



Journal Homepage: -[www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)  
**INTERNATIONAL JOURNAL OF  
 ADVANCED RESEARCH (IJAR)**

Article DOI:10.21474/IJAR01/7592  
 DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/7592>



### RESEARCH ARTICLE

#### PARADOXICAL REACTION INDUCED BY ANTITUBERCULOUS DRUGS IN NON-HIV INFECTED PATIENT.

Mohamed Amine MNAILI, Amine Raggabi, Mohamed Ajamat, Youssouf Benmouh and Ahmed Bourazza.  
 Service de Neurologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 18 June 2018  
 Final Accepted: 20 July 2018  
 Published: August 2018

##### Keywords:-

Tuberculosis, Paradoxical reaction, antituberculous drugs.

#### Abstract

**Introduction:** Neuromeningeal tuberculosis of deleterious, paradoxical, progression despite appropriate antibiotic therapy is rare.  
**Observation:** An immunocompetent patient with tuberculous meningitis. The paradoxical evolution under well - conducted bacillary treatment associated with corticosteroid therapy was marked by the appearance of multiple cerebral abscesses in different topography.  
**Discussion:** During anti-tuberculosis therapy clinical worsening is rare, particularly when it occurs in an immunocompetent patient. This possibility should be systematically evoked in such cases. The explanation of this phenomenon is still unclear.

Copy Right, IJAR, 2018,. All rights reserved.

#### Introduction:-

L'évolution inhabituelle d'une tuberculose sous traitement spécifique et bien conduit chez de patients non infectés par le VIH a été rapportée pour la première fois par Chloremis et al. en 1955 [1]. Une réaction paradoxale (RP) aux antituberculeux se définit comme une aggravation de lésions cliniques ou radiologiques préexistantes ou l'apparition de nouvelles lésions au cours d'un traitement antituberculeux [2]. Chez les personnes infectées par le VIH, on parle d'un syndrome de reconstitution immunitaire (SRI). Dans le cadre d'infections à Mycobacterium tuberculosis, deux phénomènes ont été décrits :

- l'apparition d'une tuberculose durant les trois premiers mois qui suivent l'introduction des antirétroviraux (ARV) ;
- la survenue d'une RP lors de l'introduction des ARV d'une tuberculose initialement améliorée sous traitement antituberculeux [3].

Nous rapportons l'observation d'une patiente immunocompétente ayant présenté une méningite tuberculeuse. L'évolution paradoxale sous traitement anti bacillaire bien conduit associé à une corticothérapie était marqué par l'apparition de multiples abcès cérébraux de topographie différente.

#### Observation:-

Une patiente de 32 ans, ayant comme antécédent une hypertension artérielle sous monothérapie à base d'amlopidine 5 mg 1cp/jr, a été hospitalisé pour un syndrome méningé fébrile évoluant depuis une semaine dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie et anorexie. Ces signes généraux contrastaient avec un examen clinique qui était pauvre. Le scanner cérébrale réalisé aux urgences est revenu normale. L'analyse du liquide céphalorachidien a révélé une méningite lymphocytaire avec une glycorachie et une proteinorachie normales. Une antibiothérapie à base de céphalosporine 3eme génération ; ampicilline et aciclovir à des doses méningées était

**Corresponding Author:- Mohamed Amine Mnaili.**

Address:- Service de Neurologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc.

instaurée. Devant la persistance de la fièvre et des céphalées et l'apparition d'un syndrome confusionnel à J5 d'antibiothérapie ; une IRM cérébrale a été réalisée ayant montré une Hydrocéphalie quadri ventriculaire sans collection intra ou péri cérébrale ou anomalie de signal temporelle. Une deuxième PL avait montré une ascension de la cellulairité avec une hyperproteïnorrhachie à 2,11g/l et une hypoglycorachie à 0,3g/l. Devant ces nouvelles données, le diagnostic de méningo-encéphalite tuberculeuse était discuté et un traitement antituberculeux d'épreuve a été instauré associé à une corticothérapie par voie systémique. La radiographie pulmonaire et l'intradermo réaction à la tuberculine ainsi que la culture du BK dans le LCR sont revenus négatifs. Le statut immunitaire de la patiente était vérifié : sérologie HIV négative, pas de diabète et pas de corticothérapie prolongée. L'évolution était marquée par la nette amélioration clinique de la patiente. Une corticothérapie par voie orale était maintenue à la dose de 60 mg/kg/jr.

Deux mois plus tard, la patiente accusait une baisse de l'acuité visuelle avec un flou visuel bilatérale L'examen ophtalmologique avec un fond d'œil étaient normaux. Une éventuelle toxicité des anti bacillaires (particulièrement l'Ethambutol) était discuté. Devant l'aggravation de la symptomatologie et l'apparition d'un syndrome pyramidal à droite, une IRM cérébrale était réalisée montrant de multiples lésions en hypo signal T1 ; évocatrices d'abcès et de micro abcès de topographie différente : une lésion basi frontal gauche entourée de multiples petites lésions de même signal, de siège pré-clinoidien, réalisant un aspect en « grappe de raisin », une lésion pariétale gauche et temporelle droite et de multiples lésions temporales gauches. Toutes ces lésions se rehaussaient en périphérie après injection de gadolinium. On notait aussi la présence de micro abcès le long des 2 artères sylviennes de manière bilatérale. Par ailleurs, Il existait sur les séquences FLAIR des plages en hyper signal en rapport avec l'œdème péri lésionnel. Le diagnostic d'abcès tuberculeux diffus d'évolution paradoxale sous traitement anti tuberculeux a été retenu.

### **Discussion:-**

La tuberculose du système nerveux central est une cause majeure de morbidité et de mortalité dans les pays en voie de développement, ou elle représente 10 à 30% des lésions expansives intracrâniennes [4].

La RP est rencontrée chez 6 à 30 % des patients traités par antituberculeux pour toutes formes de tuberculose confondues. Les tuberculoses extrapulmonaires sont responsables d'environ 80 % des cas de RP [5]. Elles sont dominées par la méningite et la miliaire [8]. La RP concerne dans la majorité des cas le système nerveux central, les plèvres et les poumons [2]. Les manifestations cliniques peuvent être soit une aggravation de la symptomatologie préexistante (74,6 % des cas), soit l'apparition de nouveaux signes cliniques (25,4 % des cas) [2].

Le délai d'apparition de RP était de deux mois pour notre patiente. Certains auteurs le fixent en moyenne à quatre semaines [6]. Cheng et al. retiennent un délai de deux semaines [5]. La lenteur de l'action des antituberculeux pourrait expliquer cette latence. Le temps d'apparition d'autres lésions ou l'aggravation de la symptomatologie préexistante peut correspondre au délai nécessaire à l'action des antituberculeux [7].

La pathogénie des RP n'est pas complètement élucidée. Au début, l'aggravation de la symptomatologie ou l'apparition des nouvelles lésions sous traitement antituberculeux ont été attribuées à la mauvaise diffusion des molécules ; mais les antituberculeux de première ligne (isoniazide et pyrazinamide) diffusent bien à travers la barrière hémato-méningée [8]. Puis, l'hypothèse d'une reconstitution de la réponse immunitaire spécifique a été proposée. L'immunité est altérée initialement par la tuberculose elle-même à cause de son effet immunosuppresseur. Dans un second temps, celle-ci se corrige progressivement sous traitement antituberculeux. Elle constitue le principal élément commun de la pathogénie de la RP et du SRI au cours de l'infection par le VIH. L'infection par le VIH entraîne une suppression de l'immunité cellulaire dépendante des LT Th1. L'introduction des ARV permet d'avoir une restauration de cette immunité à l'origine du SRI. Trois facteurs de risque de survenue du SRI au cours de la co-infection tuberculose et VIH ont été identifiés : l'immunodépression initiale profonde ( $LT4 < 50/mm^3$ ), la dissémination initiale de la maladie et le début précoce des ARV après le début du traitement antituberculeux [8]. Chez les patients non infectés par le VIH, les effets immunosuppresseurs de *M. tuberculosis* au cours de la tuberculose maladie ont été constatés à plusieurs niveaux : apoptose, dysfonctionnement des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), lymphopénie T et diminution de la production de l'INF gamma par les lymphocytes T [9].

L'abcès cérébrale est rare au cours de la tuberculose du SNC et ne se voit que dans 4 à 8% des patients immunocompétents. Il se présente presque toujours comme une lésion solitaire de grande taille et paraît en hypo signal T1 et hyper signal intense T2. Il se rehausse en périphérie par le produit de contraste délimitant une zone centrale nécrotique en hypo signal T1 et est entouré par un important œdème péri lésionnel. Ces lésions présentent

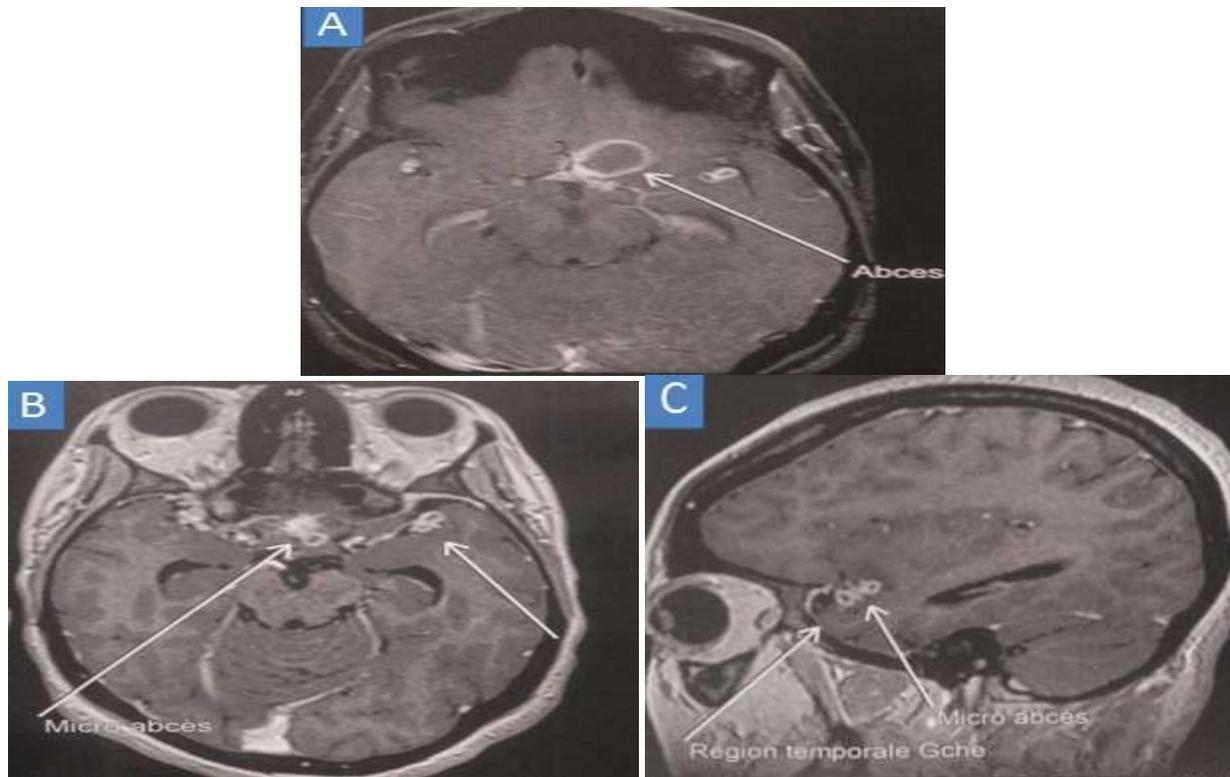
un rapport de transfert de magnétisation plus bas et ne contiennent pas d'acides aminés à la spectroscopie comparativement aux abcès à pyogènes [10].

Concernant ces RP, les données de la littérature montrent l'efficacité des corticoïdes par voie générale dans ces formes. Cependant il n'existe pas de consensus quant à la dose et la durée d'administration de cette corticothérapie. L'amélioration notée pourrait être liée à une action anti œdémateuse et/ou une action anti inflammatoire sur la vascularite cérébrale. La place de la chirurgie est limitée aux formes avec hydrocéphalie et signes d'hypertension intracrânienne. [11].

La prévalence des RP reste sous-estimée. Cela peut être expliqué par la rareté des études prospectives portant sur toutes les formes de RP secondaires à toutes les localisations de la tuberculose et la petite taille des séries rapportées. Une méta-analyse a rapporté 122 épisodes de RP entre 1966 et 2001 [2]. Cependant, la plupart des études porte sur des RP avec une localisation spécifique telle que cérébrale [2,14] ou ganglionnaire [2,15]. Cheng et al. ont rapporté dix cas de différentes localisations de RP secondaires à une tuberculose toutes formes confondues]. Les autres localisations de RP ont habituellement fait l'objet de cas cliniques ponctuels [12,13].

### Conclusion:-

Ces données rendent compte de la complexité de la prise en charge d'une tuberculose du SNC, notamment si un doute diagnostique subsiste en l'absence de preuve bactériologique car la conduite thérapeutique est parfois difficile compte tenu de la possibilité d'une RP. Chez les patients non infectés par le VIH, la RP sous traitement antituberculeux est plus volontiers rencontrée au cours des tuberculoses extra pulmonaires et est favorisée par l'existence d'une lymphopénie. Il importe de rechercher systématiquement une localisation cérébrale ou rachidienne au cours des miliaires ou méningites car elle peut être asymptomatique. La présence d'une localisation neurologique de RP modifie la durée du traitement antituberculeux. Le changement de molécules antituberculeuses n'est pas nécessaire au cours d'une RP. Il n'y a pas de consensus sur l'utilisation de la corticothérapie mais des bénéfices peuvent être observés au cours des tuberculomes et péricardites. Une surveillance clinique et neuro radiologique des patients traités est indispensable car des complications peuvent apparaître sous traitement.



Figures A, B et C :-IRM cérébrale en coupe axiale et sagittale montrant de multiples abcès cérébraux

**References:-**

1. Choremis CB, Padiatellis C, Zou Mbou Lakis D, Yannakos D. Transitory exacerbation of fever and roentgenographic findings during treatment of tuberculosis in children. *Am Rev Tuberc* 1955;72:527–36.
2. Cheng VCC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803–9.
3. Méan M, Pavese P, Blanc M, Leclercq P, Brion JP, Stahl JP. Reconstitution immunitaire et infections à mycobactéries sous traitement antirétroviral. *Presse Med* 2005;34:1511–4.
4. Chambers ST, Hendrickse WA, Record C, Rudge P, Smith H. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet* 1984;2: 181-3.
5. Cheng VCC, Yam WC, Woo PCY, Lau SKP, Hung IFN, Wong SPY, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:597–602.
6. Narita M, Ashkin D, Hollender E, Pitchenik A. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with aids. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:157–61.
7. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DA, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in hiv-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:1368–71.
8. Breton G. Syndromes de reconstitution immune aspects cliniques, diagnostiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 2007;37:S2–5.
9. Maes HH, Causse JE, Maes JF. Mycobacterial infections: are the observed enigmas and paradoxes explained by immunosuppression and immunodeficiency? *Medical Hypotheses* 1996;46:163–71.
10. Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4: 769-87
11. Rao GP, Nadh BR, Hemaratnan A, Srinivas TV, Reddy PK. Paradoxical progression of tuberculous lesions during chemotherapy of central nervous system tuberculosis. *J Neurosurg* 1995; 83: 359-62
12. Yang CH, Lin YT. Immune reconstitution associated hypercalcemia. *Am J Emerg Med* 2009;27:e629.
13. Ohkouchi M, Inase N, Yasui M, Miura H. Case of pubic tuberculous osteomyelitis and pericarditis during antituberculosis chemotherapy. *Kekkaku* 2004;79:531–5.
14. Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Q J Med* 1987;63:449–60.
15. Cho OH, Park KH, Kim T, Song EH, Jang EY, Lee EJ, et al. Paradoxical responses in non-HIV-infected patients with peripheral lymph node tuberculosis. *J Infect* 2009;59:56–61.