



Collège des maladies infectieuses, microbiologie et parasitologie-mycologie

Cas clinique 1

Auteurs: H. Ernandes, M. Kammoun, R. Abdelmalek, E. Mhiri
5èmes rencontres en infectiologie, 16-17/2/2018

Cas clinique

- ▶ Madame XX, 42 ans
- ▶ Originaire de Bizerte
- ▶ Suivie entre 2012 et Août 2015
 - ▶ en gastrologie et en chirurgie
 - ▶ pour maladie de Crohn
 - ▶ résistante aux immunosuppresseurs
 - ▶ compliquée de fistules pelviennes récidivantes
 - ▶ traitées par antibiothérapie et chirurgicalement sans succès



Fallait-il chercher une tuberculose latente?

1. Oui
2. Non



Fallait-il chercher une tuberculose latente?

1. Oui
2. Non



Par quels moyens?

1. Recherche de BK dans les crachats
2. Mise en culture des crachats
3. IDR
4. IGRA
5. Radio thorax



Par quels moyens?

1. Recherche de BK dans les crachats
 2. Mise en culture des crachats
 3. IDR
 4. IGRA
 5. Radio thorax
- ▶ En cas de positivité → chimioprophylaxie HR x 3 mois



Moyens de diagnostic de l'ITL

▶ Pas de Gold standard

▶ **IDR**

- ▶ Sensibilité 70% (faux négatifs: anergie déficit immunitaire)
- ▶ Spécificité 60% (faux positifs: MNT, BCG)

▶ **Tests « interféron » : IGRA**

- ▶ Sensibilité 84%
- ▶ Spécificité 99%



Cas clinique

- ▶ **IRM pelvienne (26/08/2015)**
 - ▶ Adénopathie inguinale droite
 - ▶ Adénectomie
 - ▶ Anapath: tuberculose caséo-folliculaire
- ▶ **Diagnostic révisé : tuberculose intestinale et ganglionnaire**
 - ▶ HRZE 4 cp/jour le 03/09/2015
 - ▶ puis HR 4 cp/jour le 03/11/2015
 - ▶ Cicatrisation des fistules



Cas clinique

- ▶ Début janvier 2016 (M4 traitement anti-tuberculeux)
 - ▶ Douleurs dorsales d'allure inflammatoire
 - ▶ Pas de fièvre
 - ▶ Pas de déficit sensitivo-moteur
- ▶ IRM rachidienne (17/02/2016) (5 mois 1/2)
 - ▶ Spondylodiscite D11-D12
 - ▶ Collection des parties molles pré-vertébrales



Quels diagnostics évoquez vous?

1. Aggravation paradoxale de la tuberculose
2. Co-infection brucellienne
3. Spondylodiscite à pyogène
4. Infection à BK résistant
5. Toutes les propositions sont justes



Quels diagnostics évoquez vous?

1. Aggravation paradoxale de la tuberculose
2. Co-infection brucellienne
3. Spondylodiscite à pyogène
4. Infection à BK résistant
5. **Toutes les propositions sont justes**



Cas clinique

- ▶ Hémocultures négatives
- ▶ Test au rose Bengale et sérologie de Wright négatifs
- ▶ IDR positive
- ▶ RBK dans les crachats (-)
- ▶ Ponction biopsie disco vertébrale (3/3/2016) (6 mois)
 - ▶ Bactériologie pyogènes et BK : négative
 - ▶ Examen anatomopathologique : tuberculose



Cas clinique

- ▶ Aggravation paradoxale

- ▶ Spondylodiscite tuberculeuse (localisation secondaire)

- ▶ Reprise éthambutol

- ▶ HR 4 cp/ jour + Ethambutol 3 cp/jour (20/2/2016) (6 mois 1/2)
- ▶ Observance++

- ▶ Evolution favorable



Cas clinique

▶ Novembre 2016 (14 mois)

- ▶ Aggravation clinique
- ▶ Exacerbation des lombalgies
- ▶ Installation d'un déficit sensitivomoteur

▶ IRM

- ▶ Spondylodiscite évolutive de la charnière dorsolombaire
- ▶ Importante collection des parties molles et du psoas
- ▶ Epidurite comprimant le cône terminal



Cas clinique

- ▶ Sérologie de Wright (-)
- ▶ Ponction-drainage de l'abcès (20/12/2016) (14 mois ½)
 - ▶ Examen bactériologique (-)
 - ▶ Recherche de BAAR (+)
- ▶ Corticothérapie par dexaméthasone
 - ▶ 0,4 mg/kg/jour à pleine dose
 - ▶ Pendant un mois
 - ▶ Evolution favorable



Quelle aurait été votre attitude?



Quelle aurait été votre attitude?

▶ Diagnostic à approfondir

▶ Résistance primaire du BK?

▶ Résistance secondaire?

PCR

Prélèvement (Ariana)

▶ Inobservance?

→ interrogatoire

▶ Doses inadéquates?

→ test d'acétylation

▶ Enquête épidémiologique plus détaillée

▶ Menzel Bourguiba → Bizerte



TB-MDR: facteurs de risque

| Facteurs de risque | Commentaires |
|---|---|
| Traitement antérieur | Echec TTT>>abandon TTT>> rechute après succès TTT (risque > si rechute rapide <2 ans) |
| Mauvaise réponse au TTT | Retard de négativation de la M ou C à 2-3 mois de TTT |
| Contact étroit avec un cas de TB-MDR connu ou inconnu | Contact connu avec un MDR Explorer les contacts étroits des cas TB décédés, non observants ou non diagnostiqués |
| Risque professionnel important | Professionnel de santé, prison... Forte exposition à des cas MDR non diagnostiqués |
| Antécédents de TBC inconnus | TTT anti Tb non standardisé, inobservance du TTT |
| HIV /autres causes d'immunodépression | Le VIH seul n'est pas un facteur de résistance L'hospitalisation de PVVIH, ou leur contact avec des TB peuvent constituer un facteur de risque |
| Population à risque | Groupe de population, région où l'épidémiologie montre un taux de MDR élevé, connu ou suspecté |

Répartition géographique des cas de TBC MDR en Tunisie (2012)



- ▶ OMS 2016 :
 - ▶ MDR / RR : 15
 - ▶ XDR : 2
 - ▶ % MDR / RR : nouveaux cas (0.93%), TTT (4,2%)

Quels sont les moyens diagnostiques d'une TBC MDR?

1. Méthodes phénotypiques
2. Test rapide / Antigène MPT64
3. Xpert MTB/RIF
4. LPA : test d'hybridation moléculaire
5. Séquençage

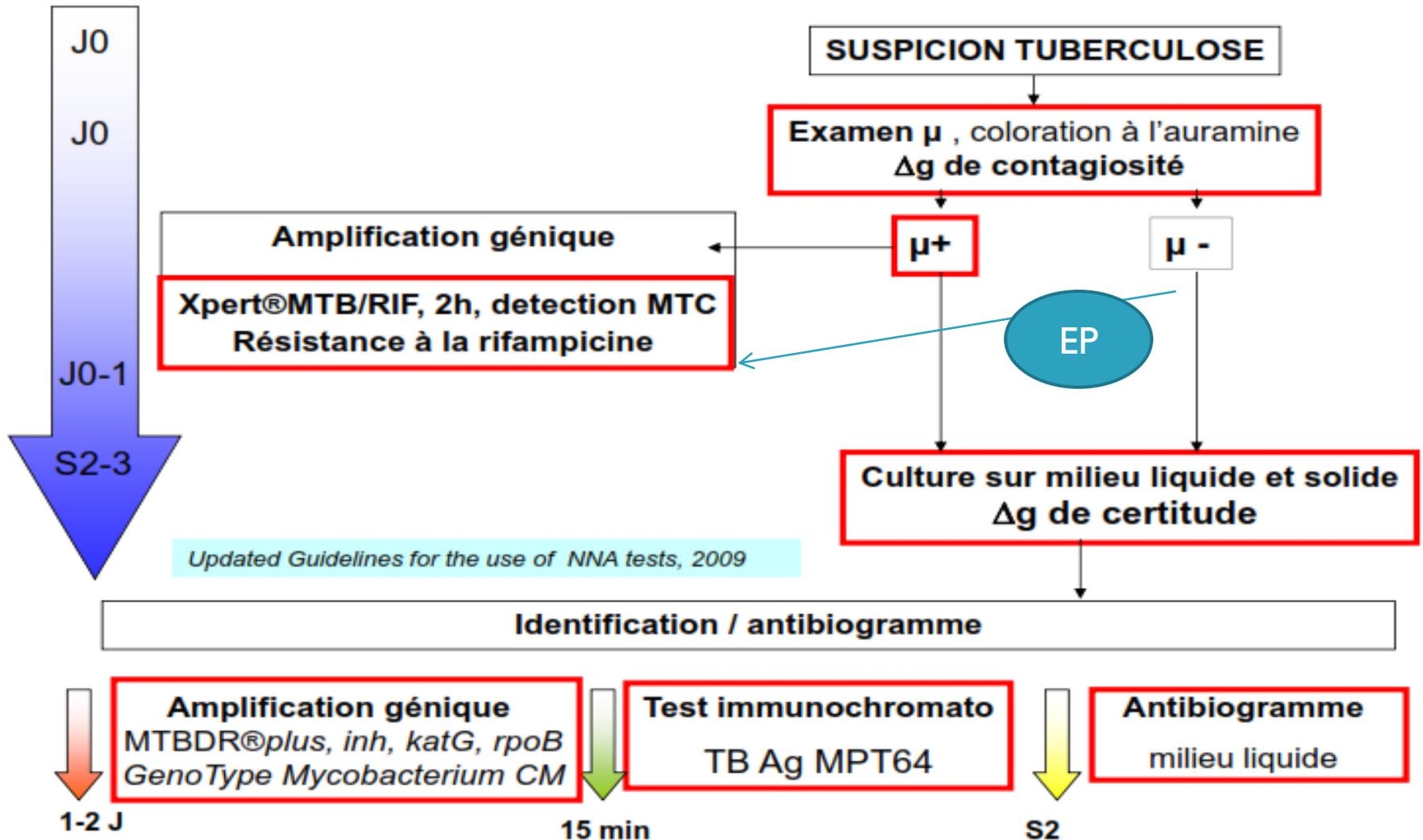


Quels sont les moyens diagnostiques d'une TBC MDR?

1. Méthodes phénotypiques
2. Test rapide / Antigène MPT64
3. Xpert MTB/RIF
4. LPA : test d'hybridation moléculaire
5. Séquençage



Démarche diagnostique: Nouvelles techniques



Méthodes phénotypiques : Antibiogramme

| | Milieu solide (méthode des proportions) | Milieu liquide |
|-------------|--|-----------------------|
| Délai moyen | 1 mois (après obtention des cultures) | 10j |
| Coût | + | +++ |



Méthodes moléculaires : Xpert MTB/RIF

| Type d'échantillon | Comparaison (nombre d'études, nombre d'échantillons) | Médiane de la sensibilité groupée (%) (ICr à 95 % groupé) | Médiane de la spécificité groupée (%) (ICr à 95 % groupé) |
|---|---|--|--|
| Ganglion lymphatique (tissu ou aspiration) | Test Xpert MTB/RIF comparé à la mise en culture (14 études, 849 échantillons) | 84,9 (72–92) | 92,5 (80–97) |
| | Test Xpert MTB/RIF comparé à une norme de référence composite (5 études, 1 non publiée) | 83,7 (74–90) | 99,2 (88–100) |
| Liquide céphalorachidien | Test Xpert MTB/RIF comparé à la mise en culture (16 études, 709 échantillons) | 79,5 (62–90) | 98,6 (96–100) |
| | Test Xpert MTB/RIF comparé à une norme de référence composite (6 études, 512 échantillons) | 55,5 (51–81) | 98,8 (95–100) |
| Liquide pleural | Test Xpert MTB/RIF comparé à la mise en culture (17 études, 1385 échantillons) | 43,7 (25–65) | 98,1 (95–99) |
| | Test Xpert MTB/RIF comparé à une norme de référence composite (7 études, 698 échantillons) | 17 (8–34) | 99,9 (94–100) |
| Lavage et aspiration gastriques | Test Xpert MTB/RIF comparé à la mise en culture (12 études, 1258 échantillons) | 83,8 (66–93) | 98,1 (92–100) |
| Autres échantillons de tissus | Test Xpert MTB/RIF comparé à la mise en culture (12 études, 699 échantillons) | 81,2 (68–90) | 98,1 (87–100) |

ICr = intervalle de crédibilité ; l'ICr est l'équivalent bayésien de l'intervalle de confiance.

Méthodes moléculaires : GenoType MTBDR_{plus}

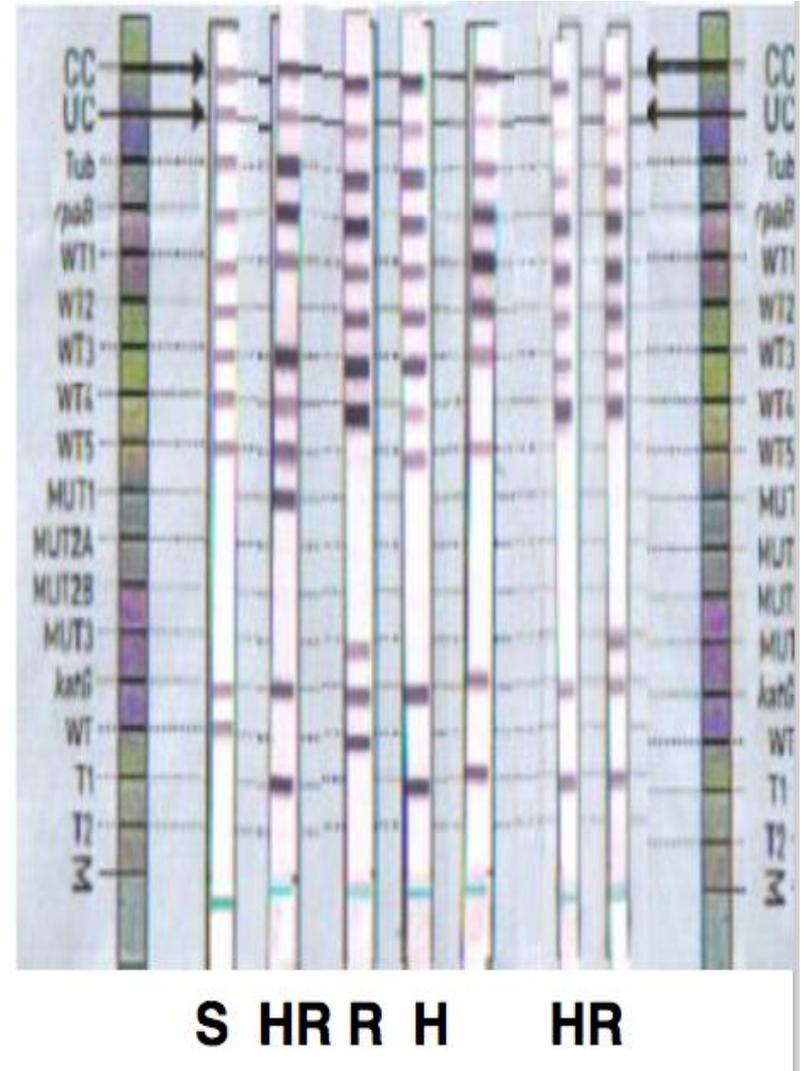
- ▶ Diagnostic et détection des résistances: **RIF** et **INH**

- ▶ RIF

Sens: **98.1%** / Spé: **98.7%**

- ▶ INH

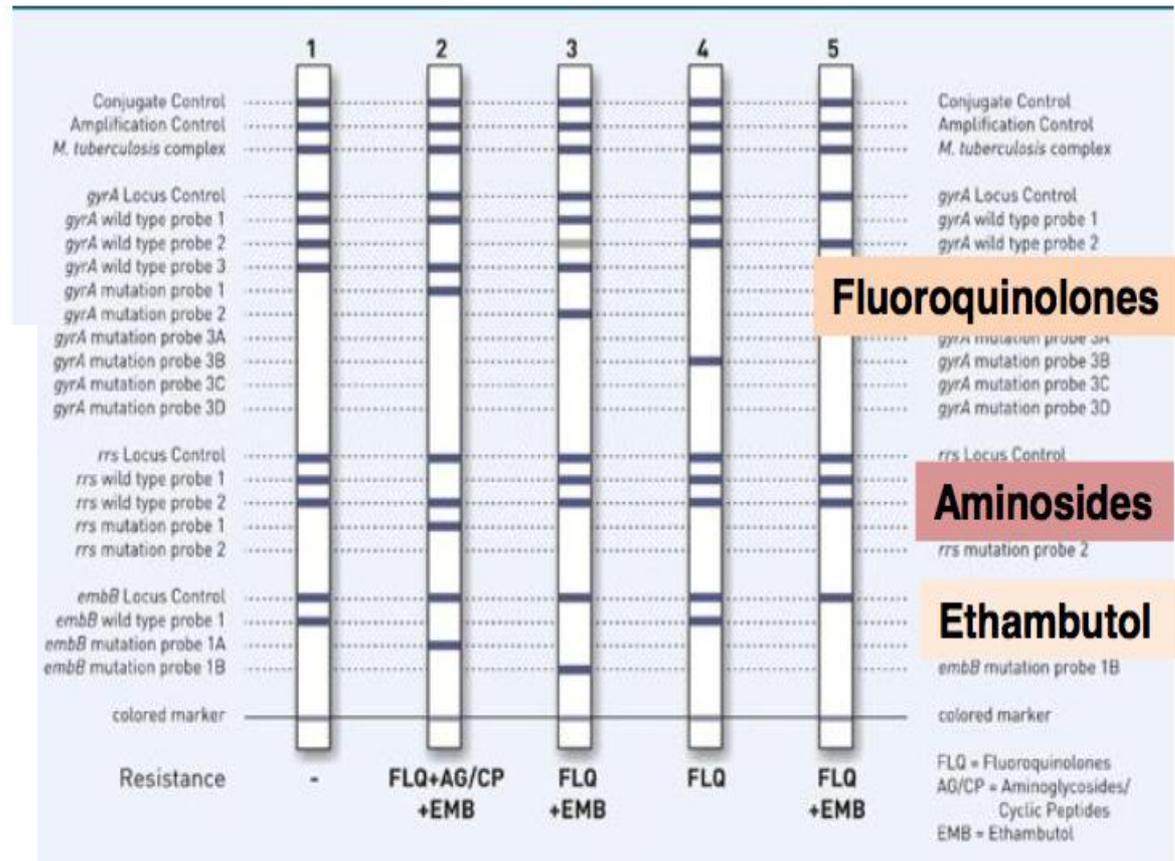
Sens: **84.3%** / Spé: **99.5%**



Méthodes moléculaires : GenoType MTBDR_{sl}

Surveillance des souches MDR

Les techniques moléculaires ne remplacent pas les tests phénotypiques.



Les délais du diagnostic: culture, PCR...



Cas clinique

- ▶ Diminution des corticoïdes
 - ▶ Réapparition des troubles neurologiques
- ▶ IRM rachidienne en urgence
 - ▶ Collection de 6 cm en regard de D11-D12
- ▶ Pas d'indication neurochirurgicale
- ▶ Devant la suspicion d'une surinfection à pyogènes
 - ▶ Antibiothérapie par Céfotaxime + fosfomycine (5/1/2017)
 - ▶ Reprise des corticoïdes à pleine dose

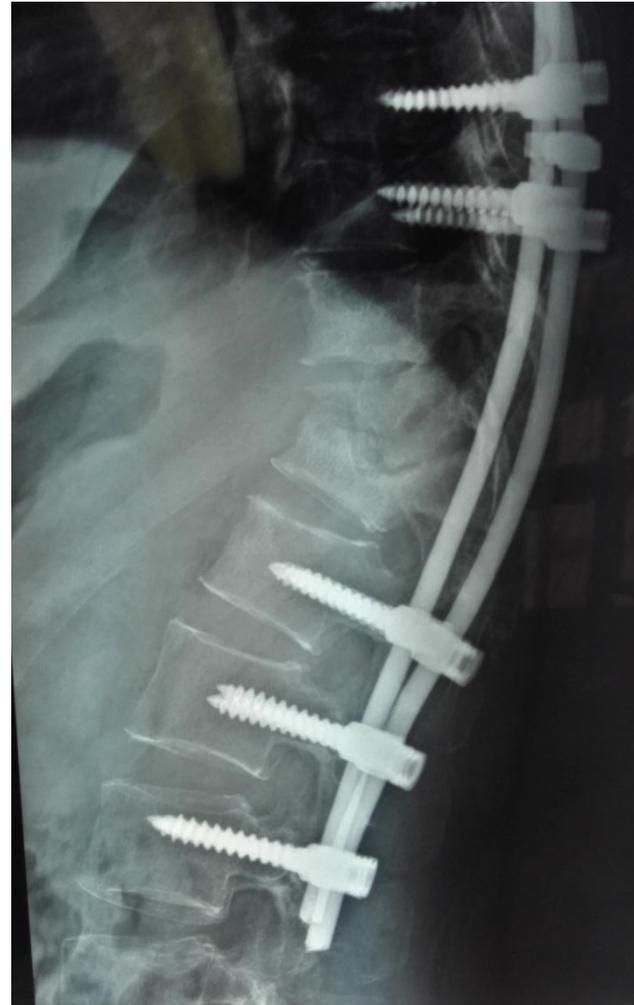


Cas clinique

- ▶ Culture ponction contaminée
- ▶ 06/03/2017
 - ▶ Laminectomie, libération postérieure et ostéosynthèse
 - ▶ Devant compression médullaire à la diminution des corticoïdes
- ▶ Prélèvement per opératoires
 - ▶ Adressé au service de microbiologie de l'Ariana
- ▶ Amélioration clinique
- ▶ Arrêt du traitement anti pyogène après 3 mois (04/04/17)



Radiographie post-opératoire



Cas clinique

- ▶ **Le 21/05/2017 (21 mois)**
 - ▶ Céphalée bitemporale fébrile
 - ▶ Frissons et sueurs nocturnes
 - ▶ Hypoacousie
- ▶ **Examen physique à Bizerte**
 - ▶ Fébrile à 39° C
 - ▶ Syndrome méningé physique
 - ▶ Paraparésie



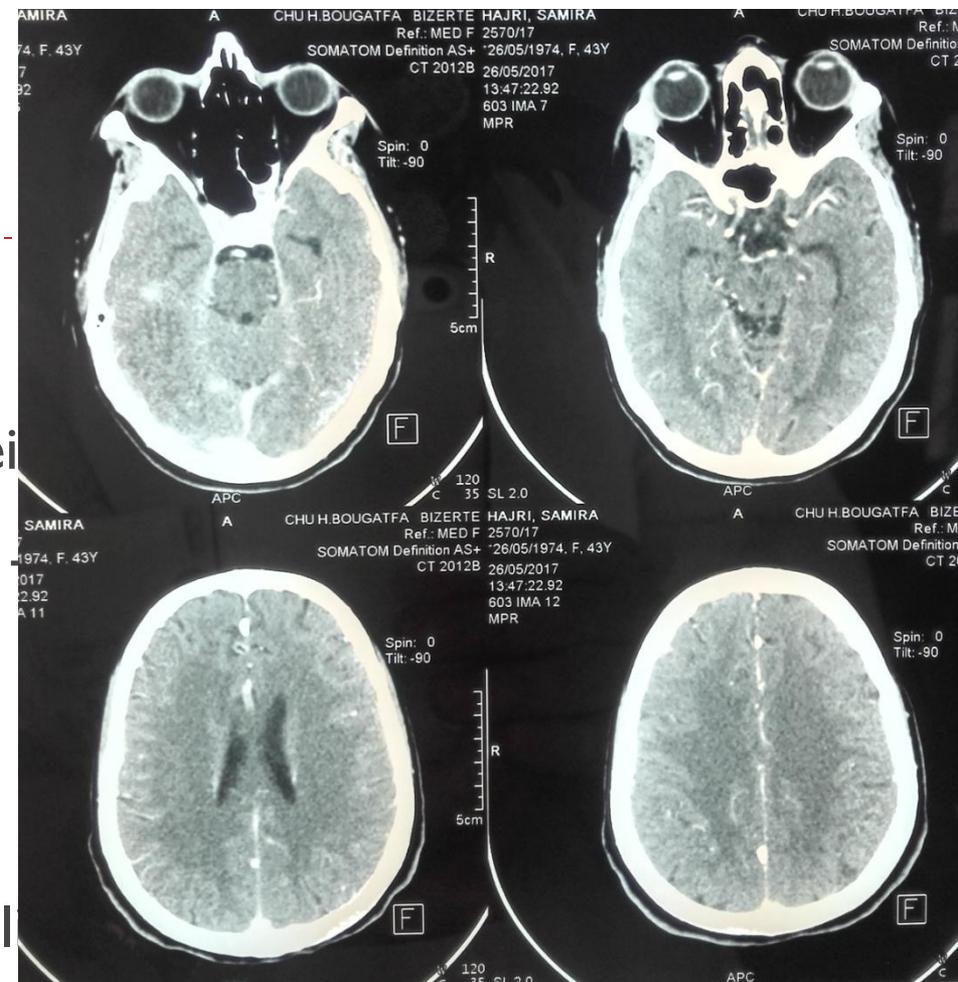
Cas clinique

- ▶ TDM cérébrale : sinusite sphénoïdale
- ▶ 21/5/2017 : céfotaxime 200 mg/kg/j
- ▶ Ponction lombaire le 1/6/2017
 - ▶ Liquide clair
 - ▶ 120 EB/mm³ (100% lymphocytaire)
 - ▶ Hypoglucorachie avec rapport à 0,2
 - ▶ Hyperprotéinorachie à 3,17g/l



Cas clinique

- ▶ Diagnostic retenu
 - ▶ Réaction méningée à une atteinte
 - ▶ Céfotaxime (300 mg/kg/jour)
- ▶ A J6
 - ▶ Etat de mal épileptique
 - ▶ Transfert de la patiente en milieu
- ▶ TDM cérébrale sans anomalies
- ▶ Tuberculose résistante????



Quel traitement proposez vous?

1. Reprise de HRZE classique
2. HRE + levofloxacin
3. HRZ + levofloxacin
4. HRZ + amikacine + levofloxacin
5. Ethionamide/amikacine/levofloxacin/linezolid/PAS



Quel traitement proposez vous?

1. Reprise de HRZE classique
2. HRE + levofloxacin
3. HRZ + levofloxacin
4. HRZ + amikacine + levofloxacin
5. **Ethionamide/amikacine/levofloxacin/linezolid/PAS**



Cas clinique

- ▶ Association de la lévofloxacine seule
- ▶ IRM cérébrale
 - ▶ Vascularite
 - ▶ Hydrocéphalie active
- ▶ Patiente décédée le 19/06/2017
- ▶ Méningite tuberculeuse
 - ▶ compliquée de vascularite avec hydrocéphalie active
 - ▶ probablement à BK MDR



Culture (27/05/17) : *M. tuberculosis*
Antibiogramme (06/06/2017)

| Molécule | Sensibilité |
|----------------------|------------------|
| Streptomycine | Résistant |
| Isoniazide | Résistant |
| Rifampicine | Résistant |
| Ethambutol | Résistant |
| Amikacine | Sensible |
| Kanamycine | Sensible |
| Ofloxacine | Sensible |
| Ethionamide | Sensible |
| Capréomycine | Sensible |
| Levofloxacine | Résistant |
| Linezolide | Sensible |

Définitions OMS de la multirésistance

- ▶ Mono-résistance : 1 molécule de première ligne
- ▶ Poly-résistance : > 1 molécule de première ligne \neq HR
- ▶ RFD résistance : phénotypique ou génotypique
- ▶ MDR : résistance à HR
- ▶ XDR = UDR
 - ▶ HR + 1 FQ + 1 parmi (capréomycine, kanamycine, amikacine)
 - ▶ 9% des MDR, 84 pays



Anti-tuberculosis drug abbreviations

| GROUP | DESCRIPTION | DRUG | ABBREVIATION |
|----------|---|----------------------------------|--------------|
| 1 | First-line oral anti-TB drugs | Isoniazid | H |
| | | Rifampicin | R |
| | | Ethambutol | E |
| | | Pyrazinamide | Z |
| | | Rifabutin | Rfb |
| | | Rifapentine | Rpt |
| 2 | Injectable anti-TB drugs (injectable agents or parenteral agents) | Streptomycin | S |
| | | Kanamycin | Km |
| | | Amikacin | Am |
| | | Capreomycin | Cm |
| 3 | Fluoroquinolones (FQs) | Levofloxacin | Lfx |
| | | Moxifloxacin | Mfx |
| | | Gatifloxacin | Gfx |
| | | Ofloxacin | Ofx |
| 4 | Oral bacteriostatic second-line anti-TB drugs | Ethionamide | Eto |
| | | Prothionamide | Pto |
| | | Cycloserine | Cs |
| | | Terizidone | Trd |
| | | <i>p</i> -aminosalicylic acid | PAS |
| | | <i>p</i> -aminosalicylate sodium | PAS-Na |
| 5 | Anti-TB drugs with limited data on efficacy and/or long-term safety in the treatment of drug-resistant TB (This group includes new anti-TB agents). | Bedaquiline | Bdq |
| | | Delamanid | Dlm |
| | | Linezolid | Lzd |
| | | Clofazimine | Cfz |
| | | Amoxicillin/Clavulanate | Amx/Clv |
| | | Imipenem/Cilastatin | Ipm/Cln |
| | | Meropenem | Mpm |
| | | High-dose isoniazid | High dose H |
| | | Thioacetazone | T |
| | | Clarithromycin | Clr |

Diffusion intracérébrale des antituberculeux

| Molécule | Activité | Diffusion intracérébrale | Cc LCR/CMI |
|-----------------------------------|--|---|-----------------------------|
| INH | Bactéricide Phase de croissance | <ul style="list-style-type: none"> • Diffuse très bien dans LCR • 20 à 90% de la CP • Corticothérapie // diffusion | 10-15 x |
| RFM | Bactéricide Toute phase | <ul style="list-style-type: none"> • Pénètre très lentement dans LCR • 20 à 30% de la CP • Corticothérapie // diffusion | > 1 |
| ETB Aminosides | Bactériostatique Bactéricides | <ul style="list-style-type: none"> • Diffusion // inflammation méningée • 10 à 50% de la CP si inflammation | 0 ≤ 1 si inflammation |
| FQ | Bactériostatique | <ul style="list-style-type: none"> • Excellente diffusion neuro-méningée • 4^{ème} agent le plus efficace sur TBC CNS | |
| PZA Ethionamide Cycloserine | Bactériostatique | <ul style="list-style-type: none"> • Diffusion très satisfaisante | > 1 |

Le choix du régime thérapeutique

- ▶ Histoire clinique
- ▶ Traitements antérieurs reçus ainsi que leur tolérance
- ▶ Comorbidités associées
- ▶ Tests génotypiques (PCR)
- ▶ Tests phénotypiques (antibiogramme)
- ▶ Diffusion intracérébrale des antituberculeux



Recommandations OMS

- ▶ Pas de recommandations en matière de TB du CNS !!!
- ▶ 5 dont ≥ 4 antituberculeux non reçus auparavant
- ▶ Privilégier fluoroquinolones et aminosides
 - ▶ Souche sensible
 - ▶ ATB les plus actifs sur les souches MDR
- ▶ En association au (si souche sensible)
 - ▶ Pyrazinamide, éthambutol et éthionamide



Recommandations OMS

- ▶ **Lorsqu'un ou plusieurs des ATB précédents sont inactifs**
 - ▶ Cyclosérine est préférée au PAS
 - ▶ Linézolide doit être utilisé avec prudence
 - ▶ Bédaquiline est réservée aux souches XDR, pré-XDR
 - ▶ Carbapénème-amox/acide-clavulanique en dernier recours
- ▶ **Si le traitement doit être débuté en urgence**
 - ▶ Associer le nombre maximal d'antituberculeux
 - ▶ Que le patient n'a jamais reçu



Quelles autres options thérapeutiques peut on proposer?



Quelles autres options thérapeutiques peut on proposer?

- ▶ Chirurgie d'exérèse précoce (rachis)
- ▶ Dérivation ventriculo-péritonéale
- ▶ Corticothérapie?



Chirurgie

- ▶ **Deux types d'indications**
 - ▶ Concertation multidisciplinaire (chirurgien, radiologue, bactériologiste, infectiologue, pneumologue et réanimateur)
- ▶ **Les complications (hémorragie, hydrocéphalie ...)**
- ▶ **Intervention à visée de contrôle bactériologique**
 - ▶ Foyer unique et bien circonscrit qui ne régresse pas malgré un traitement bien conçu et prolongé
 - ▶ Défaut de diffusion des antibiotiques
 - ▶ Résistance majeure aux antituberculeux



Durée du traitement

- ▶ Traitement d'attaque de 8 mois
- ▶ Traitement d'entretien / durée totale de 18 à 24 mois
- ▶ Durée totale modulée par
 - ▶ Gravité des lésions
 - ▶ Niveau d'efficacité de chacun des antibiotiques administrés
 - ▶ État d'immunodépression du patient
 - ▶ Réponse au traitement



Messages clés

- ▶ Avant ttt immunosuppresseurs: QTF
- ▶ Chercher systématiquement facteurs risque MDR
- ▶ Envoyer prélèvements précieux laboratoire de référence
 - ▶ Raccourcir les délais
 - ▶ PCR (Xpert MTB/RIF)
 - ▶ Antibiogramme
- ▶ Evoquer résistance même si amélioration initiale
- ▶ ≥ 4 nouvelles molécules
- ▶ ETB et LCR?

