

Tuberculose neurologique

Neurological tuberculosis

M. Jaspard*, V. Pourcher*

La tuberculose touche près de 10 millions de personnes et fait plus de 1,5 million de morts par an dans le monde, particulièrement dans les pays en développement où elle est endémique (Afrique subsaharienne, Asie) [1].

La forme clinique la plus fréquente est l'atteinte pulmonaire. Les formes extrapulmonaires (ganglionnaires, osseuses, neurologiques, cutanées, urologiques) représentent 10 à 42 % des tuberculoses (2, 3). Les atteintes neurologiques correspondent à près de 30 % des formes extrapulmonaires. Elles sont graves, de diagnostic difficile, nécessitent un traitement prolongé et peuvent laisser des séquelles irréversibles. Cependant, un diagnostic précoce et un traitement durable permettent une guérison complète.

Physiopathologie de la tuberculose

La tuberculose est due à une mycobactérie, le bacille de Koch, ou *Mycobacterium tuberculosis complex*, un bacille acido-alcoolo-résistant transmis par aérosolisation. La primo-infection est pulmonaire, et se fait par inhalation de bactéries émises par un sujet infecté lors d'un épisode de toux. Dans 90 % des cas, elle est asymptomatique (2). Le risque de présenter une primo-infection symptomatique (tuberculose primaire) est plus important chez l'enfant et le sujet immunodéprimé, en particulier au cours de l'infection par le VIH. Après cette phase, l'activation de l'immunité pulmonaire locale conduit à la formation de granulomes dans lesquels les bactéries sont soit détruites, soit quiescentes. Dans le premier cas, le patient guérit (environ 10 % des cas), mais, dans le second cas, l'infection tuberculeuse est dite latente. L'infection tuberculeuse latente peut durer plusieurs années pour finalement guérir spontanément dans 90 % des cas (2). Dans 10 % des cas, l'infection tuberculeuse latente évolue vers une tuberculose maladie (5 % dans les 18 mois suivant la primo-infection, 5 % plus tard). Chez les patients VIH+ et les sujets âgés ou immunodéprimés, la survenue d'une tuberculose maladie est plus fréquente. En cas de tuberculose maladie, la mycobactérie peut rester

localisée aux poumons ou bien diffuser, d'abord par voie lymphatique dans les ganglions, puis par voie hématogène dans tous les organes, y compris le système nerveux central.

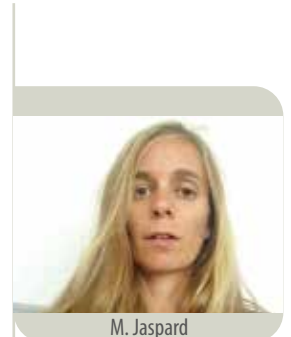
Aspects cliniques

L'essentiel du diagnostic de la tuberculose repose sur l'interrogatoire et l'examen clinique. Il s'agit avant tout d'une altération majeure de l'état général, associée à de la fièvre et des sueurs nocturnes. L'apparition des symptômes est subaiguë, suivie d'une aggravation progressive. Des signes de localisation spécifiques seront alors recherchés : toux et expectoration pour la forme pulmonaire, leucocyturie aseptique pour la forme urinaire, hépatomégalie pour la forme hépatique. Ce tableau clinique survient dans un contexte évocateur : situation sociale précaire, migrant, immunodépression, etc.

Non traitée, la tuberculose maladie évolue favorablement dans 25 % des cas ; mais elle est mortelle dans 50 % des cas. Un traitement bien conduit permet la guérison totale dans 90 % des cas (2). Il repose sur une quadrithérapie antibiotique initiale de 2 mois (isoniazide [INH], rifampicine [RIF], pyrazinamide [PZA] et éthambutol [EMB]) puis sur un traitement d'entretien par bithérapie (INH et RIF) pour une durée totale variant, selon l'atteinte, de 6 à 12 mois, voire 24 mois pour les formes multirésistantes qui nécessitent une prise en charge complexe et le recours à des molécules de seconde ligne (4). Si le traitement est mal conduit, des résistances peuvent survenir rendant les traitements plus longs et moins bien tolérés.

Différents types d'atteintes neurologiques liées à la tuberculose

La tuberculose neuroméningée est une affection extrêmement hétérogène dans sa présentation clinique et radiologique. Le diagnostic est assez souvent posé avec retard, et les erreurs de diag-



M. Jaspard



V. Pourcher

* Département des maladies infectieuses et tropicales, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris.

Points forts⁺⁺

Mots-clés

Tuberculose

Méningite

Tuberculome

Épidurite

» Le diagnostic de tuberculose neurologique repose sur un faisceau d'arguments cliniques, microbiologiques et morphologiques dans un contexte évocateur mais qui peut être plus difficile à poser.

» La tuberculose neurologique est généralement sous-diagnostiquée.

» Le pronostic est mauvais.

» Le traitement des formes neurologiques doit être prolongé pour être efficace.

Highlights

» *The diagnosis of tuberculosis is based on clinical, morphological and bacteriological arguments and can be difficult to confirm.*

» *Neurological tuberculosis is usually under diagnosed.*

» *The prognostic is often very poor.*

» *The treatment of neurological tuberculosis need to be longer to be efficient.*

Keywords

Tuberculosis

Meningitis

Tuberculomas

Epiduritis

nostic ne sont pas rares. Les signes cliniques observés sont très divers, et le tableau est parfois peu spécifique : fièvre prolongée, altération de l'état général, syndrome méningé, troubles de la conscience, paralysie des nerfs crâniens, signes d'atteinte basilaire, convulsions, hémiparésie et autres déficits neurologiques, syndrome d'hypertension intracrânienne, douleurs radiculaires, troubles sphinctériens, etc. Le diagnostic de certitude repose sur l'isolement du bacille à l'examen direct ou en culture.

Méningite tuberculeuse

C'est la forme clinique la plus fréquente de tuberculose neurologique. Elle est liée à la dissémination hématogène du bacille jusqu'aux méninges, où se formeront les granulomes.

Sur le plan clinique, outre les signes généraux et le contexte, des signes spécifiques s'installent de manière progressive : syndrome méningé, troubles de la vigilance, atteinte des paires crâniennes, déficits neurologiques focaux ou convulsions.

Le pronostic est globalement défavorable, avec une mortalité élevée qui peut atteindre 30 % chez l'enfant (5). Les complications de la méningite tuberculeuse sont fréquentes, sévères et souvent responsables de cette mortalité élevée. L'hyponatrémie est identifiée comme un facteur de mauvais pronostic, et survient dans 45 % des cas (6). Elle est consécutive à un syndrome de perte de sel d'origine cérébrale ou à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. D'autres complications peuvent également survenir : une hydrocéphalie est décrite dans 25 % des cas, et la formation de tuberculomes, dans 7 % des cas (7), l'ensemble pouvant entraîner une hypertension intracrânienne qui met en jeu le pronostic vital.

Enfin, des séquelles neurologiques peuvent survenir à plus ou moins long terme, comme des troubles de la vision (qui peuvent s'expliquer par un tuberculome comprimant les voies optiques, ou une toxicité liée à l'EMB), une arachnoïdite (syndrome médullaire sans réinfection), une épilepsie séquellaire ou une syringomyélie (paraparésie spastique).

Tuberculome cérébral et abcès cérébraux

Les lésions cérébrales liées à la tuberculose (figure 1), tout comme la méningite tuberculeuse, surviennent à distance de la primo-infection, à la suite de la dissémination hématogène du bacille de Koch. Le tuberculome cérébral est une masse de tissus granulomateux susceptible de constituer une lésion intracrânienne expansive, dont la principale manifestation est l'hypertension intracrânienne. L'abcès cérébral causé par *M. tuberculosis complex* a bien entendu la même présentation, parfois un peu plus bruyante cliniquement. Les céphalées et les signes de focalisation neurologique en sont les principaux signes cliniques, associés comme toujours aux signes généraux de la tuberculose.

Le pronostic des lésions cérébrales liées à la tuberculose est meilleur : le décès ne survient que dans moins de 3 % des cas, et des complications, dans 4 % des cas (8).

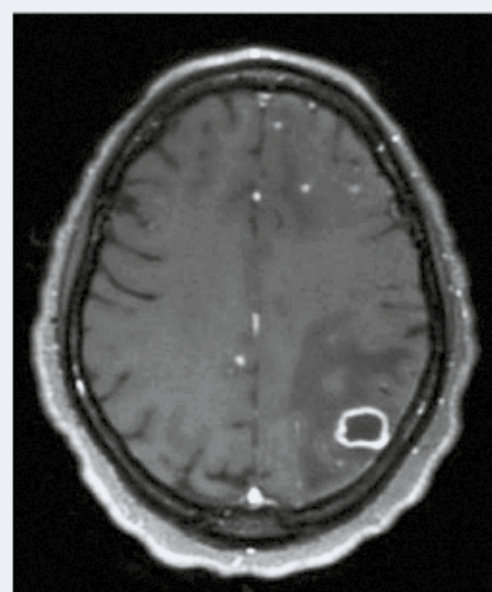


Figure 1. Volumineuse lésion pariétale supérieure gauche, avec une paroi en hypersignal T1 spontané et un centre nécrotique, un rehaussement multilobulé et un œdème périlésionnel, multiples prises de contraste sous-corticales ou des noyaux gris centraux, du pont, du cervelet correspondant, pour certaines, à des hypersignaux diffusifs millimétriques.

Autres atteintes neurologiques de la tuberculose : myélite, épidurite, radiculite, myosite

Lors de la dissémination hémotogène du bacille, l'ensemble des structures du système nerveux peuvent être touchées. On retrouve des épidurites isolées avec un tableau neurologique de myélopathie (troubles moteurs et sphinctériens), associé à une douleur rachidienne, sans lésion osseuse retrouvée à l'imagerie. La radiculomyélite doit être évoquée en cas d'atteinte radiculaire (douleur radiculaire, faiblesse musculaire, paresthésies) et médullaire (troubles sphinctériens, niveau sensitif) dans un contexte clinique évocateur. La tuberculose miliaire du névraxe représente une forme rare de tuberculose neurologique, caractérisée par une atteinte diffuse de la moelle. Enfin, la neuromyérite optique aiguë de Devic est caractérisée par l'association d'une atteinte médullaire, d'une névrite optique rétrobulbaire et d'une papillite. Elle se manifeste par un syndrome médullaire associé à une baisse de l'acuité visuelle (9).

Épidurite tuberculeuse consécutive à une lésion osseuse rachidienne (mal de Pott)

L'épidurite par atteinte osseuse rachidienne n'est pas à proprement parler une atteinte neurologique, car elle est définie par la présence d'un granulome osseux entraînant une inflammation épidurale pouvant provoquer des symptômes neurologiques. En effet, la spondylodiscite tuberculeuse est extrêmement fréquente dans le monde et représente un enjeu majeur, car les séquelles motrices et neurologiques sont souvent irréversibles. Le diagnostic et le traitement sont des urgences thérapeutiques. L'atteinte osseuse ou discale se fait par dissémination hémotogène du bacille de Koch. L'atteinte discovertébrale est souvent associée à la présence d'abcès froids paravertébraux, fortement évocateurs d'une tuberculose osseuse, et touche majoritairement le rachis dorsal et lombaire (figure 2) [10]. Dans certains cas, la compression médullaire survient par protrusion de granulomes dans le canal médullaire, associée à une inflammation épidurale.

Le principal symptôme est une douleur rachidienne croissante ; ensuite, des signes neurologiques peuvent apparaître, principalement sous forme de syndrome médullaire, avec un déficit à prédominance motrice (11). Ces signes neurologiques

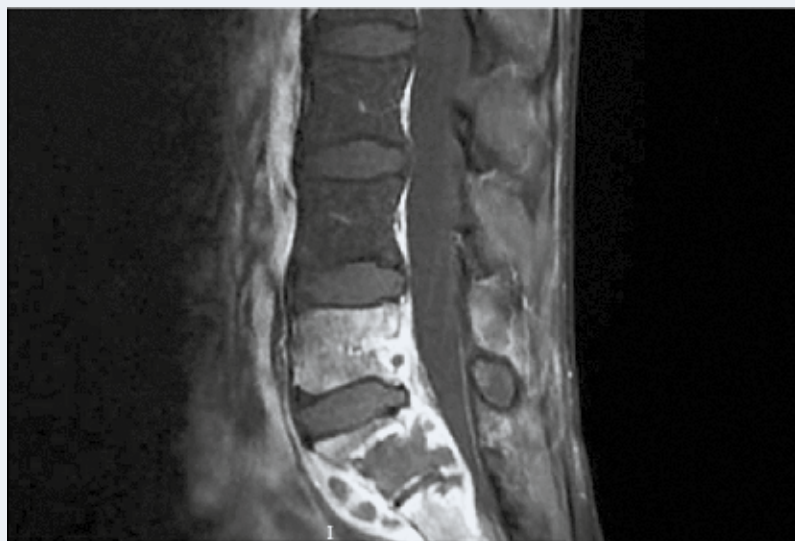


Figure 2. IRM du rachis lombaire en séquence T1 avec injection de gadolinium, montrant une prise de contraste discovertébrale L4 et L5, associée à un abcès paravertébral antérieur.

ne sont pas constants, mais surviennent dans près de 50 % des cas (10). Par ailleurs, il arrive qu'une déformation rachidienne survienne progressivement, provoquant une cyphose ou gibbosité postérieure, sans atteinte neurologique systématique.

Diagnostic de la tuberculose neurologique

Devant la gravité d'une telle pathologie, l'importance d'établir le diagnostic de façon précoce est primordiale. Établir le diagnostic le plus tôt possible est crucial. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du bacille de Koch à l'examen direct par la coloration de Ziehl-Neelsen (ou par l'auramine), ou en culture. La présence d'un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec ou sans nécrose caséeuse à l'examen histologique est un argument supplémentaire pour affirmer l'origine mycobactériologique de l'infection. L'utilisation d'une PCR spécifique *M. tuberculosis complex*, permet d'affirmer la présence de *M. tuberculosis*, et de la différencier d'une autre mycobactérie. Elle permet aussi de rechercher une résistance éventuelle aux antibiotiques. Cet examen microbiologique peut être effectué sur tous types de prélèvements : expectorations, lavage bronchoalvéolaire, ponction ganglionnaire, urines, liquide cébrospinal (LCS), biopsie cérébrale, osseuse, ou autre selon les localisations extrapulmonaires associées.

Dans le cas de la méningite tuberculeuse, l'étude du LCS retrouvera une hypercellularité (> 10 éléments/mm³), associée à une hyperprotéinorachie (> 1 g/l) et une hypoglycorachie profonde, définissant la méningite biologique bactérienne. L'examen direct du LCS est rarement positif, de même que la culture (7). La répétition des ponctions lombaires (classiquement au nombre de 3) peut optimiser les chances d'isoler la bactérie. La PCR dans le LCS peut apporter un argument supplémentaire au diagnostic. En cas de tuberculome cérébral ou de signes de localisation neurologique, la ponction lombaire est contre-indiquée. La biopsie cérébrale apportera généralement le diagnostic de certitude, en retrouvant des bacilles de Koch à la culture et du granulome en histologie (8). En cas de suspicion de tuberculose rachidienne, une ponction-biopsie discovertébrale peut être réalisée à la recherche de *M. tuberculosis*. Cependant, la positivité de l'examen direct ou de la culture microbiologique est rare, et la présence de granulomes à l'anatomopathologie oriente le diagnostic. Le test QuantiFERON® ne présente aucun intérêt dans cette indication.

Les examens morphologiques sont essentiels dans le diagnostic de la tuberculose neurologique. En effet, la prise de contraste méningée (tant des produits de contraste iodés que du gadolinium), associée à une dilatation ventriculaire, est un signe évocateur de méningite. On peut parfois retrouver des granulomes méningés prenant le contraste. En outre, le tuberculome cérébral apparaît au scanner comme hypodense ou isodense, avec une prise de contraste en périphérie, entouré d'un œdème. À l'IRM, la lésion est iso-intense ou hypo-intense en T1, ainsi qu'en T2, et la prise de contraste est homogène (8). Les abcès cérébraux sont semblables aux abcès à pyogènes à l'IRM, avec une prise de contraste périphérique caractéristique. Pour le diagnostic de la spondylodiscite tuberculeuse, la radiographie standard retrouvera un pincement discovertébral et les classiques géodes en miroir sur 2 corps vertébraux adjacents. Le scanner du rachis affine le diagnostic et retrouve une hyperdensité discale, associée à des érosions et des géodes des plateaux rachidiens. La présence d'un abcès paravertébral évoque fortement une origine tuberculeuse de la spondylodiscite, de même que l'atteinte de plusieurs niveaux rachidiens, avec prédominance dorso-lombaire. L'IRM rachidienne retrouve un hyposignal T1 au niveau du disque et du corps vertébral, avec un hypersignal en T2. Les lésions discovertébrales prennent le contraste après injection de gadolinium (10).

Dans tous les cas, il est important de réaliser un bilan morphologique complet (bilan d'extension) en cas de suspicion de tuberculose neurologique, car la présence de lésions pulmonaires ou ganglionnaires permettra d'augmenter les chances d'obtenir un prélèvement positif (expectoration, lavage broncho-alvéolaire ou biopsie ganglionnaire) en évitant certains gestes invasifs comme la biopsie rachidienne ou cérébrale.

Traitement de la tuberculose neurologique

Compte tenu de la gravité de la maladie et des éventuelles séquelles neurologiques, le traitement de la tuberculose neurologique est une urgence.

Plusieurs volets composent la prise en charge thérapeutique : le traitement médicamenteux, systématique et prolongé ; le traitement chirurgical, qui doit être discuté cas par cas, et les corticoïdes, selon les atteintes.

Antibiotiques

Le traitement de la tuberculose, en dehors de toute résistance prouvée, repose sur l'association de 4 antibiotiques pendant 2 mois, constituant le traitement d'attaque, suivi d'une bithérapie d'entretien (INH, RIF) pour une durée qui dépend de l'atteinte. La quadrithérapie comporte INH (3 à 5 mg/kg/j), RIF (10 mg/kg/j), EMB (15 à 20 mg/kg/j) et le PZA [20 à 25 mg/kg/j]. Ce traitement est administré per os, à jeun, en utilisant souvent une forme combinée pour faciliter l'observance. Les effets indésirables sont fréquents, à type d'hépatite cytolytique (liés à l'INH, au PZA ou à la RIF), d'allergie, de troubles de la vision des couleurs (liée à l'EMB) et de neuropathie périphérique (liée à la carence en vitamine B6 induite par l'INH) qui justifient la prescription systématique de vitamine B6 (50 mg/j) pendant toute la durée du traitement par INH. L'observance du traitement antibiotique est fondamentale, et représente le principal point d'attention des cliniciens. En effet, le traitement médicamenteux étant souvent mal toléré, l'observance peut se révéler mauvaise, ce qui entraîne un risque de résistance.

Si la mycobactérie est isolée et qu'elle ne présente pas de résistance à l'INH sur l'antibiogramme, l'EMB pourra être arrêté. La durée totale du traitement dépend de la localisation, du statut immunologique du patient et de l'étendue des lésions neurologiques.

Pour la forme pulmonaire, la durée de traitement est de 6 mois ; elle sera prolongée à 9 ou même 12 mois pour les formes neurologiques. Par ailleurs, chez les patients VIH+, le traitement d'une méningite tuberculeuse peut se compliquer d'un syndrome de reconstitution immunitaire paradoxale survenant dans les premières semaines qui suivent l'introduction des antituberculeux et des antirétroviraux (qui sont à introduire après 2 à 8 semaines de traitement antituberculeux). Cette complication survient chez près de 30 % des patients VIH+ traités pour une tuberculose méningée (12). Après une amélioration clinique initiale, le patient va présenter une aggravation sous traitement, avec la réapparition de la fièvre et l'aggravation des signes initiaux. Bien que la diffusion des antibiotiques dans le système nerveux central soit incertaine, l'intérêt d'augmenter les doses d'antibiotiques n'a pas été démontré (13). Enfin, en cas de résistance prouvée à l'INH et à la RIF, la souche est alors considérée comme multirésistante, et le traitement devra être prolongé jusqu'à 24 mois, et associer plusieurs antibiotiques de seconde ligne, comme la moxifloxacine, l'amikacine ou le linézolide (14).

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical peut être utile dans certains cas de tuberculose rachidienne se présentant sous forme de compression médullaire. Dans les cas d'épidurite tuberculeuse liée à une spondylodiscite, avec atteinte du canal médullaire et signes cliniques neurologiques, une laminectomie de décompression en urgence sera discutée avec les chirurgiens spécialisés (10, 11). Dans certains cas, la chirurgie peut aider à stabiliser des lésions rachidiennes d'allure instable, même en l'absence de signes neurologiques. Que la chirurgie soit indiquée ou non, il est recommandé, dans ces formes cliniques, de maintenir les patients en repos strict au lit jusqu'à la mise en place d'un corset adapté au niveau rachidien. La durée de l'immobilisation dans le corset n'est pas codifiée, mais il est conseillé au patient de l'utiliser jusqu'à la disparition de la douleur rachidienne. Le suivi radiologique est assuré par la radiologie standard, car l'IRM ne permet de constater qu'une évolution lente qui ne correspond pas à l'amélioration clinique.

Enfin, en cas de déformation rachidienne majeure et invalidante, la chirurgie peut apporter une amélioration fonctionnelle (10, 15). Par ailleurs, la compression du chiasma optique, ou l'hydrocéphalie obstructive par un tuberculome compressif, constituent aussi des indications pour une chirurgie d'urgence, bien que leur survenue soit extrêmement rare.

Corticoïdes

Les corticoïdes permettent de réduire considérablement la mortalité de la tuberculose méningée (16), et leur utilisation est recommandée, à la posologie de 0,4 mg/kg/j de dexaméthasone (ou 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone) avec baisse progressive sur 1 à 2 mois. L'objectif de ce traitement est la diminution de l'inflammation méningée, qui permet de limiter l'œdème, et donc les manifestations méningées.

Par ailleurs, les corticoïdes peuvent être utilisés en cas de réaction paradoxale, pour tout type de tuberculose neurologique. L'administration de bolus de corticoïdes, ou même d'autres immunomodulateurs, peut alors être utile, bien que leur efficacité soit inconstante (12).

Conclusion

La tuberculose est un des grands fléaux mondiaux. Certaines formes extrapulmonaires, telles que les formes neurologiques, représentent les formes les plus graves, tant sur le plan de la mortalité que sur le plan des dommages séquellaires. Le diagnostic est difficile et doit être posé le plus tôt possible sur la base d'un faisceau d'arguments évocateur. Le traitement médical est long, entre 9 et 12 mois, et parfois mal toléré. Il est la clé du traitement de la tuberculose neurologique, mais l'émergence de souches de *M. tuberculosis complex* résistantes aux antibiotiques complique la prise en charge et nécessite l'utilisation de multiples lignes de traitement, pour une durée pouvant aller jusqu'à 24 mois. La chirurgie n'a sa place dans la prise en charge qu'en cas de forme compressive médullaire, et doit être réalisée par des chirurgiens habitués à cette pathologie. ■

Références bibliographiques

1. World Health Organization. *Global Tuberculosis Report*. 2015.
2. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *N Engl J Med* 2013;368(8):745-55.
3. Culqui-Lévano DR, Rodriguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(2):82-7.
4. Horsburgh CR Jr, Barry CE 3rd, Lange C. Treatment of tuberculosis. *N Engl J Med* 2015;373(22):2149-60.
5. Dhawan SR, Gupta A, Singhi P, Sankhyan N, Malhi P, Khandelwal N. Predictors of neurological outcome of tuberculous meningitis in childhood: a prospective cohort study from a developing country. *J Child Neurol* 2016;31(14):1622-7.
6. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK, Singh RK. A study of hyponatremia in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci* 2016;367:152-7.
7. Kaur H, Sharma K, Modi M et al. Prospective analysis of 55 cases of tuberculous meningitis (TBM) in North India. *J Clin Diagn Res* 2015;9(1):DC15-9.
8. Psimaras D, Bonnet C, Heinzmann A et al. Solitary tuberculous brain lesions: 24 new cases and a review of the literature. *Rev Neurol (Paris)* 2014;170(6-7):454-63.
9. Bazin C. Tuberculose du système nerveux central. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2004;[17-054-A-10].

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur www.edimark.fr

M. Jaspard et V. Pouchard déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références bibliographiques (suite de la p. 179)

10. Fedoul B, Chakour K, Chaoui MEF. Le mal de Pott : à propos de 82 cas. *Pan Afr Med J* 2011;8:22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3201587/>
11. Kumar K. Spinal tuberculosis, natural history of disease, classifications and principles of management with historical perspective. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016;26(6):551-8.
12. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis* 2016;16:306.
13. Heemskerk AD, Bang ND, Mai NT et al. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2016;374(2):124-34.
14. World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014.
15. Alam MS, Phan K, Karim R et al. Surgery for spinal tuberculosis: a multi-center experience of 582 cases. *J Spine Surg* 2015;1(1):65-71.
16. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 avril 2016;4:CD002244.