs supérieures au seuil et ont donc un TCT positif. Même si les diamètres de la réaction diminuent au cours du temps après la sensibilisation initiale, ils demeurent dans les limites du seuil de la positivité (voir tableau1).

Induration IDR (diamètre)	BCG < 10 ans	BCG ≥ 10 ans	Absence de BCG
< 5 mm	<b>IDR négative</b> Pas de traitement		
	<b>IDR positive</b>		
Entre 5 et 9 mm	En faveur d'une réaction due au BCG Pas de traitement	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	En faveur d'une tuberculose infection Traitement
	<b>IDR positive</b>		
Entre 10 et 14 mm	En faveur d'une réaction due au BCG ou d'une tuberculose infection Avis spécialisé	En faveur d'une tuberculose infection Traitement	
	<b>IDR positive</b>		
≥ 15 mm	En faveur d'une tuberculose récente Traitement		

**Tableau N°1:** Interprétation de l'intradermoréaction à la tuberculine<sup>[30]</sup>.

Parfois, cette réaction est limitée par certaines circonstances :

- une mauvaise technique,
- une affection anergisante concomitante: rougeole, sarcoïdose
- phase anté-allergique,
- tuberculose sévère, telle une miliaire.

## ➤ Examens biologiques sanguins

### ❖ Ionogramme:

#### • Hyponatrémie :

L'hyponatrémie est fréquente au cours de la méningite tuberculeuse. Il existe une étroite corrélation entre la baisse du sodium plasmatique et celle du chlore dans le LCR.

L'hyponatrémie est responsable de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, de crises convulsives généralisées ou localisées, de signes irritatifs pyramidaux diffus, voire d'un déficit hémiplégique.

Deux mécanismes différents peuvent être à l'origine de l'hyponatrémie. Il peut s'agir d'une hyponatrémie par anti diurèse, l'hypo-osmolalité plasmatique s'associant à une natriurèse et à une osmolarité urinaire élevée. La clairance de l'eau libre est négative. La restriction hydrique en est le traitement. Dans l'autre hypothèse, il s'agit d'une perte d'eau et de sel par hypersécrétion d'*atrial natriuretic peptide* (ANP), souvent observée dans les affections neurologiques graves entraînant une perte progressive de poids accompagnée d'une contraction du volume plasmatique et relevant d'un apport d'eau et de sel .

L'intrication de ces deux mécanismes ou le passage de l'un à l'autre chez un même patient n'est pas impossible. En tout état de cause, il faut s'appuyer sur l'ensemble des données du laboratoire pour identifier le mécanisme en cause et y apporter la correction adéquate <sup>[31]</sup>.

### ❖ Autres:

Les autres examens biologiques à savoir la NFS, VS, et CRP peuvent mettre en évidence un syndrome infectieux : hyperleucocytose, accélération de la VS et élévation de la CRP.

Ces examens n'ont rien de spécifique à la méningo-encéphalite tuberculeuse, mais peuvent être utile pour le suivi de l'évolution.

## ➤ Fond d'œil :

L'examen du fond d'œil est d'un grand intérêt diagnostique lorsqu'il met en évidence un ou plusieurs tubercules de Bouchut. Ceux-ci se présentent comme une tache ronde, ovalaire, jaunâtre, plus pâle que la choroïde avoisinante aux bords assez flous ; ils siègent au pôle postérieur autour de la papille ou le long des vaisseaux, souvent en périphérie, nécessitant une bonne dilatation de la papille et une recherche attentive. Ils ont une existence transitoire, justifiant de répéter l'examen. Témoin d'une dissémination tuberculeuse choroïdienne, leur fréquence est diversement appréciée, elle est beaucoup plus grande lorsqu'il existe une miliaire pulmonaire associée.

La papille est souvent modifiée, elle apparaît hyperémie, voire œdématiée dans un tiers des cas ; l'inflammation du nerf optique ou le retentissement d'une hypertension intracrânienne débutante en seraient responsables. Au cours de l'évolution, la décoloration de la papille fait craindre une souffrance du nerf optique par arachnoïdite ou tuberculome comprimant les voies optiques.

L'étude du champ visuel peut être nécessaire.

## ➤ **Examens radiologiques :**

Les moyens modernes d'imagerie médicale peuvent aider au diagnostic initial de la METB. Dans tous les cas, ils permettent de faire un bilan des lésions encéphaliques, de visualiser une hydrocéphalie.

Leur caractère non invasif permet de les répéter et en fait un élément précieux de surveillance.

### **a) Tomodensitométrie (TDM):**

#### **❖ Méninges :**

Avant injection de produit de contraste, il peut être observé, occupant l'espace correspondant à la citerne de la base, une image iso- ou discrètement hyperdense surtout en périphérie, traduction de l'exsudat méningé.

Après injection, il existe une prise de contraste homogène des méninges de la base s'étendant souvent aux espaces sous-arachnoïdiens avoisinants, à la vallée sylvienne, à la région péri protubérantielle et chiasmatique.

#### **❖ Parenchyme cérébral**

Les infarctus cérébraux apparaissent hypodenses. Les zones d'hypodensité étendue traduisent une thrombose d'artère de moyen calibre souvent déjà suggérée par la clinique sur la constatation d'un syndrome déficitaire. Beaucoup plus instructive et ayant une signification pronostique globale péjorative est la mise en évidence de lacunes dans les noyaux gris centraux, totalement asymptomatiques, par atteinte des artères perforantes, d'hypodensités péri ventriculaires pouvant correspondre à une zone inflammatoire en regard de l'exsudat méningé ou autour de petits tubercules, siège d'une transsudation du LCR.

### ❖ Tuberculomes :

Un tuberculome est une masse de tissu granulomateux tuberculeux ayant été contenue et limitée par les défenses immunitaires de l'hôte. Il se présente comme une lésion expansive, intracrânienne, quelquefois asymptomatique.

Les tuberculomes sont de localisation diverses. En effet ils peuvent siéger au niveau du cervelet, du tronc cérébral, ou du chiasma optique et leur traduction clinique varie donc en fonction de leur siège.

Le tuberculome caséifié est la forme la plus classique. Il apparaît en TDM iso dense, discrètement hypo dense par rapport au parenchyme cérébral.

Après injection, il ne prend pas le contraste à l'exception de sa périphérie, la partie granulomateuse du tuberculome, ce qui lui donne un aspect en couronne, très évocateur, sans être pour autant spécifique. Quelquefois, on peut observer des calcifications dans la partie centrale.

### ❖ Abcès tuberculeux :

C'est une éventualité rare, L'image hypo dense en TDM, cerclée par une fine prise de contraste n'est en rien distinguable d'un abcès à pyogènes, voire de certaines tumeurs primitives ou métastatiques ou encore d'un hématome en voie de résolution<sup>[32]</sup>

## **b) Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'IRM joue un rôle important dans le diagnostic, le pronostic et le suivi évolutif de la tuberculose du système nerveux central. Elle est particulièrement performante pour la détection des Tuberculomes de petite taille et des Tuberculomes de la fosse postérieure. Elle est plus sensible que le scanner dans le diagnostic précoce des lésions ischémiques, la détection des petites suffusions hémorragiques au sein de l'infarctus, les atteintes méningées de la convexité et les arachnoidites débutantes de la base. Elle permet, grâce aux séquences en pondération T1 après transfert de magnétisation, de suggérer le diagnostic de tuberculose du système nerveux central devant l'hyper signal T1 spontané de l'épaississement méninge et l'hyper signal périphérique des Tuberculomes<sup>[33]</sup>

### **❖ Méninges :**

Avant injection, il n'est mis habituellement en évidence aucune image méningée pathologique. En revanche, après gadolinium, les séquences pondérées en T1 visualisent une prise de contraste très nette des images, maximum à la base du cerveau, s'étendant selon la même topographie que celle observée par TDM.

L'intensité et la diffusion des lésions arachnoïdiennes ne préjugent pas de l'évolution de la maladie.

La prise de contraste peut persister pendant plusieurs mois et même années après guérison bactériologique.

Dans les espaces méningés les plus remaniés par l'exsudat inflammatoire peuvent exister des granulomes et, en début de traitement, une augmentation volume de ces granulomes ou la constitution d'autres formations identiques sont possibles. Vraisemblablement, l'interaction entre les défenses immunitaires de l'hôte partiellement rétablies par le traitement et les antigènes mycobactériens expliquent le développement paradoxal ou l'apparition de granulomes dans les espaces méningés de la même manière que l'on peut observer une expansion paradoxale des Tuberculomes en début de traitement<sup>[34]</sup>

Dans une série de 200 méningites de l'enfant, 16,8 % des enfants présentaient des images de granulomes en TDM au moment du diagnostic ou au cours du traitement<sup>[34]</sup>. Les granulomes méningés siégeaient principalement à la base du cerveau.

### **❖ Leptoméningite :**

La Leptoméningite est particulièrement fréquente chez l'enfant et siège le plus souvent au niveau des citernes de la base et du sillon latéral. L'IRM montre un rehaussement méningé diffus ou localisé avec exceptionnellement un rehaussement anormal des plexus choroïdes et des parois ventriculaires témoignant de l'extension de l'inflammation. Sur les séquences en pondération T1 sans produit de contraste et avec transfert de magnétisation, l'épaississement méningé apparaît en hyper signal T1. Cet hyper signal est très suggestif de la leptoméninge tuberculeuse et joue un rôle dans le diagnostic différentiel avec les méningites bactérienne, fongique, parasitaire et inflammatoire<sup>[32]</sup> (voir figure 6 et 7).



*Fig.06 : Coupe axiale en séquence pondéré en T1 après injection de produit de contraste : épaissement et rehaussement méningés des citernes de la base avec des Tuberculomes leptoméninges*



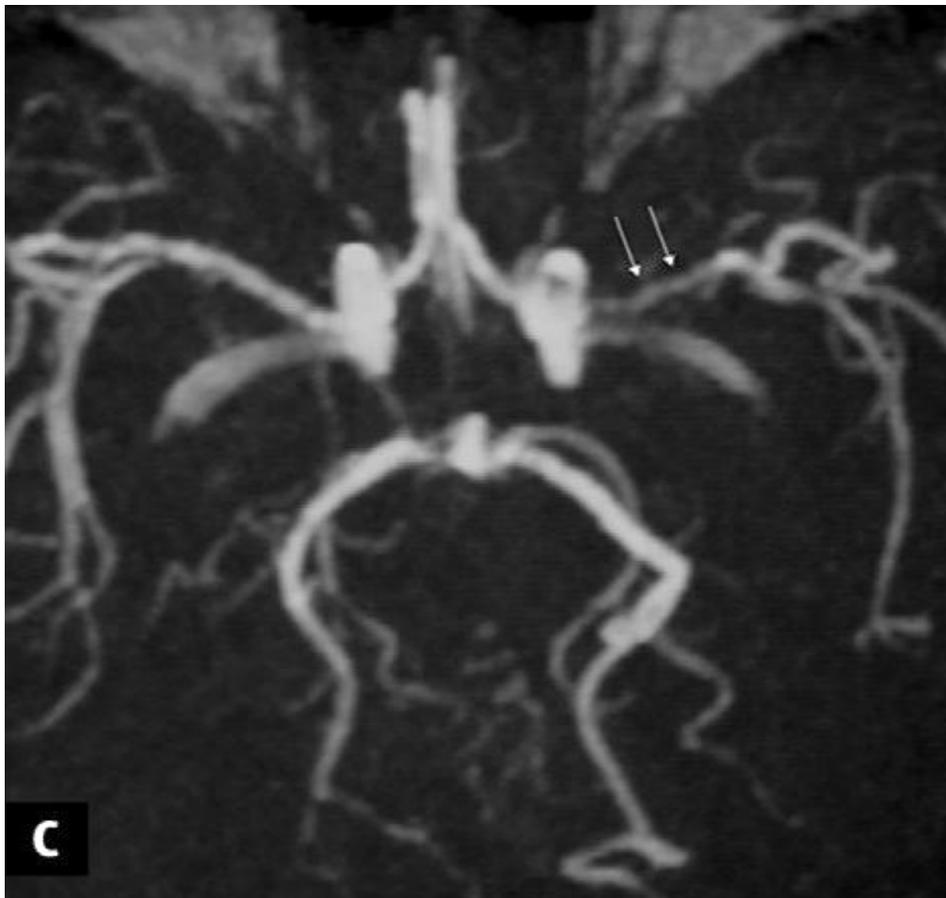
*Fig.07:Coupe sagittale après injection de produit de contraste, Tuberculomes sus et sous-tentoriels rehaussés intensément par le produit de contraste.*



*Fig.08 : Coupes sagittale et coronale EGT1 après injection de gadolinium, épaissement et rehaussement nodulaire des sillons de la convexité ( pachy méningite associée à multiples tuberculomes sus et sous tentoriels)*

**a) Angiographie :**

L'angiographie pourrait montrer un rétrécissement des artères de la base, des artères de petit ou moyen calibre, plus ou moins occluses, avec des veines de drainages précoces, les zones le plus souvent atteintes étant le segment terminal de la carotide interne et le segment proximal de la sylvienne et de l'artère cérébrale antérieure. En fait, l'angiographie, même digitalisée, n'a plus d'indication dans la méningo-encéphalite tuberculeuse. S'il s'avère nécessaire de préciser une lésion vasculaire au cours de la méningo-encéphalite tuberculeuse, il est plus raisonnable de faire appel à l'angiographie numérisée par RMN (voir figure 09).



**Figure 09 : Rétrécissement et des irrégularité de l'artère cérébrale moyenne gauche (flèche)**

## 5. Électroencéphalographie :

Au tout début de la maladie, de grandes ondes lentes, témoin d'une perturbation de l'électro-génèse cérébrale, ont été données comme un élément d'orientation. Au cours de la maladie, l'électroencéphalogramme (EEG) peut mettre en évidence un foyer d'ondes lentes ou des signes de comitialité.<sup>[15]</sup>

## 6. Anatomie pathologique :

Un ou plusieurs petits tubercules, quelquefois difficiles à identifier à la surface du cerveau ou dans la leptoméninge, plus volontiers à la base du cerveau, sur les faces latérales des lobes temporaux ou pariétaux, sur les berges de la vallée sylvienne ou le long des petits vaisseaux, constitueraient les premières lésions.

Histologiquement, ces tubercules sont formés de cellules géantes épithélioïdes, disposées en amas compact ou en cercle, entourant, dans les formes évoluées, une zone centrale de nécrose caséuse<sup>[10]</sup>

### a. Signes de certitude (Etude du LCR)

#### ➤ Rappel d'anatomie et de physiologie :

Le LCR (liquide céphalorachidien) est un liquide clair, sécrété dans les ventricules cérébraux. Il circule et passe dans les espaces méningés de la base du crâne où il est réabsorbé. Il circule également dans les espaces méningés situés autour de la moelle épinière, à l'intérieur du canal formé par l'empilement des vertèbres. L'étui méningé qui contient le LCR descend jusqu'à la deuxième vertèbre sacrée (S2) alors que la moelle s'arrête à la deuxième lombaire (L2). Il est ainsi possible de recueillir avec une aiguille le LCR entre L2 et S2, sans risque de toucher la moelle. On pique le plus souvent entre L4 et L5, mais on peut très bien piquer également un espace en dessous ou un à deux espaces au-dessus.

Le LCR est au contact du cerveau et de la moelle épinière. Sa composition est modifiée dans de nombreuses maladies neurologiques. Ainsi au cours des méningites, le LCR subit des modifications biochimiques (glucose, albumine) et renferme des micro-organismes (bactéries, virus ou parasites).

## ➤ Ponction lombaire (PL) :

### ❖ Contre-indications à la PL :

Il faut bien savoir les reconnaître :

□ □L'hypertension intracrânienne : elle est marquée comme la méningite par □des céphalées et des vomissements, mais elle est souvent non fébrile et apparue progressivement. Le fond d'œil, fait autant que possible avant toute ponction lombaire (PL) chez l'adulte, permet d'en faire le diagnostic car il montre un œdème de la pupille.

Ø Si l'on suspecte un mal de Pott (tuberculose vertébrale), on ne doit pas faire une PL, car l'aiguille risque d'entraîner des bacilles dans les méninges.

Ø L'existence d'un syndrome hémorragique (saignements diffus) contre-indique également la PL qui pourrait provoquer une hémorragie méningée.

### ❖ Technique :

Ø Il faut être au moins **deux**, l'aide maintenant le patient en bonne position.

Le **matériel** doit être parfaitement stérile, si possible à usage unique ; on utilise en général des aiguilles spéciales, à biseau court et à mandrin. Si elles ne sont pas à usage unique, elles doivent être soigneusement stérilisées après nettoyage, entre chaque usage. Si l'on ne possède pas ces aiguilles, on peut à la rigueur utiliser une aiguille à injection intramusculaire de gros calibre et à biseau court.

Ø **Asepsie** : avant de piquer, il faut se laver les mains à l'eau et au savon en se brossant les ongles, et se désinfecter à l'alcool à 90° et ensuite mettre des gants. On badigeonne la peau du malade à l'alcool iodé largement autour du point de ponction, afin d'éviter tout risque d'infection due à la PL. Les doigts de l'opérateur sont également désinfectés à l'alcool iodé.

**Position :** le patient, de préférence à jeun, doit présenter un dos le plus rond possible afin que l'on n'ait aucune peine à passer l'aiguille entre deux épineuses. Il est installé :

- soit assis, courbé en avant (en s'enroulant par exemple autour d'un oreiller), les jambes pendantes,
- soit couché sur le côté, cuisses bien fléchies sur l'abdomen et tête fléchie.

Cette dernière position est préférée chez un malade en mauvais état général, ou si l'on n'a pas les moyens de s'assurer que le fond d'œil est normal.

Quelle que soit la position choisie, l'aide maintient fermement le patient dans celle-ci afin d'éviter toute blessure intempestive due à un mouvement de recul.

Ø **Repères :** l'espace inter-épineux L4-L5 se repère en traçant une ligne horizontale entre les deux crêtes iliaques.

Ø **Mise en place de l'aiguille :** après avoir vérifié que le mandrin coulisse bien, on repère l'espace avec le doigt désinfecté à l'alcool et l'on enfonce l'aiguille entre les deux épineuses, allant un peu vers le haut, mais en restant sur la ligne médiane. On traverse ainsi la peau, le tissu sous-cutané, le ligament inter-épineux et le ligament jaune qui présente une certaine résistance. On s'arrête juste après avoir vaincu cette résistance: l'extrémité de l'aiguille est dans l'espace sous-arachnoïdien.

## ❖ Recueil du LCR :

Il se fait dans des tubes stériles.

Ø On retire alors le mandrin. Le LCR coule en gouttes rapprochées. En cas de méningites, il est souvent hypertendu et coule en jet. Si rien ne vient on peut retirer très doucement l'aiguille en la tournant un peu. On peut aussi, si l'on pense ne pas être assez loin, enfoncer plus, après avoir remis le mandrin.

Ø On peut augmenter la pression du LCR (et donc le débit) en appuyant sur le ventre du patient ou en lui comprimant les jugulaires.

Ø Il ne faut en aucune façon aspirer à la seringue.

Ø Le liquide est recueilli dans deux tubes. On prend environ 5 cc pour un adulte, 3 cc chez un enfant (deux fois quinze gouttes).

Ø Le prélèvement fait, on remet le mandrin et on retire l'aiguille rapidement, puis on frotte vigoureusement le point de ponction avec un coton alcoolisé pour éviter que le LCR continue de s'écouler. Puis on met un petit pansement stérile. Le malade doit ensuite rester couché sur le dos, à plat strictement, pendant plusieurs heures (au moins quatre heures) <sup>[35]</sup>

## ➤ **Aspect du LCR :**

Macroscopiquement, le LCR est clair, eau de roche, modérément hypertendu. Un aspect trouble, dû à une réaction cellulaire importante à prédominance de polynucléaires neutrophiles, est possible et ne doit pas faire récuser la tuberculose

## ➤ **Cytologie :**

La réaction cellulaire est faite de lymphocytes, 200 à 300/ mm<sup>3</sup>, quelquefois supérieure à 1 000 avec un fort pourcentage de polynucléaires progressivement remplacés par des lymphocytes. La présence exclusive de polynucléaires est possible dans les tous premiers jours, avant que ne se constitue la lymphocytose. Chez un patient immunodéprimé, la réaction cellulaire peut être faible, inférieure à 50 éléments, et il a été rapporté quelques cas de LCR acellulaire<sup>[10]</sup>

## ➤ **Biochimie :**

### ❖ **Proteinorrhachie :**

Elle est supérieure à 1 g/l, sauf exception, ce qui, parmi les méningo-encéphalites à liquide clair, est un premier élément de différenciation des méningo-encéphalites virales.

Le taux de proteinorrhachie est corrélé à la réaction inflammatoire et, de ce fait, à l'importance de l'exsudat méningé. Son élévation au cours du traitement fait craindre un blocage de la circulation du LCR et la constitution ou l'aggravation d'une arachnoïdite de la base ou dorsolombaire.

Chez le sujet immunodéprimé, la réaction inflammatoire est moins importante, l'élévation de la proteinorrhachie peut n'être que très modérée.

Chez 40% des sujets VIH-P, elle est apparue normale.<sup>[10]</sup>

### ❖ Glycorachie :

Elle est constamment abaissée et le reste pendant plusieurs semaines. C'est une donnée biochimique capitale au diagnostic étiologique des méningo-encéphalites à liquide clair, justifiant le dosage de la glycémie avant toute ponction lombaire, de façon à ce qu'une hyperglycémie ne masque pas une hypo glycorachie débutante. Les variations de la glycémie modifient la glycorachie mais il n'est pas possible d'établir une corrélation exacte entre ces deux variables ; il est nécessaire d'attendre le retour à une glycémie normale pour évaluer le degré réel d'une éventuelle hypo glycorachie. Il semble, toutefois, que la hausse de la glycorachie dans le LCR à l'occasion d'une hyperglycémie sera de toute manière beaucoup moins importante au cours de la méningo-encéphalite tuberculeuse que chez le sujet normal.

La baisse de la glycorachie est quelquefois retardée par rapport au début de la méningo-encéphalite, d'où l'intérêt de renouveler la ponction lombaire. La réapparition d'une hypo glycorachie, après normalisation, doit faire craindre une rechute ou une exceptionnelle association à une levure, un cryptococoque, voire une listéria

### ❖ Chlore :

La baisse du taux de chlore dans le LCR est un signe d'orientation important. Elle est, pour une grande part, la conséquence de l'hypo chloronatrémie qui accompagne souvent la méningo-encéphalite tuberculeuse. En revanche, à un stade initial, en l'absence de troubles de l'osmolalité sanguine, la baisse du chlore est beaucoup moins évidente ; elle n'est alors que la conséquence du remaniement de la colonne anionique dans le LCR consécutive à la présence d'une acidité non volatile, anormale.

La baisse du chlore, si elle est due pour une grande part à une hypo-osmolalité sanguine et pour une faible part à une perturbation spécifique de

l'équilibre ionique du LCR, n'en revêt pas moins une grande valeur d'orientation.

### ➤ **Acide lactique :**

Le taux d'acide lactique est augmenté dans le LCR alors que la lactacidémie reste dans les limites de la normale. Cette hyper lactacidorachie est constante, elle est moins importante que celle observée au cours des méningites purulentes. Elle contribue à l'acidose modérée du LCR et au remaniement des concentrations de bicarbonate et de chlore déjà mentionnées.

### ➤ **Pression partielle d'oxygène :**

La mesure de la pression partielle de l'oxygène dans le LCR, comparée à celle du sang artériel, montre une baisse nette et prolongée de celle-ci pendant plusieurs mois alors même que la glycorachie est revenue à la normale. L'importance de cette chute de la pression partielle d'oxygène dans le LCR est anormale comparée à celle qu'entraîne une hypoxie artérielle chez un sujet indemne de toute pathologie méningée ; elle apparaît directement en rapport avec la méningite. L'interprétation physiopathologique de cette perturbation est complexe et doit être rapprochée d'une étude de l'hémodynamique cérébrale, du débit et de la consommation de l'oxygène cérébral. Les nombreux facteurs d'erreur liés à la contamination possible du prélèvement liquidien par des bulles d'air et aux difficultés de mesure de la pression partielle du gaz dissous interdisent d'en faire un examen de routine.[36]

## ➤ **PH et bicarbonates :**

Le pH du LCR, physiologiquement un peu plus acide que celui du sang artériel, l'est nettement plus au cours de la méningo-encéphalite tuberculeuse, mais de façon moins prononcée qu'il ne l'est dans les méningo-encéphalites purulentes. L'écart entre les taux de bicarbonate dans le sang et le LCR est important, il atteste d'un élément métabolique prédominant qu'il faut rapprocher de l'élévation de l'acide lactique.

## ➤ **Diagnostic bactériologique.1. Le prélèvement :**

Le liquide céphalo rachidien (LCR) recueilli par ponction lombaire (PL) et acheminé rapidement au laboratoire de bactériologie.

## **.2. Examen direct :**

Recherche du BK au microscope se fait après coloration de Ziehl-Neelsen ou coloration à l'auramine sur LCR.

Coloration de Ziehl-Neelsen : après action de la fuchsine à chaud (technique rapide) ou à froid (technique lente), on traite la préparation par l'acide nitrique puis par l'alcool. Tous les éléments non alcool-acido résistants sont alors décolorés. On sur colore le fond par le bleu de méthylène et les bacilles alcool-acido résistants (BAAR) apparaissent en rouge sur fond bleu. La lecture se fait à l'objectif à immersion (x 100). Elle est longue car le champ observé est petit.

Si on remplace la fuchsine par de l'auramine, qui est un composé fluorescent, les BAAR apparaissent, en lumière ultraviolette, brillants sur un fond sombre et sont de ce fait plus facilement détectables Celle-ci est examinée au microscope en fluorescence (x25). La lame est explorée plus rapidement, le champ observé étant plus grand qu'à l'immersion. Les B.A.A.R. apparaissent fluorescents, brillants sur fond noir de la préparation. Les B.A.A.R. sont dénombrés par champ microscopique (voir tableau N°2)

**Tableau N°2: Dénombrement des BAAR par champ [9]**

Nombre de BAAR	Réponse
< 1 bacille/100 champs	Négatif
de 1 à 9 bacilles/100 champs	+ : examen suspect à confirmer
de 10 à 99 bacilles/100 champs	++
de 1 à 9 bacilles/champ	+++
de 10 à 99 bacilles/champ	++++
plus de 100 bacilles/champ	+++++

L'examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen est rapide. Le résultat peut être acquis si besoin en une heure, mais il est peu sensible. En effet pour observer les bacilles à l'examen microscopique, il faut que le produit examiné contienne au moins 10 000 bacilles par millilitre. La sensibilité est donc faible et seules 50 % des cultures qui seront positives auront été précédées d'un résultat d'examen microscopique positif. En ce qui concerne sa spécificité, l'examen microscopique ne reconnaît que des bacilles acido-alcoolo-résistants, propriété partagée par l'ensemble des mycobactéries. Il n'est donc pas possible sur la seule observation du frottis de différencier les mycobactéries tuberculeuses des mycobactéries non tuberculeuses. Malgré ses imperfections, l'examen microscopique des frottis reste un examen clé dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose et souvent le seul utilisable dans les pays en développement. Ses résultats peuvent être quantifiés en fonction du nombre des bacilles observés au grossissement 1000 (Tableau 02).<sup>[14]</sup>

### 3. Culture :

L'obtention d'une culture est actuellement le plus sûr moyen d'établir le diagnostic bactériologique de la tuberculose et des mycobactérioses. C'est un moyen sensible car, théoriquement, tout bacille viable donne naissance à une descendance. La culture est l'élément de référence auquel sont comparées les autres méthodes.

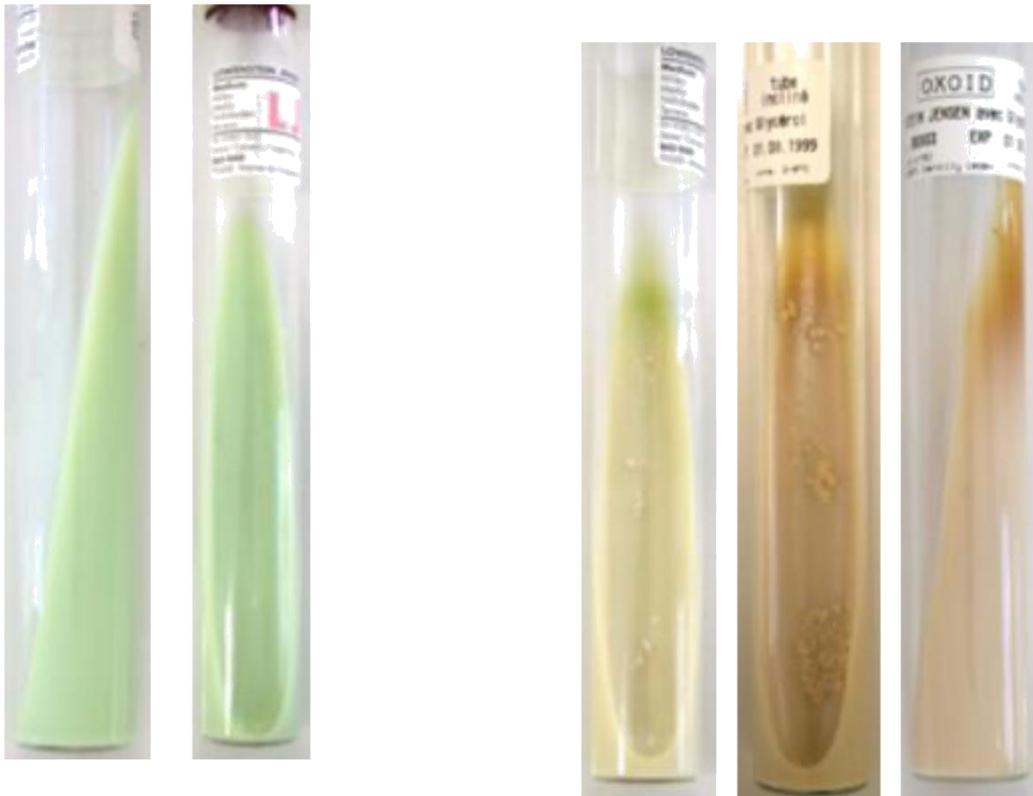
Le LCR est un prélèvement stérile il est inoculé directement dans les milieux de culture sans traitement préalable autre qu'une éventuelle centrifugation.

#### v **Sur milieu solide :**

Elle est indispensable. On ensemence le LCR directement et sans décontamination sur milieu de Loewenstein-Jensen. C'est un milieu d'enrichissement, sélectif (voir figure N°9) qui permet une meilleure croissance des mycobactéries dysgoniques (*M. bovis*) et aussi sur milieu de Coletsos (permet la pousse des mycobactéries atypiques)

### COMPOSITION DU MILIEU LOEWENSTEIN-JENSEN. :

- œufs entiers 625 ml
- asparagine 2,25 fécule de pomme de terre 18,75 g
- glycérol 7,5 ml
- citrate de magnésium 0,375 g
- vert malachite 0,25 g
- sulfate de magnésium 0,15 g
- dihydrogénophosphate de potassium 1,5 g



Aspect du milieu avant utilisation

Aspect du milieu après utilisation

Fig.10: aspect du milieu Loewenstein-Jensen.[37]

## ▪ Lecture :

Dans les conditions optimales de croissance après incubation à 37°C en atmosphère ambiante. Les mycobactéries se multiplient lentement et on obtient des colonies après un minimum de 7 jours et, jusqu'à la 8ème semaine pour le mycobactérium tuberculosis .les colonies obtenue ont un aspect de chou-fleur, de couleur brune.

Pour les prélèvements à frottis négatifs, la lecture peut être faite qu'une fois par semaine la première semaine. Pour les prélèvements à frottis très positifs, il est conseillé de faire la lecture tous les jours dès le lendemain de l'ensemencement.

Garder les tubes de culture au moins 8 semaines à l'étuve à 37°C avant de considérer la culture comme négative.

## Sur milieu liquide :<sup>[36]</sup>

Le premier système de culture automatique en milieu liquide a été le **BACTEC® 460 TB** (Becton Dickinson) <sup>[36]</sup> qui est basé sur une analyse de respirométrie radiométrique qui permet d'apprécier la croissance des mycobactéries en mesurant la quantité de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> libérée par le métabolisme de l'acide palmitique marqué au <sup>14</sup>C présent dans le milieu de culture Middelbrook 7H12 B (BACTEC 12B). L'appareil Bactec® permet de mesurer la quantité de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> dans l'atmosphère gazeuse du flacon et de l'exprimer selon une graduation appelée GI (Growth Index) allant de 0 (absence de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) à 999 correspondant à la quantité maximale de croissance décelable par l'automate.

Le même fabricant a ensuite développé une technique non radioactive en milieu liquide qui fournit des résultats après 2 semaines : le **MGIT** (Mycobacteria Growth Indicator Tube - Becton Dickinson). Cette méthode utilise un milieu 7H9 contenant un sel de ruthénium. Cette substance émet une fluorescence d'autant plus vive que la pression partielle d'oxygène est plus faible. Le métabolisme microbien provoque une déplétion en oxygène et entraîne l'apparition d'une fluorescence dont l'intensité est proportionnelle au niveau de réduction du milieu. La lecture des tubes s'effectue manuellement : le tube MGIT doit être retiré du support et comparé aux tubes témoins. On recherche les tubes MGIT émettant une fluorescence qui se caractérise par une couleur orange vif dans le fond du tube et une réflexion orange sur le ménisque de la surface. Si la fluorescence du tube MGIT se rapproche de celle du tube témoin positif, la culture est positive. Si elle se rapproche de celle du tube témoin négatif, la culture est négative. La croissance peut aussi être détectée par la présence d'une turbidité homogène ou non, de petits grains ou de flocons dans le

milieu de culture. La combinaison des 2 technologies a fourni l'automate, le **BACTEC MGIT 960**. Le BACTEC 9000MB est basé sur le même principe, avec une moindre capacité de chargement.

Autre système automatique, le **MB/BacT** (Organon Teknika) utilise une méthode de détection qui en permanence évalue dans le flacon de culture, l'évolution de la croissance microbienne en mesurant grâce à un indicateur coloré convenable, la quantité de CO<sub>2</sub> élaboré. Le système de lecture complété d'un équipement informatique sophistiqué compare les mesures obtenues à un système algorithmique de référence et déclenche le signal de positivité quand la variation des différents paramètres est suffisante.

On ajoutera enfin à cette énumération l'**ESP Culture System II** de Difco.

On trouve également des méthodes manuelles utilisant des milieux de culture mixtes tels que le **BBL SEPTI-CHEK\*AFB** (Becton Dickinson). Il combine un milieu liquide 7H9 (flacon) avec une lame pour le repiquage et la différenciation provisoire des mycobactéries cultivées dans le flacon. La lame montée sur le flacon contient trois milieux solides spécifiques<sup>[37]</sup> :

- un milieu Middelbrook 7H11 non sélectif, modifié et adapté à la culture de la plupart des bactéries.
- un milieu à base d'œuf, adapté à la culture de la plupart des mycobactéries.
- un milieu Agar chocolat destiné à l'isolement initial de bactéries (à l'exclusion des mycobactéries qui ne pousseront sur cet Agar qu'après une incubation prolongée).

Ce système permet une détection plus rapide des mycobactéries que les milieux solides usuels. Il ne nécessite pas l'acquisition d'un appareillage<sup>[38]</sup>.

### ▪ Comparaison des différents milieux de culture :

Une étude comparative entre milieu liquide et milieu solide a montré que L'introduction des milieux liquides dans la culture des mycobactéries a considérablement amélioré le rendement de la culture<sup>[39]</sup>. Aucun milieu à lui seul ne permet d'isoler toutes les mycobactéries, il est donc conseillé de combiner un milieu liquide à un milieu solide à l'œuf et/ou gélosé pour un meilleur rendement de culture, cette combinaison est considérée comme "Gold Standard"<sup>[40]</sup>. Dans la plupart des laboratoires des pays africains, cette combinaison est rarement obtenue du fait du coût élevé des milieux liquides et seul un milieu solide (LJ) est utilisé pour la culture.

Parmi 531 échantillons cultivés dans une étude, 32,5 % (173/531) étaient positifs à la culture. De ces 173 souches, 54,9 % étaient isolées par le LJ et 91,9 % par le MGIT. Le MGIT a montré une sensibilité supérieure à celle du LJ ( $p < 0,001$ ) et a amélioré le taux d'isolement de 37 %.

Des résultats identiques ont été trouvés par SAT O S H I *et al.* <sup>[41]</sup>.

Outre l'amélioration subie par le milieu de base de MGIT (bouillon 7H9 modifié), les milieux liquides ont l'avantage, par rapport aux milieux solides, de récupérer un nombre réduit de bactéries présentes dans un échantillon.

La combinaison de ces deux milieux est nécessaire pour l'obtention d'un meilleur rendement. En ce qui concerne la culture du complexe *M. tuberculosis*, PFYFFER *et al.* <sup>[39]</sup> ont montré que la combinaison de deux milieux liquides n'améliore pas le rendement de culture de façon significative, comparée à la combinaison milieu liquide milieu solide. En terme de coût efficacité, il ne serait donc pas bénéfique d'envisager l'utilisation de deux milieux liquides à la place de la combinaison milieu solide milieu liquide, car des études <sup>[42]</sup> ont montré l'importance de l'utilisation des milieux solides dans un laboratoire de mycobactéries.

D'autres études <sup>[43,44]</sup> n'ont pas montré une différence significative dans l'isolement du complexe *M. tuberculosis* entre le MGIT et les milieux solides.

Cette différence non significative observée dans ces études était probablement liée à un nombre réduit d'isolats du complexe *M. tuberculosis*. Le MGIT comporte deux avantages : la sensibilité et la rapidité de détection.

En terme de coût, le LJ a un coût moins élevé que le MGIT, mais celui-ci a l'avantage d'être prêt à l'emploi, tandis que le LJ nécessite une préparation fastidieuse et des œufs de bonne qualité (ce qui est toujours difficile à assurer et/ou à trouver)

En nous basant sur ces résultats, nous pouvons conclure que le MGIT offre deux bonnes caractéristiques : la rapidité et la sensibilité ; celles-ci sont similaires à celles qui sont observées avec le Bactec 460TB. En plus de sa simplicité d'utilisation, l'absence de radioactivité fait du MGIT une alternative au Bactec 460TB comme milieu liquide.

## ➤ Applications des méthodes de biologie moléculaire:

### a) La mise en évidence de mycobactéries par Polymérase Chain Réaction

#### (PCR) :

Elle permet de déceler en 24 heures la présence d'une mycobactérie appartenant au complexe tuberculosis dans un prélèvement, en amplifiant des séquences génomiques spécifiques. La méthode a été codifiée et l'apparition sur le marché de kits prêts à l'emploi a récemment contribué à sa vulgarisation en standardisant les réactifs et en uniformisant les méthodologies. On soumet les mycobactéries présentes dans le culot de centrifugation à la lyse par différents agents physico-chimiques. La cible est libérée, elle peut alors être amplifiée. Plusieurs techniques ont été décrites :

- Le test d'amplification Amplicore (Roche) permet, soit la mise en évidence des mycobactéries du complexe tuberculosis, soit celle de *Mycobacterium avium* intracellulaire.

Son principe utilise une amplification par une Taq polymérase de l'ADN codant une partie spécifique de l'ARNr 16S.

- Le test AMTD (tm) Gen Probe (Biomerieux). Le principe de ce test repose sur l'amplification d'une cible de l'ARN ribosomal par une reverse transcriptase.

Le test d'amplification génique par la méthode LCxg (Abbott). Ce test fait intervenir quatre sondes oligo-nucléotidiques qui reconnaissent une séquence cible de l'ADN des mycobactéries du complexe tuberculosis. Dans un premier temps, une DNA polymérase thermostable comble les espaces entre les amorces, ensuite une ligase thermostable réunit les fragments les uns aux autres (voir figure N°11)<sup>[45]</sup>

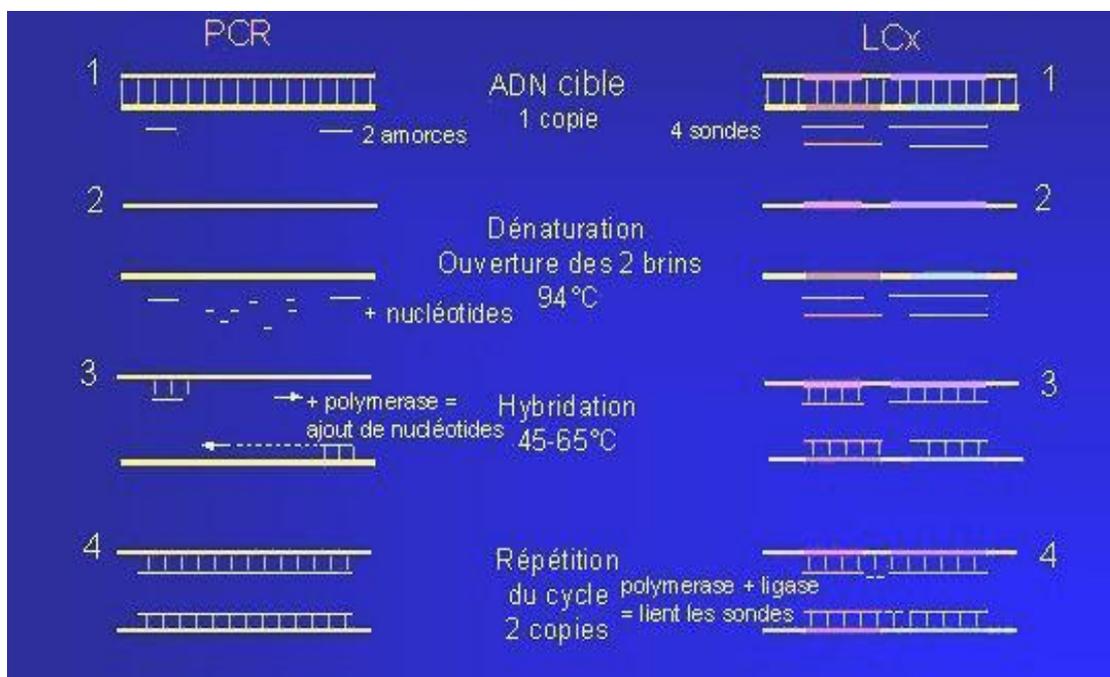


Fig.11 : Schéma montrant les techniques d'amplification génique<sup>[45]</sup>

### ❖ Place dans le diagnostic de la tuberculose pulmonaire :

Certains kits ont donc été développés dans le but d'obtenir un diagnostic rapide de la tuberculose pulmonaire. Ces tests se sont révélés très performants lors d'études sur les crachats positifs après coloration spécifique (sensibilité supérieure à 95 %, spécificité 100 %). Sur les échantillons négatifs après coloration, la sensibilité est moins bonne (80–85 %) alors que la spécificité reste excellente (99 %). Par ailleurs, de nombreux auteurs ont rapporté leur expérience à l'aide de développement personnel d'outils de recherche par biologie moléculaire (technique « maison »). Certaines études ont comparé les kits et les techniques « maison » et ont retrouvé des résultats équivalents<sup>[46]</sup>. Depuis la commercialisation de kits spécifiques, la place de la biologie moléculaire a été régulièrement discutée dans les nombreux essais réalisés. Il n'existe toujours pas de consensus sur son intérêt pratique. D'après les nombreuses études réalisées sur ce sujet, il est clair que les renseignements cliniques jouent un rôle important dans la prise de décision d'une prescription d'examen par biologie moléculaire.

## ❖ Place de la PCR dans la méningo-encéphalite tuberculeuse :

À ce jour, la technique de *polymerase chain reaction* (PCR) est la seule alternative aux techniques standards permettant un diagnostic rapide, l'analyse du liquide céphalorachidien retrouve le germe avec une sensibilité de 56 % et une spécificité de 98 %, mais elle ne peut pas être considérée comme l'examen de référence qui reste la culture, étant donné les éventuels problèmes de contamination et jusqu'à ce jour de spécificité et de sensibilité insuffisante, tant que les techniques ne seront pas standardisées et contrôlées.

L'un des problèmes liés à cette sensibilité insuffisante est la présence d'inhibiteurs de polymérase allant de 4 % dans les échantillons pulmonaires à 18 % dans les échantillons extra pulmonaires.

Les kits d'extractions d'ADN de mycobactéries ont été améliorés pour limiter le problème des inhibiteurs Certains préconisent une courte culture de deux-trois jours en milieu de Loewenstein-Jensen avant d'effectuer l'amplification <sup>[47]</sup>

Par ailleurs, des faux positifs (non liés à une contamination) ont été rapportés. Il s'agissait d'ADN de mycobactéries non viables mis en évidence après traitement antituberculeux. Ainsi, l'intérêt de la recherche de mycobactéries par amplification génique est limité, voire pour certains discutables et ne remplace en aucun cas les tests conventionnels (examen direct et culture) auxquels ils peuvent éventuellement être associés<sup>[48]</sup>.

Un test négatif n'élimine cependant jamais le diagnostic (notamment en cas de suspicion de méningite tuberculeuse avec crachats négatifs). Il n'existe donc aucun consensus sur l'indication des tests de biologie moléculaire dans les infections à mycobactéries.

La technique de PCR nécessite un laboratoire avec des pièces dédiées à cette technique isolées, des contrôles de qualité rigoureux pour se prévenir de toute contamination et maintenir une sensibilité et une spécificité acceptables. Elle reste une méthode coûteuse. Par ailleurs, afin d'obtenir après centrifugation une quantité de matériel bactérien suffisante, elle demande un volume de LCR important et souvent difficile à obtenir, en particulier chez le petit enfant, à un âge très concerné par la méningo-encéphalite tuberculeuse. Si plusieurs études ont donné la PCR comme plus sensible que la culture,

d'autres ne l'ont pas confirmé : <sup>[49]</sup>

## ❖ Place de PCR dans la surveillance de l'évolution :

La recherche d'ADN mycobactérien a été rapportée dans la surveillance du traitement spécifique et dans la recherche des rechutes. Au bout de six mois, environ 30 % des patients présentent toujours un test moléculaire positif. Parmi eux, certains avaient une tuberculose grave ou une résistance au traitement. La positivité pouvait s'expliquer dans certains cas par la présence de faux positifs (mycobactéries non viables). Il ne faut donc jamais utiliser les tests d'amplification génique chez des patients traités, le risque de faux positif pouvant être important. Certains ont évalué la charge bactérienne mais n'ont pas mis en évidence d'intérêt à cette étude tant sur le plan pronostic que sur celui de l'évaluation thérapeutique.<sup>[50]</sup>

Pour conclure on peut dire que la PCR est une méthode rapide dont le résultat peut être obtenu en 24 à 48 heures. Par contre, son prix de revient est élevé.

On peut toutefois retenir que la PCR :

Peut permettre chez des malades pour lesquels on dispose d'éléments cliniques évoquant fortement une tuberculose et dont les frottis sont négatifs d'améliorer la sensibilité des recherches. Compte tenu de la faible valeur prédictive positive, dans ce cas de figure il est souhaitable de disposer de résultats de PCR portant sur plusieurs prélèvements.

A l'inverse, compte tenu de la bonne valeur prédictive négative, le recours à la PCR pour éliminer la tuberculose chez un malade destiné à subir des traitements immunosuppresseurs.<sup>[51]</sup>

La PCR peut présenter aussi un intérêt pour différencier, chez un malade dont les frottis sont positifs à l'examen microscopique, une mycobactérie non tuberculeuse d'une mycobactérie appartenant au complexe tuberculosis.<sup>[52]</sup>

Dans un contexte épidémiologique donné, le recours à la PCR, en comparant les amplicons obtenus, peut être un des moyens de rattacher une souche à une origine commune.

Il apparaît donc qu'à l'heure actuelle la place de la PCR dans l'arsenal des moyens biologiques destinés au diagnostic de la tuberculose est réduite.<sup>[53]</sup>

## **b) La recherche directe du Mycobactérium tuberculosis par les sondes nucléiques :**

En utilisant l'hybridation moléculaire in situ avec les sondes nucléiques spécifiques est peu sensible, et ses performances ne sont pas meilleures que celles de l'examen microscopique après coloration de Ziehl-Neelsen<sup>[54]</sup>

## **VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

### **1. La méningo-encéphalite herpétique :**

Elle a en principe une expression clinique de souffrance temporale mais dans certaines formes subaiguës, elle peut se compliquer d'atteinte des paires crâniennes, surtout chez les personnes âgées ; l'identification du virus herpétique par PCR devrait en principe permettre le diagnostic. Dans l'attente du résultat, il est prudent d'engager un traitement antiviral.<sup>[55]</sup>

### **2. La listériose neuroméningée :**

Elle a habituellement un début plus brutal mais ce n'est pas toujours le cas. Elle associe au syndrome méningé une fièvre, souvent plus élevée, des paralysies des nerfs crâniens habituellement plus importantes que dans la tuberculose.

L'hypo glycorachie est présente mais moins constante. Le contexte clinique (hémopathie, traitement immunosuppresseur, cirrhose alcoolique) est commun aux deux maladies.

### **3. La méningite à cryptocoques ;**

Est celle dont l'expression clinique est la plus proche de la méningite tuberculeuse : c'est une méningite de la base, d'installation lente sur plusieurs semaines compliquée de troubles de la conscience et très fréquemment d'accidents ischémiques cérébraux. Le LCR a les mêmes caractères, dans l'un et l'autre cas, il existe une hypo glycorachie. La recherche systématique de l'antigène cryptococcique et de *Cryptococcus neoformans* à l'examen direct permet de porter le diagnostic.

Très fréquente dans certaines régions, elle survient aussi préférentiellement chez les sujets immunodéprimés et elle est évoquée chez les sujets contaminés par le VIH au même titre que la tuberculose <sup>[56]</sup>.

#### **4. Méningite basilaire ;**

C'est encore l'aspect le plus fréquent, en particulier chez l'enfant, associant un syndrome méningé, une fièvre, une altération de l'état général puis des paralysies oculomotrices, une somnolence ou une obnubilation, évocatrices d'une souffrance de la base et d'un trouble de l'hydraulique cérébrale. Le diagnostic est celui d'une méningite à liquide clair associée ou non à des paralysies des nerfs crâniens.

### **VIII. PRONOSTIC**

Le pronostic de la méningite tuberculeuse est, dans l'ensemble, assez sévère, la mortalité est évaluée entre 15 et 40 % et les séquelles aux alentours de 15 %. La gravité de l'atteinte neurologique initiale est déterminante, qu'il s'agisse d'un coma ou de signes déficitaires. Les images tomodensitométriques d'hypodensité péri ventriculaire ou les lacunes dans le diencéphale correspondant à des accidents ischémiques cliniquement latents sont de pronostic défavorable. Le retard au traitement, les âges extrêmes, les pathologies associées sont également des éléments défavorables. La guérison est plus lente à obtenir qu'au décours des autres méningites bactériennes, elle dépend pour beaucoup de la sévérité de l'atteinte neurologique initiale, elle est variable d'un cas à l'autre et s'étend sur plusieurs semaines. La correction de l'hypo glycorachie demande 15 à 20 jours <sup>[57]</sup>.

- Une aggravation en cours de traitement doit faire rechercher:

Une hypoxie, une hyponatrémie.

Une hydrocéphalie.

Un nouvel accident vasculaire cérébral ischémique.

Une aggravation des phénomènes inflammatoires et immunopathologiques dans les premiers jours du traitement, entraînant le développement ou l'expansion d'un tuberculome intracrânien, la constitution de granulomes dans les espaces méningés.

- une inefficacité du traitement:

Sera due :

A une inadaptabilité aux données de l'antibiogramme en cas de tuberculose multi résistante.

A un sous dosage consécutif à une interférence, en particulier avec les antirétroviraux chez les sujets VIH-P, ou par défaut d'observance.

L'examen tomodensitométrique devant toute aggravation clinique inexplicée a amélioré le pronostic amenant à un traitement rapidement adapté devant la constatation d'une hydrocéphalie, d'une arachnoïdite ou le développement de tuberculomes ayant des conséquences mécaniques. L'examen du LCR permet, devant une élévation anormale de la protéinorachie, de suspecter une arachnoïdite débutante<sup>[58]</sup>.

## IX. TRAITEMENT

### 1. Traitement curatif

#### a. Antibiotiques antituberculeux

Il est nécessaire de prendre en compte la qualité de la diffusion des antibiotiques dans les espaces neuroméningés, leur activité sur les différentes populations de bacilles tuberculeux et les phénomènes de résistance. La population de bacilles tuberculeux la plus importante est faite de bactéries se développant en présence d'oxygène et d'un pH neutre, se multipliant rapidement. C'est dans cette population qu'apparaissent les mutants résistants conduisant à l'échec thérapeutique par résistance acquise. Une seconde population correspond à des MT intra macrophagiques se multipliant lentement en milieu acide dont on peut rapprocher celle des bacilles inclus dans le caséum, pouvant rester quiescents et peut-être responsables de rechutes.

Un antibiogramme est nécessaire de façon à ne pas méconnaître un MT multi résistant [10.60]

#### ❖ isoniazide :

L'isoniazide (INH) est bactéricide pour les MT en phase de croissance. L'INH est bien absorbé per os, il le serait moins bien toutefois chez les sujets VIH-P ; il diffuse très bien dans le LCR, sa cinétique est retardée de 3 heures par rapport à celle du plasma dont il atteint alors un taux voisin. Un dosage de l'INH sérique, 3 heures après la prise orale, permet de bien évaluer la concentration dans le LCR qui se trouve être, indépendamment des phénomènes d'acétylation, toujours très largement supérieure à la concentration inhibitrice minimum (CMI) de MT. La corticothérapie n'a pas d'incidence sur la diffusion de l'INH.

#### ➤ Les effets adverses de l'INH sont:

L'hépatotoxicité : elle est liée au dérivé acétylé de l'isoniazide et elle est potentialisée par la rifampicine. Le risque est augmenté par l'âge, l'intoxication alcoolique chronique, une lésion hépatique préexistante, mais une hépatite chronique n'est pas une contre-indication formelle, elle nécessite seulement une attention particulière.

La neurotoxicité : elle est à craindre chez les patients dénutris, insuffisants rénaux, diabétiques ou éthyliques. Elle se traduit par une neuropathie périphérique prédominant aux membres

inférieurs et à expression surtout sensitive, une névrite optique, voire des crises convulsives. Elle est prévenue par une vitaminothérapie B6.

Rash, fièvre avec arthralgies, syndrome algoneurodystrophique, pellagre, syndrome lupique ont pu être rapportés à l'INH.

□ **les interactions médicamenteuses** □ :

L'INH interfère avec la rifampicine, il potentialise la toxicité des phénytoïnes.

□ **La surveillance :**

Biologique porte sur l'évaluation des transaminases, du taux de thrombine et de prothrombine et une évaluation du taux d'INH en début de traitement qui apparaît d'autant plus importante qu'il s'agit d'un sujet acétyleur lent ou d'un patient porteur d'une insuffisance hépatique sévère.

## ❖ **Rifampicine :**

La rifampicine a un grand pouvoir de stérilisation des lésions, elle est bactéricide sur le MT, que celui-ci soit en phase de multiplication active, quiescent ou intramacrophagique. La rifampicine pénètre très lentement dans le LCR et n'atteint que des concentrations voisines de 0,03 µg /ml, très légèrement supérieures à la CMI de MT. La pénétration de la rifampicine ne paraît pas affectée par l'administration de corticoïdes. Si la méninge est très inflammatoire, la rifampicine atteint dans le LCR un taux moitié de celui du sérum. L'administration de la rifampicine doit se faire en une fois afin de saturer les mécanismes d'élimination hépatique et d'obtenir un taux sérique optimum et par là même efficace dans le LCR.

### ➤ **Les effets aduerses de la rifampicine sont:**

- l'hépatotoxicité : elle est propre à la rifampicine et plus marquée chez les acétyleurs lents et les sujets ayant une insuffisance hépatique ; elle se traduit par une cholestase intrahépatique à distinguer de celle d'une tuberculose hépatique.
- les accidents immun allergiques : Ils sont rares mais sévères, observés surtout lors d'une chimiothérapie intermittente ou à la reprise d'un traitement interrompu plusieurs semaines. Il peut s'agir d'un choc anaphylactique, d'une anémie hémolytique aiguë, d'une

thrombocytopénie, d'où la nécessité, après une interruption, de reprendre la rifampicine à doses progressives.

➤ **les interactions médicamenteuses :**

La rifampicine est un inducteur enzymatique, elle potentialise la toxicité de l'INH et interfère avec de nombreuses substances médicamenteuses.

La surveillance biologique est identique à celle de l'INH.

❖ **Pyrazinamide :**

Le pyrazinamide a une action bactéricide sur les bacilles intracellulaires et les débris acides du caséum, il n'agit qu'en milieu acide. Du fait de sa lipophilie partielle, il passe remarquablement la barrière méningée, le rapport sérum/LCR est de 0,74 à la 2ème heure, de 1,15 à la 5ème heure, de 1,09 à la 8ème heure <sup>[59]</sup>. Le fait que le pH dans le système nerveux central soit voisin de la neutralité pose question sur l'activité du pyrazinamide dans les affections neuroméningées. Son activité serait également fortement altérée chez les sujets atteints de sida ayant un nombre de CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup> <sup>[60]</sup>

➤ **Les effets adverses sont :**

- Une hépatotoxicité : elle est dose-dépendante, et contre-indique le pyrazinamide chez les sujets ayant une insuffisance hépatique.
- Une hyper uricémie : elle est le plus souvent asymptomatique. Des arthralgies indépendantes de l'hyper uricémie, réagissant bien au traitement anti-inflammatoire, ont pu être observées.

□ **les interactions médicamenteuses :**

- L'association à la rifampicine et à l'isoniazide n'augmente pas le risque d'hépatite par le pyrazinamide. Toutefois, pour éviter des signes d'intolérance, celui-ci doit être administré à une posologie progressive pour atteindre la dose totale au 4ème jour
- 
- 
- 
-

## ❖ Ethambutol :

Il est actif sur les bactéries en croissance et celles éventuellement résistantes à l'INH. Sa diffusion dans le LCR d'un sujet sain est très variable, mais augmente très fortement au cours de la méningite et atteint, pour une dose de 25 mg/kg, un taux voisin d'1 mg/l à partir duquel la plupart des souches sont sensibles.

### ➤ Les effets adverses sont :

- La névrite optique : elle se manifeste par une perte de la vision des couleurs, un scotome central ou plus communément une perte de la vision périphérique ; l'accident peut être unilatéral ; il est réversible à l'arrêt du traitement.
- Une élévation de l'acide urique à la troisième Semaine.
- Des accidents allergiques sont également possibles.

### ➤ La surveillance :

Porte sur l'étude de la vision des couleurs et du champ visuel chaque mois si la dose est supérieure à 15 mg/kg. Son emploi est plutôt déconseillé avant 13 ans.

## ❖ Autres antibiotiques antituberculeux :

### ➤ Rifabutine :

Son mécanisme d'action est identique à celui de la rifampicine. Son mode d'action sur les souches MT résistant à la rifampicine est inexpliqué. La CMI de MT est inférieure à 2 µg/ml et souvent très basse, voisine de 0,01 g/ml. La biodisponibilité digestive est faible, de l'ordre de 20 %. Les effets secondaires sont identiques à ceux de la rifampicine.

### ➤ Fluoroquinolones :

#### **Ofloxacin, ciprofloxacin, Lévofoxacin**

Ils ont une activité sur MT et il ne semble pas exister de résistance croisée entre les Fluoroquinolones et les autres antituberculeux, une synergie a même été mise en évidence entre la ciprofloxacin ou l'ofloxacin et la rifampicine ou l'INH. La bonne pénétration intramacrophagique et l'excellente diffusion neuroméningée des Fluoroquinolones sont des arguments pour les utiliser dans les méningites tuberculeuses à MT multi résistants.

➤ **Aminosides :**

La streptomycine est actuellement reléguée en raison de sa toxicité cochléovestibulaire et de l'absence d'action bactéricide sur les formes extracellulaires en phase active.

L'amikacine peut être active sur les bactéries multi résistantes.

La mauvaise pénétration dans le LCR contre indique l'usage des aminosides par voie générale mais le recours à la voie intrathécale peut être envisagé dans des méningites à MT multi résistant <sup>[68]</sup>

➤ **L'éthionamide :**

est bactéricide et a une bonne diffusion dans les espaces méningés. Sa toxicité, en particulier neuropsychique, est un obstacle à son usage.

➤ **Cyclosérine:**

a une activité relativement faible sur le bacille tuberculeux mais elle pénètre bien dans le LCR. Elle a des effets adverses neuropsychiatriques majeurs : convulsions, état dépressif.

**Tableau N°10: Effets secondaires mineurs des médicaments antituberculeux**  
[60]

Médicament	Effets secondaires	Mesures à prendre
ISONIAZIDE	Euphorie ; insomnie	Vérifier la posologie et la prise matinale du médicament
	Acné du visage	Traitement dermatologique si aggravation
	Paresthésies des membres inférieurs	Vérifier la posologie et prescrire pyridoxine
Rifampicine	Troubles digestifs	Aucune prise au cours des repas ou traitement symptomatique
	Acné du visage	Traitement dermatologique
Pyrazinamide	Arthralgies anorexie	Traitement symptomatique
Ethambutol	Nausées	Traitement symptomatique
Streptomycine	Striction de la face	Diminution de la dose
	Nausées, vertige	Traitement symptomatique

**Tableau 22 : Les effets secondaires majeurs des médicaments antituberculeux.<sup>[60]</sup>**

Effets secondaires	Médicaments Responsables	Mesures à prendre
Hypersensibilité généralisée	Tous	Arrêt du traitement – Identification du médicament responsable – Désensibilisation éventuelle, Reprise ou arrêt définitif du médicament responsable
Purpura Anémie hémolytique	Rifampicine Streptomycine	Arrêt définitif du traitement
Hépatite avec ictère	Isoniazide Pyrazinamide Rifampicine	Arrêt temporaire du traitement – Surveillance clinique et biologique – Reprise éventuelle du traitement en diminuant les doses ou – arrêt définitif du traitement
Surdité Trouble vestibulaire	Streptomycine	Arrêt total et définitif du médicament responsable
Epilepsie	Isoniazide	Contrôle de la posologie des médicaments Arrêt total et définitif du médicaments
Névrite optique	Ethambutol	Arrêt total et définitif des deux médicaments
Anurie	Rifampicine Streptomycine	Arrêt total et définitif des deux médicaments

## ➤ Modalités de prescription

### Traitement antituberculeux :

Le traitement doit être engagé le plus rapidement possible, souvent à défaut d'un diagnostic bactériologique préalable sur des arguments de présomption, après avoir réuni les meilleures conditions pour obtenir une réponse à court terme du laboratoire non seulement pour confirmer l'hypothèse clinique et justifier la spécificité et la durée d'un traitement long mais aussi pour permettre l'étude de la sensibilité de MT aux antibiotiques. Si secondairement, la preuve bactériologique n'est pas apportée, il ne faut pas pour autant interrompre un traitement antituberculeux engagé sur des éléments cliniques présomptifs bien établis, sans s'être assuré qu'une autre cause peut être formellement avancée à l'origine du syndrome neuroméningé.

Une rechute après interruption erronée du traitement antituberculeux étant souvent très difficile à maîtriser.

L'antibiothérapie spécifique associe l'isoniazide (5 à 6 mg/ kg/ j chez l'adulte, 10 mg/ kg/ j chez l'enfant où elle a pu être portée à 20 mg/ kg/ j sans signe d'hépatotoxicité), la rifampicine (10 mg/ kg /j en une seule fois, 20 mg/ kg/ j pour les enfants de 1 mois à 7 ans), le pyrazinamide (25 à 30 mg/ kg/ j chez l'adulte, 20 mg/ kg/ j chez l'enfant), auxquels on peut adjoindre l'éthambutol de façon systématique ou seulement chaque fois que l'on craint des bacilles résistants à l'INH (20 mg /kg/ j chez l'adulte, 25 à 30 mg/ kg/ j chez l'enfant).

S'il existe des troubles digestifs, l'isoniazide et la rifampicine peuvent être administrés les premiers jours par voie intraveineuse.

#### ❖ Durée du traitement :

Le pyrazinamide est arrêté à la fin du 2ème mois et l'éthambutol à la fin du 4ème. La durée totale du traitement varie de 6 mois à 1 an, voire 18 mois,

Elle varie selon l'état immunitaire du patient, sa tolérance aux médicaments et la gravité des lésions initiales.

Chez un sujet immunocompétent, un traitement court, limité à 6 mois, a été validé dans la mesure où à la rifampicine et à l'INH a été associé d'emblée le pyrazinamide. L'avantage d'un traitement court est de diminuer la toxicité et de permettre une meilleure observance <sup>[61]</sup>.

La fiabilité d'un traitement court a été contestée en soulignant la gravité des rechutes dont le risque semble plus ou moins dépendant de l'importance des lésions initiales qu'il semble nécessaire effectivement de prendre en compte. Par ailleurs, si le traitement est bien supporté, il est peut-être plus raisonnable et plus prudent de prolonger jusqu'à 1 an la bithérapie par rifampicine et INH<sup>[62]</sup>.

Chez l'enfant, la durée recommandée du traitement est de 1 an, mais des traitements courts de 6 mois ont été proposés avec succès. Chez la femme enceinte, il n'y a aucune restriction à l'usage de l'INH, de la rifampicine et de l'éthambutol. Pour le pyrazinamide, également recommandé dans les formes sévères, il n'y a pas de données suffisantes pour exclure de façon formelle toute tératogénicité.

Chez les patients VIH-P, étant donné la moins bonne absorption des antituberculeux pouvant aller jusqu'à 20 % de la dose ingérée, il est prudent de vérifier les taux sanguins et, au besoin, d'augmenter les doses. La durée du traitement est au minimum de 1 an. Il est difficile d'envisager son interruption si le déficit immunitaire est très prononcé.

Chez les sujets VIH-P, il faut veiller aux interférences entre la rifampicine, la Rifabutine, les anti protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques.

Parmi les premiers, le ritonavir et parmi les seconds, l'effavirenz sont recommandés pour leurs moindres interférences. Il n'y a pas d'interférences avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Pour les patients traités par infliximab qui ne sont pas sous prophylaxie antituberculeuse et qui développent une méningo-encéphalite tuberculeuse, le traitement est au moins de 1 an.

#### ❖ « **Mycobacterium tuberculosis** » résistants :

Résistance isolée à l'INH : il semble qu'elle n'obère pas la guérison si le traitement inclut la rifampicine. Une façon de la prévenir est d'associer l'éthambutol à la trithérapie par INH, rifampicine et pyzinamide de façon systématique ou à chaque fois que l'on craint un facteur de résistance.

#### ❖ « **Mycobacterium tuberculosis** » multi résistants :

La possibilité de multi résistance doit être évoquée en cas de notion de traitement antituberculeux antérieur surtout si celui-ci a été incomplet, en cas de contage suspecté avec un patient porteur d'une souche multi résistante ou en cas de séjour même ancien dans une zone de multi résistance et en cas de séropositivité pour le VIH.

À l'inverse de ce qui se passe pour l'INH, les souches résistantes à la rifampicine sont constamment pathogènes.

Le traitement, en fonction de l'antibiogramme, peut associer pyrazinamide, éthambutol et une quinolone (ofloxacin). En plus de leur prescription par voie générale, il a été suggéré, à propos d'une observation, l'administration intrathécale d'amikacine et de l'évofloxacin sous contrôles répétés des taux intrathécaux à partir de prélèvements recueillis par un drain placé en lombaire<sup>[63]</sup> L'éthionamide, la cyclocérine, la ciprofloxacine peuvent également être proposées.

## **b. Traitement immunomodulateur**

L'exsudat méningé inflammatoire et la vascularite qui l'accompagne sont la conséquence d'un mécanisme immuno pathologique justifiant, en respectant certaines précautions, le recours à la corticothérapie, voire à d'autres traitements immuno modulateurs.

La corticothérapie, dans plusieurs séries, chez l'enfant et également chez l'adulte prescrite dès la mise en route du traitement (prednisone à la dose de 2 mg/ kg), a un effet bénéfique sur la mortalité qui passe de 17 à 4 % et sur la morbidité, particulièrement sur l'altération des fonctions supérieures et sur les séquelles neurosensorielles<sup>[64]</sup>

L'exsudat méningé semble plus modéré chez les sujets recevant une corticothérapie et peut-être les lésions cérébrales, au contact de méninges moins inflammatoires, sont-elles plus limitées.

La corticothérapie ne semble pas avoir d'effet sur la pression intracrânienne, elle diminuerait l'incidence et la gravité des accidents ischémiques, ainsi que la fréquence de leur survenue après mise en route du traitement.

La corticothérapie a un effet bénéfique sur la résolution des tuberculomes par le traitement médical, elle en favorise l'involution et diminue le risque d'expansion paradoxale dans les premières semaines du traitement.

Dans toutes ces circonstances, la corticothérapie, pour avoir un éventuel effet bénéfique, doit être administrée le plus tôt possible, dans le 1<sup>er</sup> mois du traitement pour une durée minimale de 4 semaines avec des doses initialement importante (2mg/kg de prednisone) puis décroissance progressive<sup>[65]</sup>

Au cours de l'évolution d'une méningite tuberculeuse traitée, la survenue d'une arachnoïdite relève d'une corticothérapie par voie générale, éventuellement intrathécale, jusqu'à obtention d'une amélioration clinique.

La thalidomide est un inhibiteur du TNF-alfa, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur les lésions de vascularite induites par les cytokines ayant un rôle dans l'inflammation. Au cours de la méningo-encéphalite tuberculeuse expérimentale du lapin, il est observé une très nette diminution du TNF-a dans le LCR et de la mortalité, une amélioration plus rapide des survivants <sup>[66]</sup>. La thalidomide ne semble pas interférer la pénétration et l'efficacité des antituberculeux.

Sur 15 enfants, en association avec la corticothérapie, l'administration sur 2 jours de doses progressives de thalidomide a montré, comparé à un groupe contrôle, une chute du TNF-a dans le LCR et une amélioration clinique <sup>[67]</sup>. Ces essais demandent à être confirmés par l'étude de plus grandes séries.

### **c. Traitement symptomatique:**

#### **❖ Correction des désordres hydro électrolytiques**

L'hyponatrémie peut relever de deux mécanismes. Elle peut être la conséquence d'un mécanisme d'anti diurèse, il s'agit d'une hyponatrémie de dilution, relevant alors d'une restriction hydrique absolue, arrêt de toute perfusion et apport au maximum de 500 ml d'eau par 24 heures par sonde gastrique tant que la natrémie est inférieure à 125 mEq/l.

Elle peut relever d'une perte anormale de sodium avec taux élevé d'ANP et contraction volémique demandant un apport rapide d'eau et de sel sous contrôle de l'hémodynamique et des pressions intracrâniennes.

Une insuffisance surrénale associée à une méningo-encéphalite tuberculeuse est une éventualité rare, justifiant dans certaines circonstances le dosage de la cortisolémie.

#### **❖ Correction des troubles respiratoires :**

S'il existe des troubles de la conscience, une surveillance très attentive des fonctions respiratoires est nécessaire pour traiter à temps un encombrement des voies aériennes, une atelectasie ou pour corriger une hypoventilation centrale. Des irrégularités du rythme respiratoire peuvent survenir en dehors du coma au cours de certaines atteintes basilaires. Il ne faut pas hésiter à avoir recours à la ventilation assistée pour assurer dans tous les cas une oxygénation adéquate <sup>[68]</sup>.

### ❖ **Traitement de l'hydrocéphalie :**

L'hydrocéphalie obstructive doit être dérivée le plus rapidement possible par un shunt ventriculo-péritonéal.

### ❖ **Traitement chirurgical :**

Les tuberculomes régressent habituellement bien sous traitement médical. Le risque de compression nécessite un abord chirurgical surtout pour les tuberculomes péri-chiasmatiques.

## **2. Traitement prophylactique**

### **a. La vaccination par le BCG**

Albert Calmette et Camille Guérin ont constaté qu'en ensemençant une souche bovine virulente sur pomme de terre imprégnée de bile de bœuf on n'altérait aucun de ses caractères principaux, sauf son pouvoir pathogène. Ces ensemencements répétés deux cent trente fois, de 1908 à 1921, ont rendu la souche complètement inoffensive. Des essais de vaccination pouvaient être entrepris, car l'expérimentation sur les animaux de laboratoire et les bovidés avait été extrêmement démonstrative. La première application à l'homme fut faite en 1921, et, à partir de 1924, la vaccination se généralisa rapidement au monde entier.

Le vaccin, qui est constitué par une suspension microbienne de cette souche, doit, pour être efficace, comporter une majorité de germes vivants. Sous cette forme liquide, la durée de conservation n'excède pas deux semaines. En revanche, si le vaccin est desséché par lyophilisation (Bretey), la durée d'utilisation dépasse un an.

En ALGERIE, La vaccination par le BCG est une composante de programme national de l'immunisation (PNI). Elle est effectuée à la naissance et doit être poursuivie partout dans le pays par le PNI.<sup>[69]</sup>

## b. Chiomioprophylaxie<sup>[70]</sup>

La chimioprophylaxie <sup>[1]</sup> ou chimiothérapie préventive a pour but d'éviter le passage de la tuberculose infection à la tuberculose maladie chez les enfants récemment infectés par le bacille tuberculeux.

Dans les pays en voie de développement où la vaccination par le BCG des nouveaux nés est largement appliquée, la chimioprophylaxie est une mesure de prévention à appliquer généralement aux enfants sains non vaccinés par le BCG et vivant au contact d'une source de contamination les trois groupes d'enfants à traiter sont :

- Les enfants sains âgés de moins de 5 ans, non vaccinés par le BCG mais tuberculino-positifs (IDR est supérieure à 6mm) ou vaccinés par BCG est IDR est supérieure ou égale à 15mm.
- Les nouveaux nés et les enfants de moins d'un an non vaccinés par le BCG, initialement tuberculino négatifs et devenus récemment tuberculino positifs.

Il est à noter qu'un nouveau-né vivant au contact d'une source de contamination connue (sa mère en général) peut être récemment infecté et se trouver en phase anté allergique au moment où le test tuberculinique est réalisé, c'est pourquoi un tel enfant non encore vacciné par le BCG doit recevoir une chimioprophylaxie pendant trois mois. Puis au terme de cette période subir un nouveau test tuberculinique. Si ce dernier est positif, la chimioprophylaxie doit être poursuivie jusqu'à la fin du sixième mois, si le second test tuberculinique est encore négatif, l'enfant doit être vacciné par le BCG et on arrête la chimiothérapie.

La seule chimiothérapie préventive recommandée aujourd'hui chez l'enfant consiste à donner de l'isoniazide seul, tous les jours, à la dose de 5mg /kg/j pendant une période de 6 mois.

### c. **Recommandations générales**

- le dépistage et la détection des sources de contamination dans la collectivité et Leur traitement rapide pour les rendre non contagieux et permettre leur guérison définitive.
- Mettre en place d'un système d'information standardisé qui permet d'évaluer les résultats des interventions et de contrôler leur efficacité.
- Amélioration des conditions de vie.

Tous ces facteurs contribuent à faire diminuer l'incidence de la tuberculose et, par voie de conséquence, des méningo-encéphalites tuberculeuses

Ainsi le traitement de base reste le traitement préventif.

## **X. CONCLUSION :**

L'endémie tuberculeuse mondiale reste très importante, notamment dans sa localisation neuroméningée. Son expression clinique est très Polymorphe. Les méthodes d'identification bactériologique rapide dont celle par la polymérase chain reaction sont en cours d'évaluation, il serait nécessaire de les rendre accessibles chez nous, où la tuberculose représente encore un problème majeur de santé publique. Le traitement est souvent établi avec retard par erreur de diagnostic et par difficulté d'accès aux soins dans les pays en voie de développement.

La fréquence des séquelles neurologiques et psychiatriques est élevée et corrélée avec l'état neurologique initial avant tout traitement.

## XI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE EN ALGERIE 2005  
Ministère de la santé publique.
2. SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE EN ALGERIE 2006  
Ministère de la santé publique. p.12
3. G. Paul. Faculté de Médecine COCHIN-PORT-ROYAL, Université PARIS V.  
Cours de Bactériologie Médicale (28.02.04).
4. ECN PILLY. Méningite ; Méningo-encéphalite chez l'adulte et l'enfant
5. J. Behera et coll. Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. N. England. J. Med. 1992, 326:668-72.
6. A. Barois. Méningite tuberculeuse. Rev. Prat. Fev. 1975.
7. P. Monnet et coll. Diminution de la fréquence des primo infections tuberculeuses en fonction de l'application du vaccin BCG. Enquête hospitalière.
8. Truffot. Le diagnostic bactériologique de la tuberculose. Rev. Pneumol. Clin. 1994, 50, 240-246.
9. Mycobacterium tuberculosis.  
[www.bacterio.cict.fr/bacdico/htmlmycobacteriumtuberculosis](http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/htmlmycobacteriumtuberculosis).  
115
10. PJ. Brennan.  
The envelope of mycobacteria. Annu. Rev biochim 1995; pp: 29-63.
11. BG. Metchock.  
Mycobacterium. Manual of clinical microbiology. 7<sup>th</sup> edition. Washington DC: American society of microbiology 2001: 399-437.
12. C. Dombert. Tuberculose pulmonaire de l'adulte. EMC-Médecine 2004 : 406-416.
13. G. Delage. Tuberculous meningitis in children: a retrospective study of 79 patients with analysis of prognostic factors. CMA J. 1979, 120, 3: 305-309.  
114
14. P. Bemer. Aspects cliniques et prise en charge thérapeutique des méningites tuberculeuses. Analyse rétrospective de 15 cas observés de 1994 à 2005. Rev. Pneumol clin 2006; 62: 223-229.
15. J. Grosset. Physiopathologie de la méningite tuberculeuse. Médecine et maladies infectieuses. Vol 15, issue 10, Part 2, octobre 1985. P: 593-596.
16. DK. Dastur, VS. Lalitha.  
The many facets of neurotuberculosis: an epitome of neuropathology. In: Zimmerman HM, editor. Progress in neuropathology. New York:

- Grune Stratton; 1973. p. 351–408.
17. JR. Jinkins.  
Computed tomography of intracranial tuberculosis. *Neuroradiology* 1991;33:126–135.
18. Palur R, Rajshekhar V, Chandy MJ, Joseph T, Abraham J.  
Surgery for hydrocephalus in tuberculous meningitis. A long-term follow-up study. *J Neurosurg* 1991;74:64–69.
19. W Van Paesschen, M Van den Kerchove.  
Neetens I, Lowenthal A. Arachnoiditis ossificans with arachnoid cyst after cranial tuberculous meningitis. *Neurology* 1990;40:714–716.
20. B Pepin, JFrenay, B Golstein et al.  
Syndrome syringomyélique après méningite tuberculeuse: à propos de quatre observations. *Rev Neurol* 1977;133:697–708.
21. KS Lam, MK Sham, SC Tam.  
Hypopituitarism after tuberculous meningitis in childhood. *Ann Intern Med* 1993;118:701–706.
22. DJ Dick, GL Sanders, M Saunders.  
Chronic hypothermia following tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:255–227.  
123
23. T. Niyongabo, P. Aubry.  
Simultaneous association of tubercular meningitis and cryptococcal meningitis in an African with human immunodeficiency virus HIV positive serology. *University Hospital Center of Bujumbura, Burundi. Med Trop* 1992;52:179–181.  
116
24. J. Berenguer, S. Moreno, F. Laguna et al.  
Tuberculous meningitis in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992;326:668–672.
25. SM. Katrak, PK. Shembalkar, SR. Bijwe, LD. Bhandarkar.  
The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *J Neurol Sci* 2000;181: 118–126.
26. M. Tardieu, C. Truffot-Pernot.  
Tuberculous meningitis due to VIH in two previously healthy children. *Lancet*

1988;1:440–441.

27. H. Ezzouine.

Un cas de méningite tuberculeuse et grossesse. Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) p: 36-37.

28. M. Marandianet coll.

Formes graves de la tuberculose infantile : à propos de 130 cas observés

à

Tehran. Rev. Ped. 1982, 18, 2: 85-93.

29. Ponsotet coll.

Méningite de l'enfant à l'époque de l'isoniazide. A propos de 32

observations.

Rev. Ped. 1980, 72 : 103-106.

117

30. P.H. Lagrange.

Les nouveaux tests immunologiques dans le diagnostic de la tuberculose.

Rev

mal respir 2007 ; 24: 453-72.

31. PK. Narotam, M. Kemp, E. Gouws, JR. Van Dellen, KD. Bhoola.

Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the

probable role

of atrial natriuretic peptide. Neurosurgery 1994;34:982–1928.

32. K. Nouriaet al.

Apport de l'IRM dans le diagnostic du système nerveux central. La

presse

médicale 2007, doi:0.1016/J.LPM 2007. 2005 026.

33. R. Kumar, CK. Pandey, N. Bose, S. Sahay.

Tuberculous brain abscess: clinical presentation, pathophysiology and

treatment

(in children). Childs Nerv Syst 2002;18:118–123.

34. MarshallBG, Chambers MA.

Central nervous system tuberculosis. The paradox of the host immune

response.

J Infect 1998;36:3–4.

118

35. N. Chambon et J. Michon.

Développement et santé. N°157, fev 2002.

36. MC. Blayo, C. Bazin, C. Gaudebout.

Étude comparative des pressions partielles gazeuses, des équilibres acido-basique et hydroélectrolytique du LCR des méningites bactériennes de l'adulte.

Rev Eur ClinBiol 1977;16:224–232.

37. Biotechnologie par l'image.

www.py.guillaume1.free.fr/pierre-yve.

38. E. A. Macondo.

Amélioration du diagnostic de la tuberculose par le Mycobacteria Growth Indicator tube (MGIT) dans un laboratoire de pays en développement.

Manuscrit

n° 2145. "Bactériologie".

39. GE Pfyffer et al.

Comparison of the MGIT with radiometric and solid culture for recovery of AFB. *J Clin Microbiol*, 1997, 35, 364-368.

40. TM Shinnick & RC Good.

Diagnostic Mycobacteriology Laboratory Practices. *Clin Infect Dis*, 1995, 21, 291-299.

119

41. I Satshi, I Yoshitsugu.

MGIT testing in conjunction with the Accuprobe or the Amplicor-PCR assay for

detecting and identifying mycobacteria from sputum samples. *J Clin Microbiol*,

1997, 35, 2022- 2025.

42. FZ Badak, DL Kiska et al.

Confirmation of the presence of *M. tuberculosis* and other mycobacteria in MGIT

by multiplex Strand Displacement Amplification. *J Clin. Microbiol*, 1997, 35 , 1239-1243.

43. M Palaci, S Ueki, DN Sato.

Evaluation of MGIT for recovery and drug susceptibility testing of *M. tuberculosis* isolates from respiratory specimens. *J Clin Microbiol*, 1996, 34, 762-764.

44. AB Rivera, TE Tupasi.

Rapid and improved recovery rate of *M. tuberculosis* in MGIT with solid

Lowenstein Jensen medium. *Tuberc Lung Dis*, 1997, 1, 454-459.

45. Vincent Levy.

Methodes rapides de detection et de diagnostic des mycobactéries: actualités

et perspectives. *Méd. Mal. infec.* 1992 ,22: 391-406.

46. VC Cheng, WC Yamet al.

Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis

of tuberculosis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 281-5.

47. MCFernstrom.

Increased sensitivity of mycobacterium tuberculosis cobas amplicor PCR

following brief incubation of tissue samples on Lowenstein –jenses substrate.

APMIS 2003; 111: 1114-6.

48. V Martinez.

Techniques diagnostiques de la tuberculose et des autres mycobactérioses.  
Arch

pediatr 2005; 12 : 96-101.

49. M Caws, SMWilson.

Role of IS6110-targeted PCR , culture, biochemical, clinical, and immunological

criteria for diagnosis of tuberculos meningitis . J Clin Microbiol 2000 ;38 : 3150-3155.

50. KY Yuen, KS Chan.

Monitoring the therapy of pulmonary tuberculosis by nested polymerase chain

reaction assay. J Infect 1997; 34 29-33.

51. E Krambovitis.

Improved serodiagnosis of tuberculosis using two assay test .journal of clinacalpathology 1986; 39: 779-785.

52. ChaoQuan.

Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different

Assays. J Clin Microbio. 2006 September. 44: 3160-3166.

121

53. A M Samuel.

A study of mycobacterium tuberculosis antigen and antibody in cerebrospinal

fluid and blood in tuberculos meningitis. Clin immunology and immunopathology. vol 45. Issue 1. October 1987, pg 29 -34.

54. J Venkateshl.

Molucular for ms of adenosine deaminase do not aid the diagnosis of tuberculosis. Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene.

1996; 90. 652-653.

55. JH Rees, NBalakas, A Agathonikou.

Panayiotopoulos CP, etHain SF, Giovanonni G,al. Primary diffuse leptomenigeal

gliomatosis simulating tuberculous meningitis. J Neurol Neurosurg

Psychiatry

2001;70:120–122.

122

56. SH Lan, WN Chang, Lu CH, Lui ML,HW Chang.

Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous

meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM* 2001;94: 247–253.

57. UK Misra, J Kalita.

Prognosis of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *J Neurol Sci* 1996;137:57–61.

58. J.Schoeman, J Wait, MBurgeret al.

Long-term follow-up of childhood tuberculous meningitis. *Dev Med Child Neurol* 2002;44: 522–526.

59. GA Ellard, MJHumphries, BW Allen.

Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:650–655.

60. Le manuel de la lutte antituberculeuse en ALGERIE

61. F Alarcon, L Escalante, Y Perez, H Banda, G Chacon.

Duenas G. Tuberculous meningitis-Short course of chemotherapy. *Arch Neurol* 1990;47:1313–1317.

62. LHeifets, P Lindholm-Levy.

Pyrazinamide sterilizing activity in vitro against semidormant Mycobacterium tuberculosis bacterial populations. *Am Rev Respir Dis* 1992;145: 1223–1225.

63. SEBerning, TA Cherry, MD Iseman.

Novel treatment of meningitis caused by Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis with intrathecal levofloxacin and amikacin: case report. *Clin Infect Dis* 2001;32:643–646.

64. P. Tattevin.

Le traitement de la tuberculose en 2007, *Médecine et maladies infectieuses* (2007), doi: 10.1016/j.medmal. 2007.02.009.

124

65. L Tsenova, K Sokol, VH Freedman, G Kaplan.

A combination of thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death. *J Infect Dis* 1998; 177:1563–1572.

67. JF Schoeman, P Springeret al.

Adjunctive thalidomide therapy of childhood tuberculous meningitis: possible anti-inflammatory role. *J Child Neurol* 2000;15:497–503.

68. R Verdon, S Chevret.

Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. *Clin Infect Dis* 1996;22:982–1928.

69. R Kumar.

Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. J  
neuro

neurosurg psychiatry.2005; 76: 1550-4.

70. BB Trunz.

Effect on BCG vaccination in childhood tuberculous meningitis and  
military

tuberculosis worldwide : a meta analysis and assessment of cost  
effectiveness.

Lancet 2007; 367: 1173-80.

# Partie Pratique

## I -INTRODUCTION

---

La tuberculose neuro méningée est une localisation extra pulmonaire fréquente, caractérisée par un polymorphisme clinique et les complications font toute sa gravité.

Elle constitue une pathologie extrêmement préoccupante, son diagnostic clinique, para clinique et surtout biologique reste difficile, son traitement actuellement mieux codifié contrastant avec un mauvais pronostic lié à une mortalité importante et des séquelles invalidantes.

Elle complique habituellement une infection tuberculeuse primaire (virage de réaction tuberculique, adénopathie hilare à la radiographie pulmonaire, miliaire pulmonaire). La principale mesure préventive reste le BCG précoce même si cette vaccination ne fait que diminuer le risque de développer la maladie. Le pronostic de la méningite tuberculeuse dépend du délai diagnostic c'est-à-dire entre les premiers signes cliniques et l'instauration d'un traitement spécifique, d'où l'importance de débiter une antibiothérapie adaptée le plus rapidement possible.

Malheureusement, le diagnostic précoce de méningite tuberculeuse est difficile et un autre diagnostic est initialement souvent évoqué.

Les signes habituels de la méningite sont les céphalées, raideur de nuque, fièvre, confusion, vomissements, photophobie et la phonophobie. Chez les enfants, ces symptômes sont souvent moins spécifiques.

## II–OBJECTIF PRINCIPAL

---

Dans cette étude descriptive et rétrospective, nous illustrons la difficulté du diagnostic positif de la méningo encéphalite tuberculeuse car la maladie revête plusieurs aspects cliniques variés et trompeurs, et l'identification du germe est souvent longue d'où l'intérêt d'envisager une nouvelle technique d'identification rapide à Tlemcen.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la maladie.

### III- POPULATION ET METHODES

---

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des cas de méningo encéphalite tuberculeuse, ayant été hospitalisés dans le service des maladies infectieuses.

Nous avons ainsi procédé au niveau du service des maladies infectieuses à l'analyse des dossiers cliniques des patients hospitalisés, durant une période de dix ans, entre Janvier 2005 et Décembre 2015. Ainsi, en se basant sur des données anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et réponse thérapeutique, nous avons colligé 29 cas seulement, qui ont été retenus comme méningo-encéphalite tuberculeuse probable.

Les paramètres étudiés sont :

1. L'âge
2. Sexe
3. L'adresse
4. Antécédents personnels et familiaux de tuberculose
5. Notion de contagé
6. Signes cliniques
7. L'imagerie
8. Durée de séjour
9. Traitement antituberculeux
10. Complications
11. L'évolution

## IV- RESULTATS

### 1. Répartition des cas selon l'âge:

La moyenne d'âge de nos patients est de 47 ans avec des extrêmes allant de 16 ans à 86 ans.

La classe d'âge modale la plus touchée est [26-36] ans avec une fréquence de 27.58%

Classe d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
[16-25]	03	10.34%
[26-35]	08	27.58%
[36-45]	04	13.79%
[46-55]	05	17.24%
[56-65]	02	06.89%
[66-75]	03	10.34%
[76-86]	04	13.79%

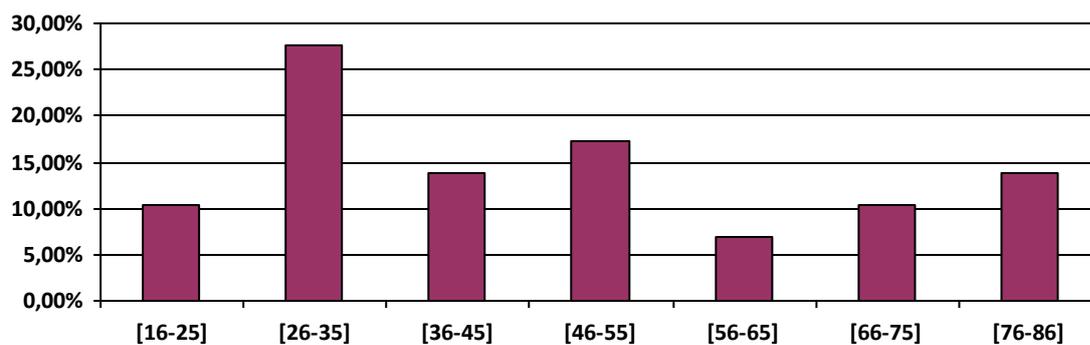


Fig.1 : Répartition des cas selon l'âge

## 2. Répartition des cas selon le sexe :

On constate qu'il y a une prédominance masculine (62% des cas) avec un sexe ratio de 1,63.

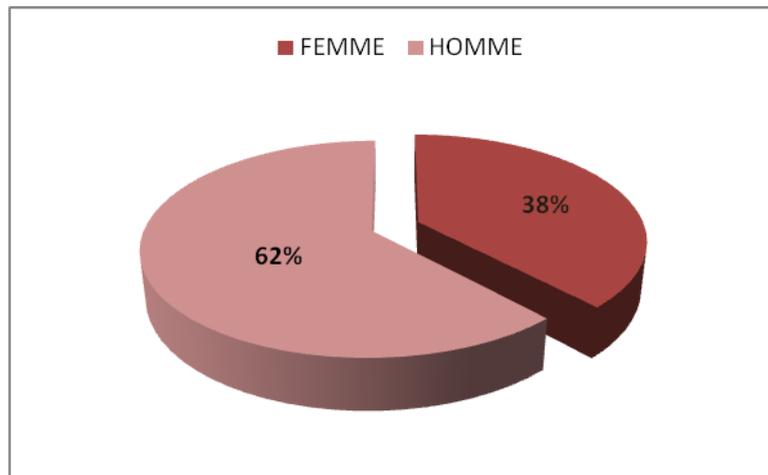


Fig.2 : Répartition des cas selon le sexe

## 3. Répartition géographique des cas

On remarque que la majorité des malades (86,20% des cas) demeurent dans la wilaya de Tlemcen et seulement 13,79% des cas provenant hors wilaya.

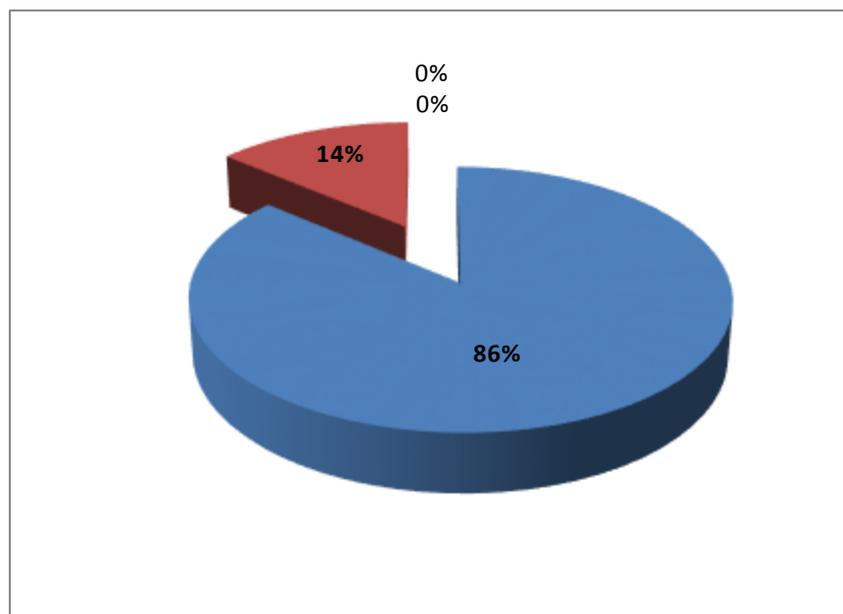


Fig.3 : Répartition géographique des cas

#### 4. Répartition des cas selon les antécédents personnels et/ou familiaux de tuberculose :

La plupart des cas soit 23 malades, 80% ayant des antécédents de tuberculose pulmonaire ou milliaire tuberculeuse, néanmoins 20% des cas n'ayant pas d'antécédents.

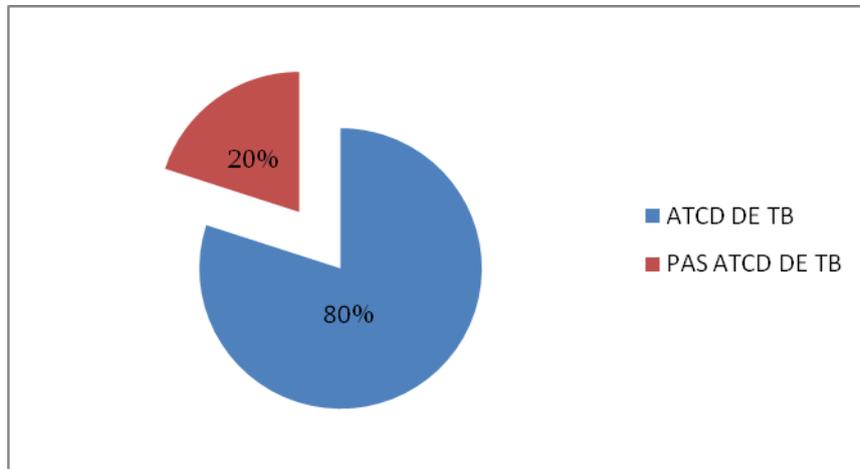


Fig.4 : Répartition des cas selon les antécédents

#### 5. Répartition des cas selon la notion de contagé :

On remarque que la notion de contagé tuberculeux est retrouvée seulement chez cinq malades avec une fréquence de 17,24%.

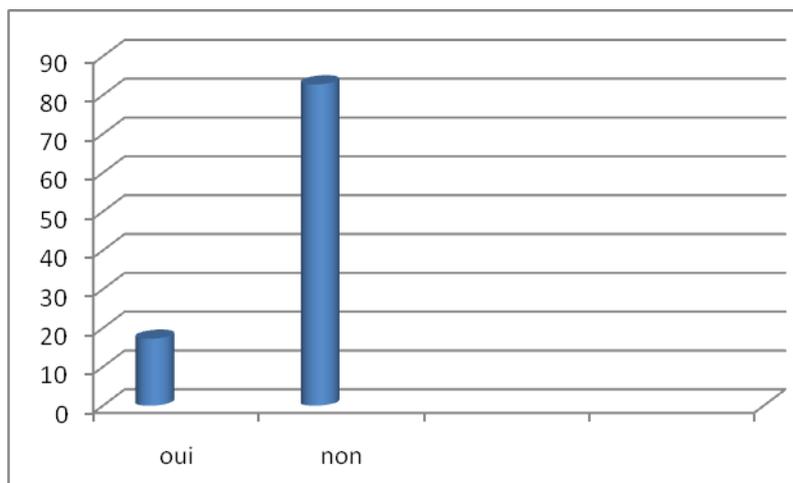


Fig.5 : Répartition des cas selon la notion de contagé

## 6. Répartition des patients selon les signes cliniques

Au moment de l'admission, tous les malades étaient fébriles, 15 cas ont présenté des signes méningés, 04 malades avaient des signes focaux, 16 malades avaient des atteintes des paires crâniennes et 05 malades avaient une altération de l'état de conscience à des degrés variables.

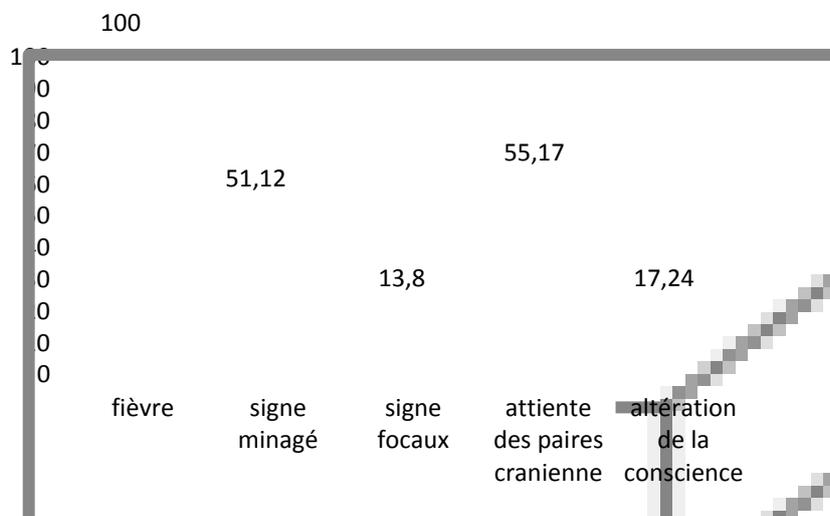


Fig.6 : Répartition des cas selon les signes cliniques

## 7. Répartition des cas selon les signes radiologiques

Des images évocatrices de tuberculose pulmonaire ont été retrouvées chez six malades à la radio du thorax. Des images de tuberculome et/ou œdème cérébrale retrouvées au scanner cérébral chez neuf malades et ces images sont également constatées à l'IRM cérébrale chez sept malades. Tandis que l'EEG, n'a été pratiqué que chez cinq malades, montrant une souffrance cérébrale diffuse alors que le fond œil a été pratiqué chez deux malades objectivant un œdème papillaire en rapport avec une HTIC.

L'imagerie	Radio du thorax	TDM	IRM	Fond d'œil	EEG
Effectifs	06	09	07	02	05
Fréquences	20,68%	31,03%	24,13%	06,89%	17,24%

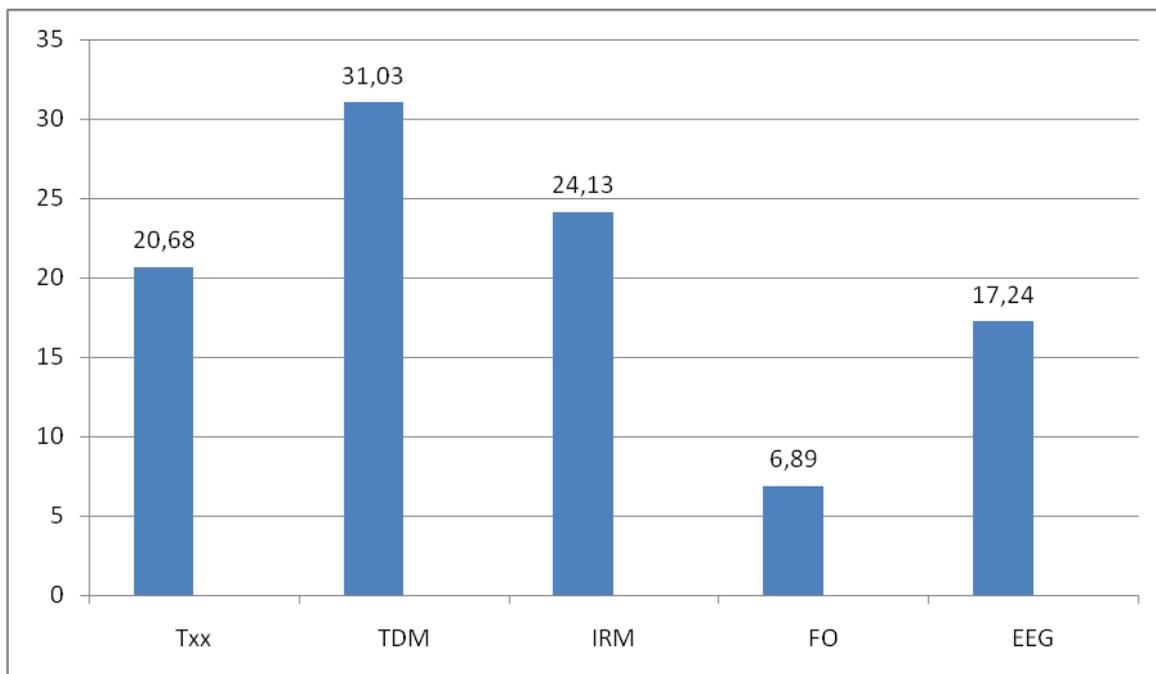


Fig.7: Répartition des cas selon les signes cliniques

### 8. Répartition des cas selon la durée de séjour hospitalier :

On remarque une augmentation de pourcentage 31% dans l'intervalle de 23 à 28 jours

Durée de séjours (Jours)	Effectifs	Fréquence (%)
[13-18]	06	20%
[19-23]	07	24%
[24-28]	09	31%
[29-33]	07	24%

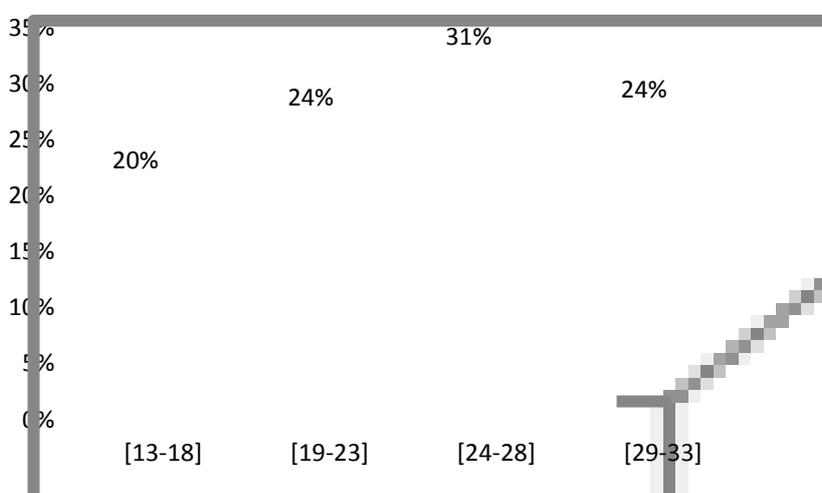


Fig.8: Répartition des cas selon la durée de séjour hospitalier

## 9. Traitement antituberculeux

À partir d'une forte suspicion de méningo-encéphalite tuberculeuse, les 29 patients ont reçus divers traitements :

ANTIBACILLAIRES PRESCRITS	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE
INH +RMP +PZA + STM	14	48.27%
INH+RMP +PZA + EMB	11	37,93%
INH + RMP + PZA	4	13,79%

Les corticoïdes ont été utilisés par voie intra veineuse ou orales chez les 29 (100%) malades à dose de 1 mg/kg pendant 4 semaines avec dégression progressive.

## 10. Répartition des cas selon les complications :

Il y avait sept patients qui ont présenté une hydrocéphalie (24% des cas), cinq patients (17% des cas) qui ont présenté des complications visuelles, les abcès tuberculeux se sont retrouvés chez cinq patients soit 17% des cas ; quatre patients avaient une hémiplégie soit 13% des cas et six patient qui ont présenté des tuberculomes (20% des cas).

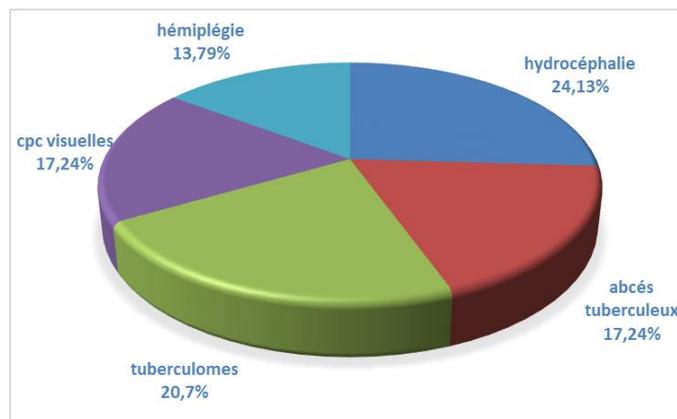


Fig.9: Répartition des cas selon le type de complications

### 11. Répartition des cas selon l'évolution :

Malgré la prise en charge thérapeutique, seuls trois malades avaient une évolution favorable, alors que 25 malades ont présenté des complications.

Il y avait quatre décès.

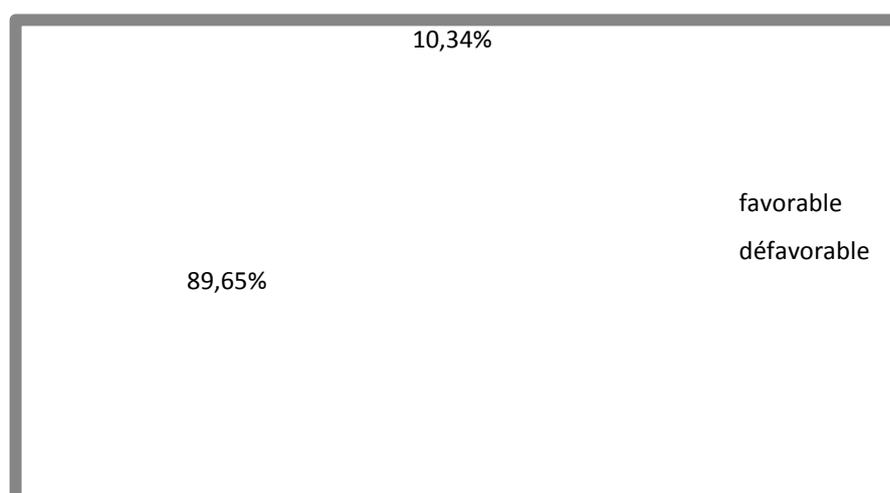


Fig.10: Répartition des cas selon l'évolution

## V-DISCUSSION

N'ignorant pas les limites de cette étude rétrospective sur un effectif relativement réduit comme le nôtre, nous souhaitons cependant pouvoir tirer quelques conclusions importantes.

Le premier aspect épidémiologique est de déterminer l'incidence de la méningo-encéphalite tuberculeuse dans notre pays.

En effet, on n'a pas trouvé le chiffre exacte de cette incidence car il y avait une sous déclaration de la maladie dans la plupart des hôpitaux du pays, qui seraient pourtant sensibilisés de l'ampleur du problème, car la maladie tuberculeuse est à déclaration obligatoire.

De nombreuses thèses qui traitent la problématique de la tuberculose en Algérie, analysent essentiellement le volet pulmonaire de la tuberculose. Cependant, dans certains travaux, telle l'étude de Benouarets qui a été rapporté sur 112 cas de méningo encéphalite tuberculeuse de 2000 à 2004 <sup>[6]</sup>

Dans notre étude, La méningo-encéphalite tuberculeuse s'observait chez les sujets âgés de 26 à 36 ans, et dans certains cas apparaissait comme une réactivation endogène tardive d'une infection ancienne latente, puisque 80% des patients avaient des antécédents de tuberculose pulmonaire.

Un autre aspect important révélé dans cette étude, renforce l'idée que la Méningo-encéphalite tuberculeuse est une entité de diagnostic difficile <sup>[1]</sup>.

Un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et biologiques permet d'étayer le diagnostic de méningo-encéphalite tuberculeuse.

Notre étude a montré également un retard diagnostique lié au grand polymorphisme clinique de la maladie, puisque 18 cas avaient présenté des symptômes pendant plus d'un mois avant leur hospitalisation. Ce délai serait dû à un retard de consultation des patients. Des patients venant hors wilaya, (régions de Sud) qui consultaient tardivement pour des raisons de manque d'information médicale ou de difficulté d'accès aux services médicaux de proximité.

Tous les malades présentant une méningo encéphalite tuberculeuse étaient séro négatifs ( anticorps anti VIH) ce qui contraste avec des données de la littérature occidentale. En effet dans les pays occidentaux, les patients infectés par le VIH seraient plus susceptibles à réactiver une infection tuberculeuse ancienne, et pourraient également développer une méningo encéphalite très peu de temps après un contage en raison de

l'altération de la réponse immunitaire au bacille tuberculeux qui est principalement due au déficit cellulaire en lymphocytes T CD4 <sup>[5]</sup> . Par ailleurs, La méningo encéphalite tuberculeuse serait plus liée au fait que l'Algérie est un pays qui reste endémique pour la tuberculose.

Sur le plan biologique, il y'a peu de différence avec ce qui est cité habituellement dans la littérature. Il est important de souligner le nombre significatif des patients ayant un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 50% (90,9% des cas), ce qui est conforme aux données de la littérature<sup>[7]</sup>. Bien que présentant le plus souvent une hyperprotéinorachie et une hypo glycorachie accompagnées d'une réaction cellulaire lymphocytaire, l'examen du liquide céphalo-rachidien peut être également très hétérogène <sup>[8]</sup>

Il convient de souligner également la difficulté du diagnostic bactériologique et la fréquence très faible d'isolement de BK dans le LCR à l'examen direct et la culture, car seulement deux cas identifiés à l'examen direct (6% des cas) avec une sensibilité de 6,9% et quatre cas à la culture (12% des cas) ont été positifs avec une sensibilité de 13,8%. Ces résultats concordent avec ceux de la littérature.

De façon générale, face aux performances de l'examen direct, on peut s'interroger sur la sensibilité qui reste donc faible 6,9% dans notre série et seules 50 % des cultures qui seront positives, auront été précédées d'un résultat d'examen microscopique positif. En ce qui concerne sa spécificité, l'examen microscopique ne reconnaît que des bacilles acido-alcool-résistants, propriété partagée par l'ensemble des mycobactéries. Il n'est donc pas possible sur la seule observation du frottis de différencier les mycobactéries tuberculeuses des mycobactéries non tuberculeuses. Malgré ces imperfections, l'examen microscopique des frottis reste un examen clé dans le diagnostic bactériologique de la tuberculose et souvent le seul utilisable dans les pays en voie de développement.

Quant à la culture sur milieu Loewenstein Jensen et Coletsos, elle est actuellement le moyen le plus sûr pour établir le diagnostic bactériologique de la tuberculose. Néanmoins, elle nécessite un délai extrêmement long (entre 21 et 28 jours dans notre étude) avec une sensibilité faible .

Incontestablement, l'utilisation de la technique Bactec ® 460 TB et le MGIT réduit significativement ces délais <sup>[2]</sup>, ce qui serait bénéfique pour le clinicien en lui permettant de confirmer le diagnostic dans un délai court.

Si plusieurs études ont confirmé la PCR comme plus sensible que la culture, d'autres l'ont infirmé <sup>[15]</sup>. Cette technique reste néanmoins plus sensible que l'examen direct.

Le coût élevé de la PCR et le besoin d'une quantité importante du LCR interdisent d'en faire un examen d'orientation dans le diagnostic des méningo-encéphalites tuberculeuses.

Elle doit être réservée aux situations de forte présomption et le traitement ne peut s'appuyer sur le résultat de la seule PCR sans confirmation par les méthodes microbiologiques usuelles, la clinique ou les données du LCR et de l'imagerie <sup>[1]</sup>

L'apparition récente du système de détection rapide de la résistance à la streptomycine et à la rifampicine<sup>[3]</sup> par des techniques d'amplification génique constituera probablement une nouvelle avancée pour le traitement des patients.

A l'échelle nationale, des études qui ne sont pas encore publiées, sont menées pour évaluer l'utilité de la PCR dans l'identification des différentes souches de BK, ainsi que la recherche de leur résistance aux anti bacillaires. Ces techniques de PCR ne sont pas de pratique courante chez nous.

En ce qui concerne les tests immunologiques, plusieurs en sont actuellement proposés pour le diagnostic précoce de la méningo-encéphalite tuberculeuse. Les premières études réalisées pour l'évaluation de ces tests, sont très prometteuses.

Ces nouvelles méthodes de diagnostic se caractérisent par une réalisation technique simple, une sensibilité élevée et surtout un résultat rapide en quelques heures. Ces tests immunologiques (la réaction d'ELISA « Enzyme Linked Immunosorbent Assay », la RIA « Radio Immuno Assay » et le test d'agglutination au latex), leur principe est la mise en évidence dans le LCR, par les méthodes directes des antigènes spécifiques du mycobactérium tuberculosis, et par des méthodes indirectes, des anticorps anti mycobactérium tuberculosis ou des anticorps anti tuberculine.

Une étude a souligné l'intérêt du test d'ELISA indirect qui a permis de mettre en évidence des anticorps anti tuberculine de nature Ig G dans le LCR de 21 cas sur 25 (84%) de méningo-encéphalite tuberculeuse M et dans le LCR de 4 cas sur 48 de patients atteints d'autres affection neurologiques <sup>[16]</sup>

Dans l'étude de J.Calholl, le test de RIA indirect était positif aussi bien dans le LCR que dans le sérum des patients atteints de méningo-encéphalite tuberculeuse dans 95% des cas <sup>[17]</sup>.

Si les résultats de ces études se confirment, ces tests immunologiques constituent un apport précieux pour le clinicien, en permettant d'affirmer la maladie et, d'instaurer le traitement approprié dans un délai très bref. En outre, dans la mesure où la technique ne

nécessite aucun équipement sophistiqué, ces tests seront d'une grande utilité dans les pays en voie de développement.

Les thérapeutiques et les résultats globaux méritent quelques dernières considérations. En effet, le traitement doit associer plusieurs antituberculeux afin de ne pas sélectionner les souches résistantes. Il doit être suffisamment prolongé pour obtenir une stérilisation complète des lésions et être actif sur les différentes populations bacillaires (y compris les formes quiescentes et les formes intracellulaires) <sup>[9]</sup>.

Tous nos patients ont bénéficié d'un traitement anti bacillaire associant plusieurs antituberculeux pendant une durée prolongé <sup>[14]</sup>

Pour ce qui est de la corticothérapie, les modalités d'administration sont mal définies, mais il semble qu'une durée minimale de quatre semaines soit nécessaire, avec des doses initialement importantes de prednisone (1mg/kg/j) ou de dexaméthasone avec une décroissance progressive. Les principaux effets indésirables décrits avec ces durées de corticothérapie sont les troubles neuro psychiatriques et l'effet rebond à l'arrêt des corticoïdes <sup>[10]</sup>. Tous nos malades ont bénéficié d'une corticothérapie.

Une étude récente randomisée, en double insu, portant sur 545 patients âgés d'au moins 14 ans ayant été pris en charge à Ho Chi Minh Ville, Vietnam, pour une méningo-encéphalite tuberculeuse, entre avril 2001 et mars 2003 menée par GE Thwaites et al, a montré que la mortalité à neuf mois est de 31,8 % dans le groupe dexaméthasone contre 41,3% dans le groupe placebo. L'utilisation de dexaméthasone a permis une résolution plus rapide de la fièvre (médiane à neuf versus 11 jours), sans qu'on enregistre de différence significative en ce qui concerne la résolution des troubles de la vigilance (médiane à neuf versus 11 jours) ou la durée d'hospitalisation (médiane à 44 versus 54 jours).

La principale information de cette étude à grande échelle, rigoureusement conduite, en double insu, est que l'utilisation des corticoïdes à fortes doses durant les premières semaines du traitement antituberculeux améliore la survie des méningo-encéphalites tuberculeuses de l'adulte, ce qui n'avait jamais été démontré auparavant. Il faut cependant, souligner l'absence de bénéfice sur les séquelles neurologiques. L'autre surprise de cette étude est l'observation d'un effet relativement homogène de la corticothérapie, quelle que soit la gravité de l'état neurologique lors de l'initiation du traitement <sup>[11]</sup>.

A partir des données de la littérature et comme nous avons pu montrer, le résultat du traitement de la méningo-encéphalite tuberculeuse a moins de relation avec les schémas

thérapeutiques (4 ou 5 anti bacillaires pendant 9 ou 12 mois) qu'avec la précocité du traitement et l'état de conscience du malade au moment de l'admission<sup>[12,13]</sup>

En effet, le décès ou la survenue de séquelles, sont étroitement liés à l'état de la conscience lors de l'admission<sup>[7]</sup>.

L'âge supérieur à 50 ans est aussi, pour quelques auteurs, un facteur de mauvais pronostic<sup>[7]</sup>.

Dans notre étude, les trois patients décédés ont été admis dans un tableau de trouble de conscience et ils avaient un âge supérieur à 50 ans.

**Tableau 1 - Caractéristiques des 72 cas de méningites tuberculeuses signalés en France en 2000**

Caractéristique		N	%
Sexe	Masculin	40	55,5
Age (années)	Médian	54	-
	< 20	4	5,5
	20-39	22	30,5
	40-59	17	23,6
	≥ 60	29	40,3
Pays de naissance	France	35	48,6
	Europe	6	8,3
	Afrique	12	16,6
	Asie	10	13,9
	Inconnu	9	12,5
Sérologie VIH	Positive	8	11,1
	Négative	53	73,6
	Inconnue	11	15,3
LCR culture +	Oui	38	52,8
Autre localisation de la tuberculose	Oui	42	58,3
	Non	27	37,5
	Inconnue	3	4,2
Description des autres localisations	Pulmonaire	17	40,5
	Extra-pulmonaire	7	16,7
	Mixte	9	21,4
	Généralisée	9	21,4
Vaccination BCG	Oui	5	6,9
	Non	10	13,9
	Inconnue	57	79,2
Devenir	Guérison	27	37,5
	Décès	18	25
	Séquelles neurologiques	11	15,3
	Rechute	2	2,8
	Inconnu	14	19,4

**J. Cailhol<sup>1,2</sup>, D. Che<sup>1</sup>, V. Jarlier<sup>2</sup>, B. Decludt<sup>1</sup>, J. Robert<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>InVS, Saint-Maurice, <sup>2</sup>Centre national de référence de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (Laboratoire de bactériologie-hygiène, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière), Paris, France

**Tableau 3 - Caractéristiques des 18 patients décédés**

Caractéristique		N	%
Age (années)	Médian	58	-
	< 20	1	5,6
	20-39	4	22,2
	40-59	4	22,2
	≥ 60	9	50,0
Pays de naissance	France	10	55,6
	Autre	4	22,2
	Inconnu	4	22,2
Sérologie VIH	Positive	1	5,6
	Négative	12	66,7
	Inconnue	5	27,7
Méningite isolée	Oui	13	72,2
	Non	5	27,8
Culture du LCR positive	Oui	10	55,6
	Non	8	44,4

## VI–Conclusion

Toute méningoencéphalite subaiguë fébrile avec hypo glycorachie doit être tenue pour tuberculeuse jusqu'à preuve du contraire et justifiant l'instauration d'un TRT antituberculeux en urgence.

Malgré la chimiothérapie anti-bacillaire, il s'agit d'une affection grave pouvant laisser de séquelles sévères lie aux lésions encéphaliques.

Si le diagnostic et traitement précoces, l'évolution est favorable avec amélioration clinique rapide et normalisation du LCR en quelques semaines à quelques mois.

La mortalité est non négligeable par la survenue de complication soit d'emblée ou au cours du traitement : hydrocéphalie et vascularite cérébrale.

Le meilleur TRT reste La prophylaxie qui repose essentiellement sur la vaccination obligatoire par le BCG qui ne met pas le sujet à l'abri de la maladie à 100%, le dépistage et traitement de la primo-infection.

## VII. Références Bibliographiques

- [1].C. Bazin. Tuberculose du système nerveux central. EMC-Neurologie1 (2004) 169-192.
- [2].E. A. Macondo. Amélioration du diagnostic de la tuberculose par le Mycobacteria Growth Indicator tube (MGIT) dans un laboratoire de pays en développement. Manuscrit n° 2145. "Bactériologie".
- [3].KY Yuen, KS Chan. Monitoring the therapy of pulmonary tuberculosis by nested polymerase chain
- [4].JCailhol. InVS ;Saint-Maurice centre national de référence de la résistance des mycobacteries aux antituberculeux
- [5]. PH Lesprit. et J.-M. Molina. La co-infection VIH-tuberculose : causes et conséquences. Mdd Mal Infect. 1996; 26: 918-21.
- [6]. A.Benouarets, H.Lefsihene , B.Chachou, D.Bacha  
Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital central de l'armée; Alger, Algérie
- [7]. G. DO Carmo. Méningite tuberculeuse. Etude rétrospective de 11 ans (1983-1993) du service des Maladies Infectieuses de l'Hopital de Santa Maria, Lisbonne. Mdd Mal Infect. 1995 ; 25, RICAI: 785-90.
- [8]. NC Klein,B Damsker. Mycobacterial meningitis. Retrospective analysis from 1970 to 1983. Am J Med 1985;79:29-34.
- [9]. N Veziris, A Aubry, C Truffot-Pernot. Argumentation sur la durée des traitements antituberculeux. Presse Med 2006;35:1758–64.
- [10].Tattevin P. Tuberculose : dans quelles situations peut-on discuter une corticothérapie ?Paris: 45es journées de l'hôpital Claude-Bernard; 2002. p. 109–22.
- [11]. GE Thwaites, DB Nguyenet al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004;351:1741–51.
- [12]. Harrison's. Principles of internal medicine. 13 th volume 1. Tuberculosis. 1994: 710-7
- [13].GLMandell, RJ Douglaset coll.  
Principes and practice of infectious diseases. 1993/1994: 2234-40.
- [14].manuel de la lutte anti-tuberculeuse en algerie 2011
- [15]. : 49. M Caws, SMWilson.  
Role of IS6110-targeted PCR , culture, biochemical, clinical, and immunological  
criteria for diagnosis of tuberculos meningitis . J Clin Microbiol 2000 ;38 : 3150-3155
- [16].ChaoQuan.  
Comparative evaluation of early diagnosis of tuberculous meningitis by different  
Assays. J Clin Microbio. 2006 September. 44: 3160-3166.
- [17].A M Samuel.

A study of mycobacterium tuberculosis antigen and antibody in cerebrospinal fluid and blood in tuberculos meningitis. Clin immunology and immunopathology. vol 45. Issue 1. October 1987, pg 29 -34.