

RENCONTRES EN INFECTIOLOGIE

CAS Clinique:

Présenté par

- résidente Dorsaf slama (Maladies Infectieuses)
- résidente Farah Azouzi (Microbiologie)
- Dr Foued Bellazreg (Maladies Infectieuses, CHU F Hached - Sousse)
- Pr Olfa Bouallegue (Microbiologie, CHU Sahloul - Sousse)

Hammamet, 10 décembre 2016

CAS CLINIQUE

❖ patiente âgée de 28 ans

- sans antécédents pathologiques

- vétérinaire

➤ depuis 1 mois: céphalées, a reçu amox.-acide clavulanique x 7 j

- persistance de céphalées, apparition de diplopie

➤ hospitalisée le 15 octobre 2015

- depuis 48 heures : fièvre à 39°C, confusion, pas de convulsions

- examen : GSG 15/15, raideur de la nuque

pas de signes neurologiques de localisation

➤ PL :

- liquide clair
- leucocytes : $320/\text{mm}^3$ (75% PNN), hématies : $570/\text{mm}^3$
- examen direct négatif
- protéinorachie : 1,2 g/L
- glycorachie / glycémie : 0,22

Vous retenez le diagnostic de **méningo-encéphalite**



CAS CLINIQUE

Quelles sont les étiologies possibles de cette méningo-
encéphalite ?

A- pneumocoque

B- brucellose

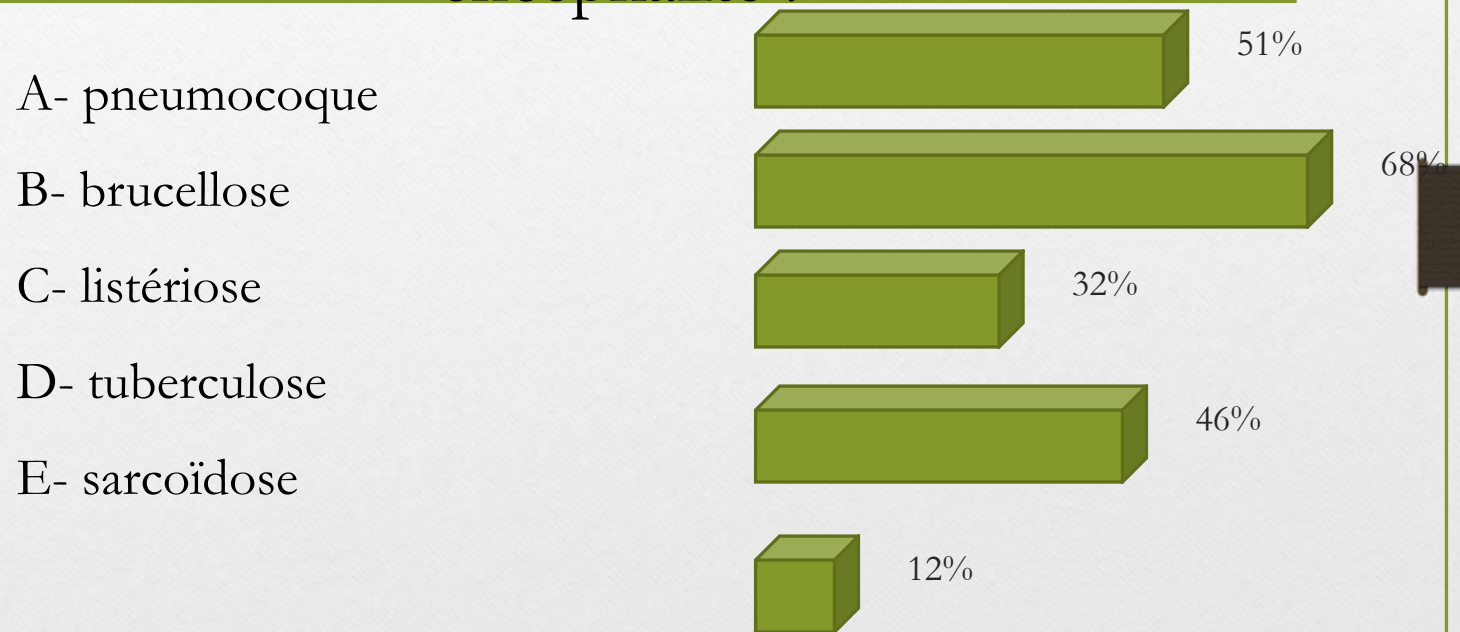
C- listériose

D- tuberculose

E- sarcoïdose

CAS CLINIQUE

Quelles sont les étiologies possibles de cette méningo-encéphalite ?



CAS CLINIQUE

Quelles sont les étiologies possibles de cette méningo-encéphalite ?

A- pneumocoque

B- brucellose

C- listériose

D- tuberculose

E- sarcoïdose



CAS CLINIQUE :

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

A- ampicilline

B- céfotaxime

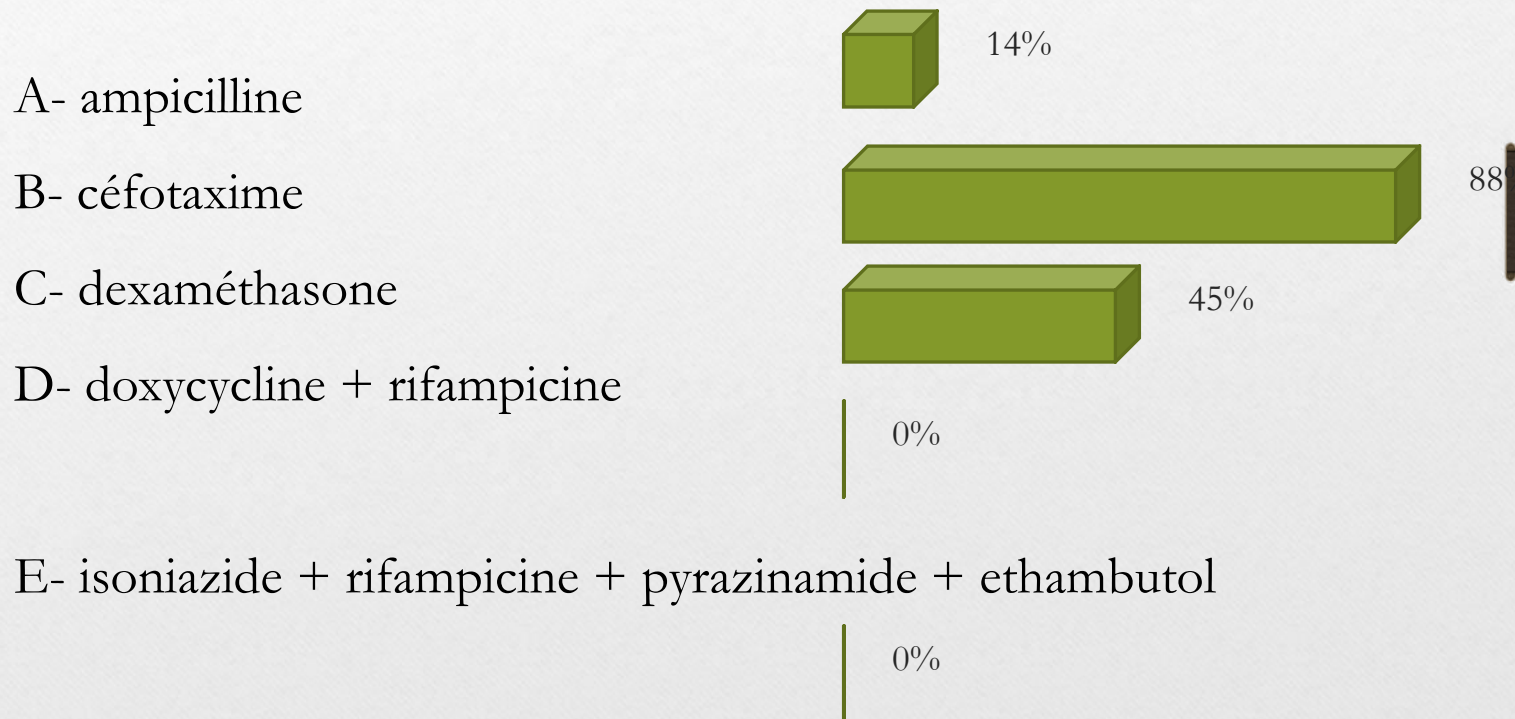
C- dexaméthasone

D- doxycycline + rifampicine

E- isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + ethambutol

CAS CLINIQUE :

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?



CAS CLINIQUE :

Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

A- ampicilline

B- céfotaxime

C- dexaméthasone

D- doxycycline + rifampicine

E- isoniazide + rifampicine + pyrazinamide + ethambutol

CAS CLINIQUE

* La patiente a été traitée par céfotaxime 300 mg/kg/j IV
+ dexaméthasone 10 mg x 4 / j IV

CAS CLINIQUE

❖ Evolution :

- apyrexie maintenue dès l'hospitalisation (pendant 8 jours)
- pas de réapparition de confusion
- persistance de céphalées et de diplopie



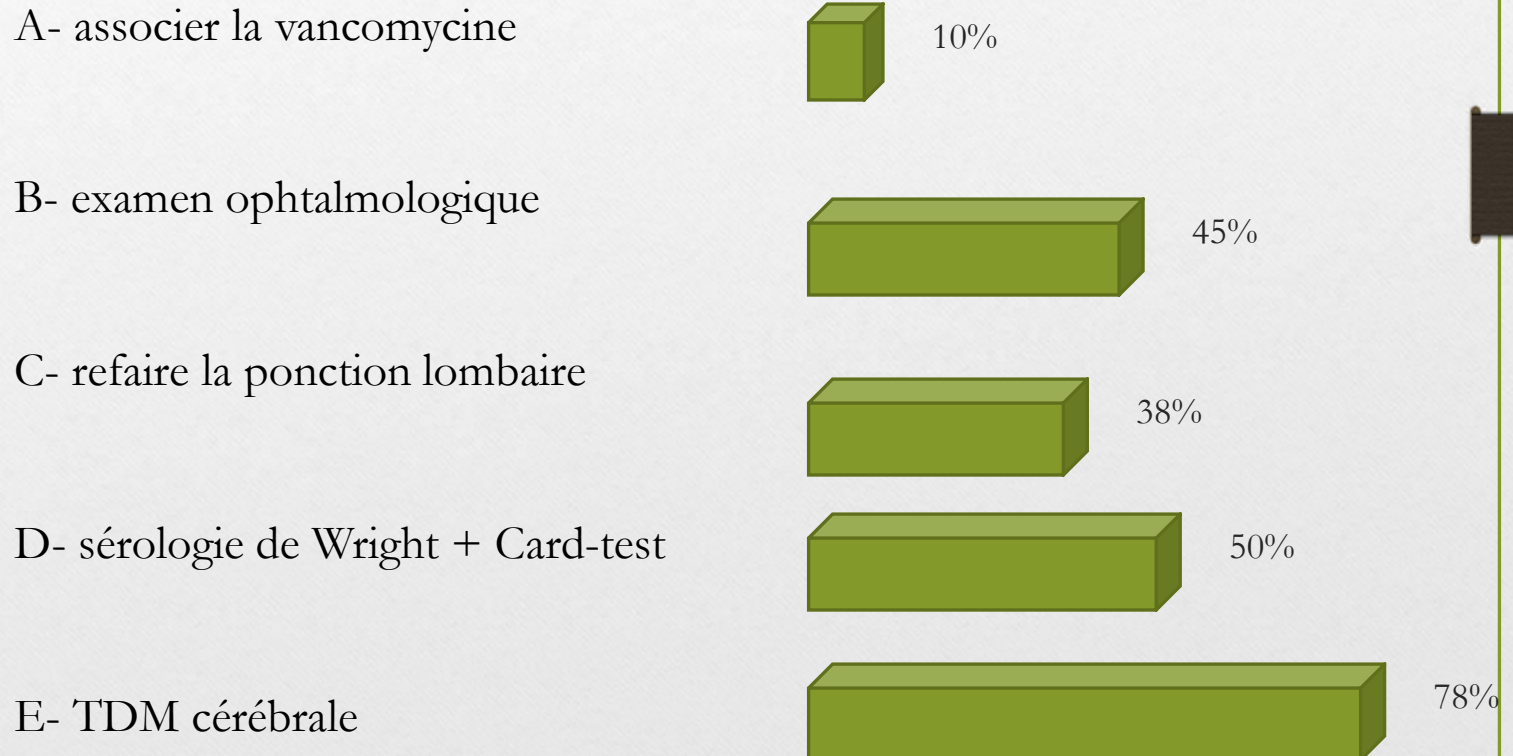
CAS CLINIQUE

Quelle est votre conduite ?

- A- associer la vancomycine
- B- examen ophtalmologique
- C- refaire la ponction lombaire
- D- sérologie de Wright + Card-test
- E- TDM cérébrale

CAS CLINIQUE

Quelle est votre conduite ?



CAS CLINIQUE

Quelle est votre conduite ?

- A- associer la vancomycine
- B- examen ophtalmologique
- C- refaire la ponction lombaire
- D- sérologie de Wright + Card-test
- E- TDM cérébrale

CAS CLINIQUE

Quelle est votre conduite ?

1- TDM cérébrale : normale

2- examen ophtalmo : œdème papillaire stade I,
parésie du VI à gauche

3- PL :

- liquide clair, L 195/mm³, 100% lymphocytes ; H < 1/mm³ ; ED (-)
- protéinorachie 0,33 g/L, glycorachie / glycémie = 0,34

4- Card-test dans le sang : positif (1/64)

- . sérologie de Wright dans le sang : non faite (réactif non disponible)
- Card-test dans le LCR : non fait
- . sérologie de Wright dans le LCR : non fait

CAS CLINIQUE :

Quel est votre diagnostic ?

CAS CLINIQUE :

Quel est votre diagnostic ?

Neurobrucellose

EPIDEMIOLOGIE

❖ Monde :

- **méta analyse 2012 : neurobrucellose 5% (3-7)**
- Turquie (1998-2007) (n=1028) : neurobrucellose 5,6%
 - phase aiguë (< 8 semaines) : 7,7%
 - phase subaiguë (8-52 semaines) : 3,6%
 - phase chronique (> 52 semaines) : 0,7%

Turan B et al. IJID (2010)

Anna SD et al. PLOS neglected Trop Dis (2012)

EPIDEMIOLOGIE

❖ **Tunisie**, 2015 (1^{er} semestre) : 107 cas de brucellose

Kasserine 60; Gabes 14, Siliana 6, Zaghouane 6

- hôpital militaire (2000-2015) (n=51), 0 cas de neurobrucellose
- La **Rabta** (2005-2006) (n=45) , 2 cas de neurobrucellose (**4,4%**)
- La Rabta (1997-2013) : 13 cas de neurobrucellose
- Sfax (1990-2013) : 15 cas de neurobrucellose

Min. Santé Tun. DSSB Bulletin épidémio 2/15
I Oueslati et al. Med Mal Inf (2016)
A Kefi et al. Rev Med int 36S (2015)
M Zribi et al. Patho Bio (2009)
F Smaoui et al. MMI (2014)

CLINIQUE

Tableau 1. Manifestations neurologiques de la neurobrucellose

Manifestations neurologiques	n (%)
méningite	315 (82)
déficit moteur	57 (15)
méningo-encéphalite	57 (15)
atteinte des nerfs crâniens	53 (14)
dépression	51 (13)
polyneuropathie périphérique	43 (11)
abcès du cerveau	24 (6)
hydrocéphalie	18 (5)
Autres*	20 (5)
Total	382 (100)

*: myélite, radiculite, polyradiculonévrite, méningomyéloradiculite, abcès épidual, abcès hypophysaire, ataxie

Erdem H et al. Antimicrob Agents Chemother (2012)
Buzgan T et al. Int J Infect Dis (2010)
Guven T et al. Clin Infect Dis (2013)
Haji-Abdolbagi M et al. Arch Iran Med (2008)
F Smaoui et al. MMI (2014)
I Oueslati et al. Med Mal Inf (2016)
M Zribi et al. Patho Bio (2009)

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

❖ **Brucellose / définition :**

signes cliniques évocateurs (fièvre, sueurs, arthralgies...) **ET :**

1- isolement de *Brucella spp* dans le sang, la moelle osseuse, le LCR
ou autre(s) liquides biologiques ou tissus

et/ou

2- sérologie de Wright :

- positive à un titre $\geq 1/160$
- ou ascension du taux d'Ac. sériques ≥ 4 fois à 2-3 semaines d'intervalle

DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE

❖ Neurobrucellose :

- 1- signes cliniques de méningite ou de méningo-encéphalite
- 2- données du LCR compatibles avec une méningite
- 3- présence de *Brucella spp* ou/et sérologie brucellienne (Wright ou/et Card-test) positive dans le sang et/ou le LCR
- 4- absence d'une alternative diagnostique qui explique les signes neurologiques

Erdem H et al. Antimicrob Agents Chemother (2012)

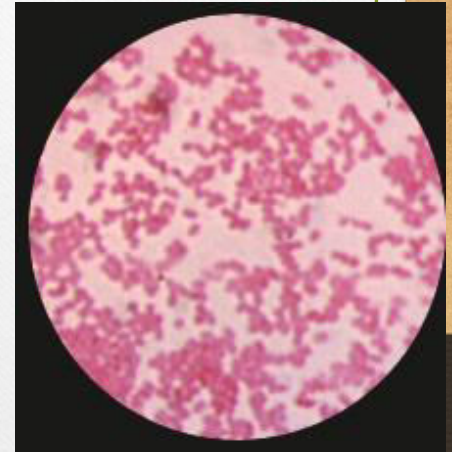
Brucella



- Une seule espèce: *Brucella melitensis*
- **Sous-espèces:** *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*
- **Habitat:** bactéries intra-cellulaires facultatives
réservoir animal
résistent plusieurs mois dans le lait, les fromages, les fécès,
l'eau, les étables, les bergeries...
sensibles à la chaleur en milieu liquide (pasteurisation)
- **Pouvoir pathogène:** anthroponose
 - Pour l'animal: épiphyse, endométrite, avortements, stérilité
 - Pour l'Homme/ hôte accidentel: transmission par contact direct (maladie professionnelle), ou indirecte voie digestive, inhalation, sexuelle?

Brucella: Diagnostic direct

- Prélèvements: hémocultures, myéloculture, liquide synovial, abcès, LCR, rate, foie,
- Petits coccobacilles à Gram négatif**, non capsulés, non sporulés
- Aérobies strictes**, immobiles
- Culture difficile et lente (3 jours à 3 semaines)
milieux gélosés à base de peptone + 5% de sang de mouton à 35 à 37°C
addition de 5 à 10% de CO₂ pour *B. abortus*, *B. ovis*, et *B. neotomae*
- fines colonies 0.5 à 1mm, transparentes, bombées, non hémolytiques lisses ou rugueuses (*B. canis* et *B. ovis*)

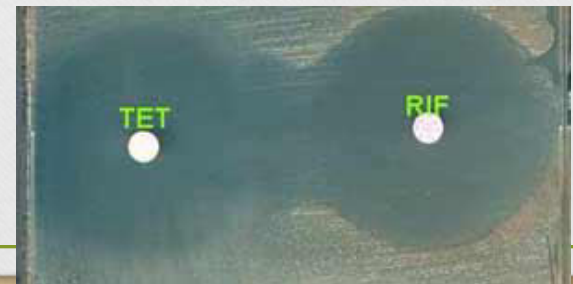
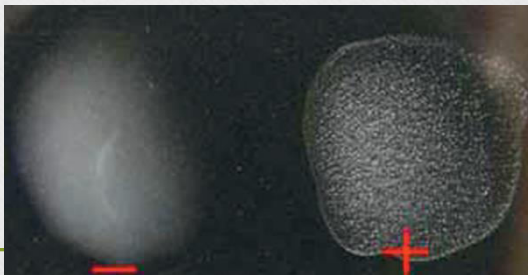


Brucella: Diagnostic direct

- **Catalase+**, **oxydase+** (sauf *B. neotomae* et *B. ovis*)
- **Uréase+** (sauf *B. ovis*)
- **Nitrate réductase+** (sauf *B. ovis*)
- Autres caractères négatifs (indole, VP, Citrate...)



- Fausses identifications: *Moraxella phenylpyruvica*
- Agglutination avec les sérums polyvalents et monospécifiques



BRUCELLA: Diagnostic de la sous espèce



- Identification des sous espèces réservée au laboratoires spécialisés (PSM ou L3)
- Production de H₂S, hydrolyse de l'urée, oxydation des glucides et des acides aminés, sensibilité à des colorants bactériostatiques,
 - lysotypie (sensibilité à des bactériophages)
- PCR/ PCR en temps réel
à partir des prélèvements, à partir des colonies
(Se: 50 à 100%, Sp: 60 à 98%)
- Spectrométrie de masse (MALDI-TOF)

Brucella: sensibilité aux antibiotiques

- antibiogramme: danger de la manipulation limite sa réalisation/ non standardisé
- par diffusion sur milieu gélosé, détermination des CMI par les méthodes de dilution en milieu solide ou liquide +++
- Inoculum: $10^4 - 10^6$ UFC/spot ou de $10^4 - 10^6$ UFC/ml
- Incubation 35 ou 37 °C en atmosphère ordinaire ou enrichie en 5 à 10 % de CO₂ pendant 48 à 72 h

Table II. In vitro activities of rifampicin and doxycycline against *B. melitensis* isolates in various studies.

Antimicrobials and references (no.)	Range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
Rifampicin			
Akova et al. [7]	0.03–1	–	1
Lopez-Merino et al. [12]	0.25–4	1	2
Bodur et al. [29]	0.047–2	0.5	0.75
Khan et al. [34]	0.02–2.5	0.15	1.25
Rubinstein et al. [35]	–	2.5	4
Baykam et al. [36]	0.19–1.5	0.75	1
Bayram et al. [37]	0.5–2	1.5	2
Parlak et al. [38]	0.38–3	1	2
This study	1–8	2	4
Doxycycline			
Akova et al. [7]	0.03–0.5	–	0.5
Trujillano-Martin et al. [11]	0.12–0.25	0.25	0.25
Lopez-Merino et al. [12]	0.03–1	0.25	0.5
Yamazhan et al. [14]	0.03–1	0.25	0.5
Bodur et al. [29]	0.023–0.25	0.047	0.064
Baykam et al. [36]	0.016–0.094	0.032	0.064
Bayram et al. [37]	0.023–0.125	0.047	0.064
Parlak et al. [38]	0.023–0.19	0.047	0.094
Maves et al. [39]	0.032–0.5	0.19	0.38
This study	0.06–1	0.25	0.5
Ofloxacin			
Kocagoz et al. [10]	0.06–2	0.25	0.5
Trujillano-Martin et al. [11]	1–2	2	2
This study	0.25–2	1	1

	Range (yg/mL)	CMI 50	CMI 90
Ampicilline			
Xiu-Li Xu et al Chine (n=19)	1.5 - 2	2	2
Ceftazidime			
Xiu-Li Xu et al Chine (n=19)	2 - 8	4	8
Cotrimoxazole			
Xiu-Li Xu et al Chine (n=19)	4 - 16	8	16
Deshmukh et al. (n=231)	0.008 – 2	0.064	0.25

- Les valeurs seuils, les CMI 50 et 90 diffèrent entre les différentes études, l'antibiogramme étant non standardisé
- CMI sont plus basses pour la doxycycline > les quinolones > rifampicine
- Les résistances des Brucelles aux antibiotiques n'ont pas encore été rapportées en clinique
- Certaines souches de sensibilité diminuée à la rifampicine ont été décrites au Qatar sans mutation du gène rpoB
- Parmi 147 souches bovines au Brésil: ciprofloxacin 1, streptomycine 2, Cotrimoxazole 2, gentamicine 5, rifampicine 3 et 54 (36,73%) de sensibilité diminuée à la rifampicine.

Deshmukh et al. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Qatar between 2014 – 2015 BMC Microbiology (2015)

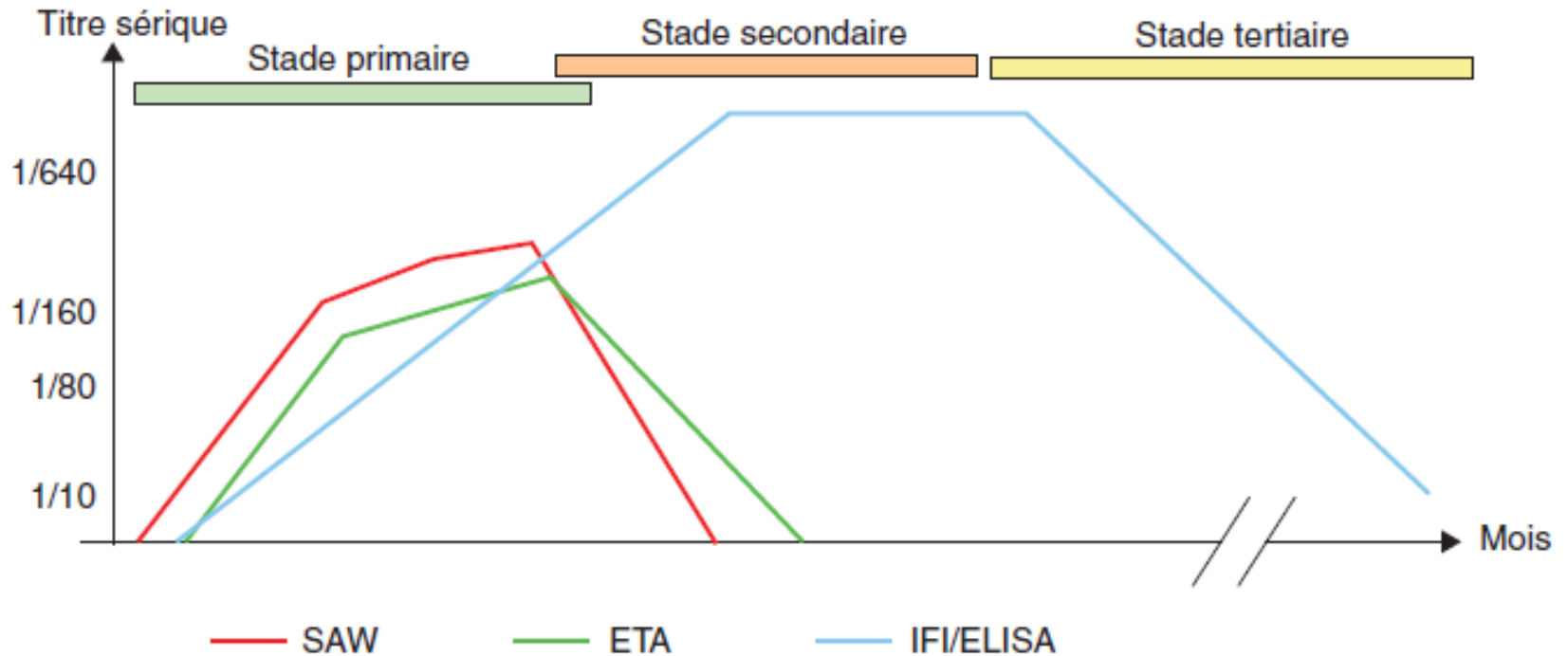
Barbosa Pauletti R et al. (2015) Reduced Susceptibility to Rifampicin and Resistance to Multiple Antimicrobial Agents among *Brucella abortus* Isolates from Cattle in Brazil. PLoS ONE 10

ATB actifs in vitro		Efficacité in vivo
Béta-lactamines	Péni A, C3G, Imipénème	+
Macrolides	Azithromycine, érythromycine	+
Chloramphénicol		+
Sulfamides	Cotrimoxazole	V
Aminosides	Gentamicine nétromycine tobramycine, streptomycine	+++
Tétracyclines	Doxycycline	++++
Rifampicine		+++
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine, ofloxacine	++

Brucella: diagnostic indirect

Tests	Délai de positivité	Anticorps détectés	Persistance de la positivité	Avantages/ inconvénients
Sérodiagnostic de Wright (séroagglutination lente en tubes)	10 à 15 jours	IgM+++ IgG+ ≥ 1/80 (120 UI/mL)	<1 an après la fin de la bactériémie	Semi-quantitative, standardisée, Faux+ r° croisées Faux-: phénomène de zone, Ac bloquants
EAT (agglutination rapide sur lame)	3-4 semaines	IgG	>1an après la fin de la bactériémie	Simple, rapide, sensible, dépistage qualitatif des IgG, faux positifs
ELISA	> 4 semaines	Titrage spécifique IgG, IgA et IgM	Tardive >18 mois	Sensible, spécifique, tardive
IFI	> 4 semaines	Titrage spécifique IgG, IgA et IgM	Tardive >18 mois	Sensible, spécifique, tardive, subjective

BRUCELLA: diagnostic indirect



– Cinétique d'évolution des anticorps au cours de la brucellose.

Les sérologies doivent être interprétées en corrélation avec le tableau clinique.

Tableau 2. Caractéristiques cyto bactériologiques du LCR et données bactériologiques sanguines de la neurobrucellose

	Erdem H et al Turquie (n=215)	Buzgan T et al. Turquie (n=58/1028)	Guyen T et al. Turquie (n=48/128)	Haji-Abdolbagi M et al Iran (n=31)	F Smaoui et al. Tunisie (n=15)	I Oueslati et al. Tunisie (n=13)
pléiocytose	99%	-	58%	100% Lymphocytaire (97%)	67%	85%
↑protéinorachie	-	-	58%	(> 1g/L) 80%	67%	85%
↓ glycorachie	-	-	33%	83%	67%	54%
hémocultures	25%	-	40%	16%	-	0%
Card test/ sang	-	-	-	-	-	100%
Wright / sang	75%	-	-	93%	-	100%
Culture LCR	29%	-	15%	13%	33%	-
Card test / LCR	46%	-	-	-	-	50%
Wright / LCR	77%	-	-	87%	-	73%



CAS CLINIQUE :

Quels traitements proposez vous ?

A- ceftriaxone

B-corticothérapie

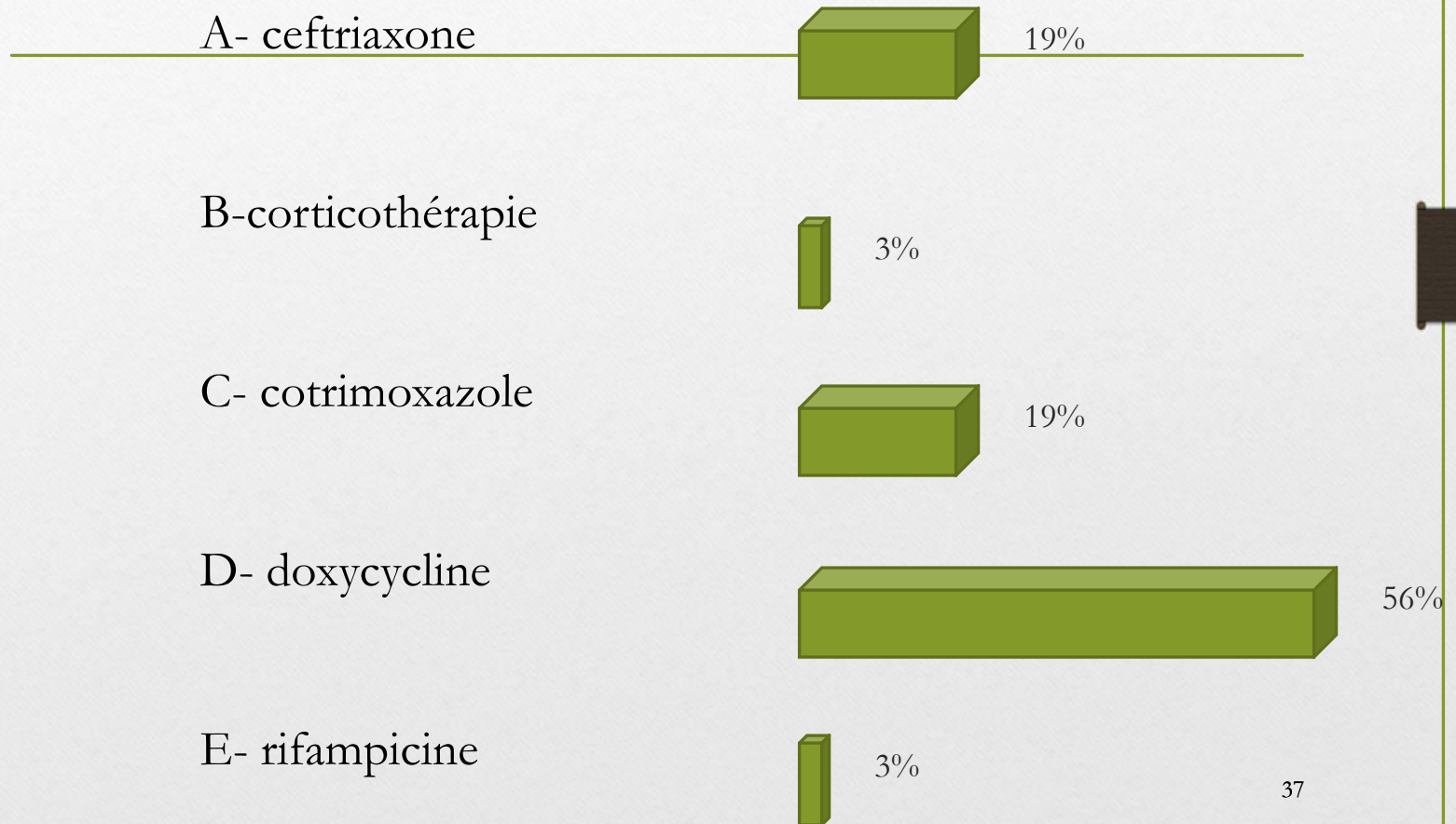
C- cotrimoxazole

D- doxycycline

E- rifampicine

CAS CLINIQUE :

Quels traitements proposez vous ?



CAS CLINIQUE

Quels traitements proposez vous ?

A- ceftriaxone

B-corticothérapie

C- cotrimoxazole

D- doxycycline

E- rifampicine

CAS CLINIQUE

- la patiente a été traitée (à partir du 24 octobre 2015) par :
 - doxycycline 200 mg/j +
 - rifampicine 900 mg/j +
 - cotrimoxazole 2400 mg/j
- bonne observance

CAS CLINIQUE

❖ Evolution :

➤ disparition des céphalées et de la diplopie,

réapparus à 6 semaines de traitement

CAS CLINIQUE

❖ réhospitalisée le 23 décembre 2015 :

➤ PL : liquide clair, L 300/mm³ (85% lymphocytes); H < 1/mm³; ED négatif

- protéinorachie 0,26 g/L

- glycorachie / glycémie = 0,18

➤ Card test dans le sang : positif (1/32)

sérologie de **Wright** dans le **sang** : positive (**1/1280**)

- **Card test** dans le **LCR** : **positif** (titre non précisé)

sérologie de **Wright** dans le **LCR** : **positive** (titre non précisé)

CAS CLINIQUE

- ❖ examen ophtalmo :
 - œdème papillaire stade I bilatéral
 - zones d'hypoperfusion choroïdienne / uvéite

- ❖ IRM cérébrale : normale hormis des hypersignaux millimétriques de la substance blanche bifronto-pariétale

CAS CLINIQUE

On a retenu le diagnostic de **neurobrucellose en échec thérapeutique** avec atteinte oculaire

Quel est votre conduite à tenir ?

CAS CLINIQUE

On a retenu le diagnostic de **neurobrucellose en échec thérapeutique** avec atteinte oculaire

Quel est votre conduite à tenir ?

- garder doxycycline , rifampicine
- changer cotrimoxazole par ceftriaxone
- prescrire une corticothérapie

CAS CLINIQUE

❖ La patiente a été traitée par :

doxycycline 200mg/j + rifampicine 900 mg/j + ceftriaxone 2g/j IV x 1 mois
puis doxycycline 200mg/j + rifampicine 900 mg/j + cotrimoxazole 2400 mg/j
+ corticothérapie : prednisone 1 mg/kg/j pendant 2 semaines

TRAITEMENT

- ❖ Pas d'études randomisées / pas de consensus
- OMS (2006) : doxycycline + streptomycine
 - + rifampicine ou cotrimoxazole
 - au moins 6 à 8 semaines (en fonction de la réponse clinique)
 - streptomycine : mauvaise diffusion dans le LCR
- intérêt de la ceftriaxone +++ :
 - bonne diffusion dans le LCR

Corbel MJ. WHO publications (2006)
Erdem H et al. Clin. Microbiol. Infect (2010)

TRAITEMENT

- ❖ Etude rétrospective, multicentrique
 - 28 centres, 4 pays (Turquie, Espagne, Macédoine, Egypte)
 - succès thérapeutique : amélioration des signes cliniques
 - + absence de rechute dans les 6 mois

- évolution défavorable : échec thérapeutique ou rechute

- séquelles : anomalies neurologiques persistant
 - après au moins 6 mois de l'arrêt du traitement

TRAITEMENT

❖ 3 protocoles thérapeutiques :

- **P1:** doxycycline 200mg/j + rifampicine 600 à 900 mg/j + ceftriaxone 4 g/j
- **P2:** doxycycline 200mg/j + rifampicine 600 à 900 mg/j + cotrimoxazole
1600 mg/j
- **P3:** doxycycline + rifampicine + ceftriaxone
puis doxycycline + rifampicine + cotrimoxazole

TRAITEMENT

❖ P1 : 120 patients, P2: 44, P3 : 51

➤ durée du traitement : plus courte dans P1 et P3 vs P2 ($p=0,002$)

P1 : 4,4 mois; P3 : 5,1 mois; P2 : 6,5 mois

- durée ceftriaxone : 30 ± 14 jours

➤ **échec thérapeutique :**

(P1+P3) 5/166 (3%) vs P2 4/42 (9,5%) ($p=0,08$)

➤ **évolution défavorable :**

(P1+P3) 6/166 (3,6%) vs P2 6/42 (14,3%) ($p=0,01$)

TRAITEMENT

❖ Effets indésirables : 34 cas (15,8%),
pas de différence significative ($p=0,72$) entre les 3 protocoles

→ doxycycline + rifampicine + ceftriaxone x 1 mois
puis doxycycline + rifampicine + cotrimoxazole

Total 4 à 6 mois

Place de la corticothérapie

- * Neurobrucellose : pas de données
- * Atteinte oculaire :
 - Etude prospective, Peru, 1980- 2005
 - 1551 cas de brucellose dont 52 atteinte oculaire.
 - Les atteintes les plus fréquentes : uvéites (postérieures)
 - Corticothérapie prescrite chez tous les patients,
 - Voie systémique et topique
 - Pour une durée de 2-4 semaines

Type of ocular involvement	No. (%) of patients (n = 52)
Ophthalmologic manifestation	
Overall ^a	48
Uveitis	
Overall	43 ^b (82.7)
Anterior uveitis	8
Posterior uveitis	21
Intermediate uveitis	8
Panuveitis	9
Keratitis	3 (5.8)
Conjunctivitis	2 (3.8)
Neuro-ophthalmologic manifestations	
Overall	7
Papilloedema	5 (9.6)
Papilitis	1 (1.9)
Third cranial nerve paresis	1 (1.9)

^a Three patients had >1 ocular manifestation.

^b Three patients had different uveal involvement in both eyes.

Ocular Manifestations Associated with Brucellosis: A 26-Year Experience in Peru, Isaias

Rolando et al ,Clin Infect Dis. (2008)

CAS CLINIQUE

❖ **M6** de traitement (**mai** 2016) :

- **pas de céphalées**

- **pas de diplopie** / examen ophtalmologique : normal

- PL : L 70, 100% lymphocytes ; protéinorachie 2,3 g/L ; gchie/gly 0,33

- IRM cérébrale : hypersignaux flair punctiformes, non spécifiques

- **Wright** : dans le **sérum 1/320** ; dans le LCR 1/160

→ durée totale de l'antibiothérapie : 6 mois

➤ **aout** 2016 : **asymptomatique**

EVOLUTION - PRONOSTIC

Tableau 3. Données évolutives de la neurobrucellose (%)

	Erdem H et al Turquie (n=215)	Guven T et al. Turquie (n=48)	Haji-Abdolbagi M et al Iran (n=31)	F Smaoui et al. Tunisie (n=15)	I Oueslati et al. Tunisie (n=13)	Total (N=322)
Guérison (n, %)	172 (80)	44 (92)	30 (97)	11 (73)	11 (85)	268 (83)
Séquelles (n, %)	41 (19)	3 (6)	0	3 (20)	2 (15)	49 (15)
dysarthrie	10	-		-	-	
surdité	10	4		-	15	
incontinence urinaire	4	-		-	-	
troubles visuels	3	-		-	-	
troubles de la mémoire	3	-		-	-	
paralysie faciale	-	2		-	-	
non pr�cis�es	-	-		20	-	
Décès (n,%)	2 (1)	1 (2)	1 (3)	1 (7)	0	5 (2)
causes						
atteinte cardiaque et neuro.	- 1	2 -	- -	- 7		
non pr�cis�e						

Suivi sérologique

- Étude rétrospective , Arabie Saoudite
- 116 patients atteints de brucellose aigue, guéris cliniquement, sans rechute



A 2 ans de suivi: 71,4% avaient un titre d'Ac $\geq 1/320$

CONCLUSION

❖ Neurobrucellose : méningite lymphocytaire d'évolution prolongée avec atteinte des paires crâniennes / exposition professionnelle

➤ meilleur traitement :

- doxycycline + rifampicine + ceftriaxone x 1 mois

puis doxycycline + rifampicine + cotrimoxazole x 3-5 mois

- total : 4 - 6 mois

➤ corticothérapie : indications ? atteinte oculaire ? Non codifiée

➤ évolution souvent favorable :

- mortalité \approx 2%

- séquelles \approx 15%

MERCI DE VOTRE ATTENTION