

## Case report

### Une spondylodiscite tuberculeuse chez une transplantée rénale compliquée d'une mycosesystémique

**Samira Bekaoui<sup>1</sup>, Intissar Haddiya<sup>1</sup>, Siham El Housni<sup>1</sup>, Ryme ElHarraqui<sup>1</sup>, Hakima Rhou<sup>1</sup>, Loubna Benamar<sup>1</sup>, Fatima Eziatouni<sup>1</sup>, Naima Ouzeddoun<sup>1</sup>, Rabia Bayahia<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Service de néphrologie-dialyse-transplantation rénale, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

<sup>8</sup>Corresponding author: Samira Bekaoui, Service de néphrologie-dialyse-transplantation rénale, CHU Ibn Sina, Rabat, Maroc

Key words: Transplantation rénale, spondylodiscite tuberculeuse, mycose systémique, Fluconazole

Received: 24/05/2013 - Accepted: 13/08/2014 - Published: 09/09/2014

#### Abstract

En transplantation, les complications infectieuses sont fréquentes et de diagnostic souvent délicat. Elles peuvent coexister chez le transplanté rénal rendant leur diagnostic encore plus difficile. Le but de ce cas clinique est de discuter les difficultés diagnostiques et de surveillance de deux types de pathologies assez fréquentes chez le transplanté rénal, qui sont la tuberculose et la mycose, à travers l'observation clinique d'une patiente de 24 ans transplantée rénale qui présente une spondylodiscite tuberculeuse et qui développe secondairement une septicémie à *Candida non albicans* à point de départ urinaire dont le seul point d'appel est la fièvre post opératoire.

**Pan African Medical Journal. 2014; 19:22 doi:10.11604/pamj.2014.19.22.2878**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/19/22/full/>

© Samira Bekaoui et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Introduction

---

La fréquence de la tuberculose chez le transplanté rénal est 20 à 70% plus élevée par rapport à la population générale [1]. Elle se caractérise par la prédominance des formes extrapulmonaires et disséminées [2,3]. La tuberculose vertébrale est une localisation inhabituelle chez le transplanté rénal. Les infections mycosiques invasives constituent une cause importante de morbi-mortalité chez la population transplantée. Nous rapportons l'observation d'une patiente transplantée rénale qui a présenté une spondylodiscite tuberculeuse ayant été compliquée d'une septicémie à candida non albicans à point de départ urinaire.

## Patient et observation

---

Il s'agit d'une jeune patiente de 24 ans, transplantée en 2004 par un rein de donneur vivant apparenté. La fonction du greffon était normale avec une clairance de la créatinine à 114ml/min/(MDRD). Le traitement immunosuppresseur comprenait la Prédnisonne (5mg/j), la Ciclosporine (50mg x 2/j, la ciclosporinémie résiduelle: 60 - 80ng/ml) et le Mycophenolatémofétil (500mg x 3/j).

Le début de la symptomatologie remonte à mars 2011 par des sciatalgies gauches. L'examen clinique a trouvé une patiente consciente, en bon état général, normotendue et apyrétique. La palpation des apophyses épineuses L4 et L5 était douloureuse. Le bilan biologique a montré une protéine C réactive (CRP) à 30 mg/l sans hyperleucocytose à la numération formule sanguine. L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) et le QuantiFERON-TB étaient négatifs. Par ailleurs, la fonction du greffon était conservée. La radiographie de la colonne lombaire était normale, l'imagerie par résonance magnétique a mis en évidence une spondylodiscite infectieuse au niveau L4-L5 et un abcès des parties molles paravertébrales antérieures à hauteur de L4-L5 (**Figure 1**). La patiente a bénéficié d'une laminectomie L4-L5. Elle a été mise sous Ciprofloxacine et Métronidazole. Trois jours plus tard, la patiente a présenté une fièvre à 39-40°C, malgré le traitement antibiotique. L'examen bactériologique de l'abcès paravertébral et la biopsie osseuse ont secondairement posé le diagnostic d'une spondylodiscite tuberculeuse. Le traitement antibactérien était instauré, basé sur une quadrithérapie associant l'Isoniazide (5mg/Kg/j, 225mg/j), la Rifampicine (10mg/Kg/j, 450mg/j), l'Ethambutol (18.3mg/Kg/j, 825mg/j) et le Pyrazinamide

(26.6mg/Kg/j, 1200mg/j). La durée prévue du traitement était de 12 mois.

L'évolution était marquée par la persistance de la fièvre malgré l'instauration d'un traitement antituberculeux avec altération de l'état général en l'absence de stigmates d'infection patente. Au bilan biologique, la CRP était positive à 60mg/l puis progressivement à 150mg/l sans hyperleucocytose. La procalcitonine était positive à 10ng/l. Les prélèvements bactériologiques (l'étude cyto-bactériologique des urines, la ponction lombaire, les hémocultures sur milieux aérobie et anaérobie, la copro-parasitologie des selles) étaient négatifs. La radiographie des poumons et l'échographie abdomino-pelvienne étaient normales, le scanner thoraco-abdomino-pelvien a objectivé des images alvéolo-interstitielles diffuses non spécifiques.

Par ailleurs, la protéinurie était négative, la fonction du greffon était normale et la ciclosporinémie résiduelle était à 80ng/ml. Devant l'apparition de la fièvre sous Ciprofloxacine et Métronidazole et sa persistance jusqu'au 10<sup>ème</sup> jour du traitement antibactérien, une infection mycosique a été évoquée. L'étude mycologique des urines a isolé un candida non albicans. L'identification de l'espèce de candida et le fungigramme n'ont pas pu être réalisés. La patiente a été mise sous Fluconazole : 800mg/j. L'hémoculture sur milieu de Sabouraud a secondairement mis en évidence le même germe. Le diagnostic d'une septicémie à candida non albicans à point de départ urinaire a été retenu. L'apyrexie a été obtenue 48 heures après le début du traitement antimycosique qui a été maintenu pendant 4 semaines. L'évolution a été marquée par l'amélioration clinique et biologique. La surveillance était complexe, elle portait sur quatre paramètres : 1) Le dosage sérique quotidien du taux de la ciclosporinémie résiduelle. Sachant qu'elle a été abaissée par l'usage de la Rifampicine à un taux de 40ng/ml. Par conséquent, nous avons dû augmenter la dose de la Cyclosporine à 125mg x 2/j. Par la suite, l'introduction du Fluconazole a augmenté le taux de la ciclosporinémie résiduelle à 200ng/ml ayant nécessité le retour à la dose habituelle de la ciclosporine, soit 50mg x 2/j, qui par la suite a été ajusté après l'arrêt du Fluconazole. 2) La surveillance de la fonction du greffon qui était hebdomadaire pendant les deux premiers mois, puis mensuelle. Elle restait normale tout au long du traitement antituberculeux. 3) Le dosage sérique des antituberculeux (sauf l'Ethambutol) ayant été effectué au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine du traitement anti tuberculeux et qui a montré des taux sériques dans la fourchette cible. Ce dosage a été répété après l'introduction du Fluconazole, le taux sérique de la Rifampicine s'est

abaissé à 4mg/l (cibles : 8-12mg/l), la dose a été augmentée de 150mg/j. 4) La surveillance du bilan hépatique qui était hebdomadaire pendant les 2 premiers mois, puis bimensuelle. Elle a montré une cytolysé hépatique au 4<sup>ème</sup> mois qui a été respectée. L'examen ophtalmologique n'a pas révélé de signes retentissement de l'Ethambutol (névrite optique rétrobulbaire).

## Discussion

---

Nous rapportons l'observation d'une patiente transplantée rénale qui a présenté une spondylodiscite tuberculeuse ayant été compliquée d'une septicémie à *Candida non albicans* à point de départ urinaire.

Le patient transplanté rénal a un risque accru d'infection par les mycobactéries à cause du traitement immunosuppresseur qui altère la fonction de cytotoxicité des lymphocytes T, principal effecteur immunitaire contre ce type de germes [3]. La prévalence de la tuberculose chez le transplanté varie de 0.3 à 15% reflétant ainsi la variation de la l'incidence de la tuberculose chez la population générale dans chaque région [3-4]. Dans les pays d'endémie tuberculeuse, comme le Maroc, la fréquence de la tuberculose chez le transplanté rénal est 20 à 70% plus élevée par rapport à la population générale [1]. Quatre vingt quinze pour cent des cas surviennent pendant la 1<sup>ère</sup> année suivant la greffe [5], la période ou l'immunosuppression et la corticothérapie sont maximales. IL peut s'agir d'une primo-infection ou d'une transmission par le greffon mais le plus souvent d'une réactivation à partir d'un foyer latent [6], favorisée par le traitement immunosuppresseur. Contrairement à la population générale, 30 à 50% des cas, sont des formes extrapulmonaires ou disséminées [2,3]. Notre patiente a présenté une spondylodiscite tuberculeuse qui est une localisation inhabituelle chez le transplanté rénal ayant survécu 8 ans après la greffe rénale. Il s'agit très probablement d'une réactivation à partir d'un foyer latent étant la localisation osseuse de l'infection tuberculeuse.

Le diagnostic peut être difficile à cause des signes cliniques qui sont atténués et atypiques. Ils peuvent se résumer à un amaigrissement, une asthénie et/ou une fébricule. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et les tests basés sur la production de l'IFN –  $\gamma$  peuvent être négatifs à cause de l'état de l'immunosuppression [3]. Le diagnostic n'est apporté parfois que par un examen invasif tel un tubage gastrique, un lavage bronchiolo-alvéolaire ou une biopsie.

Notre cas clinique illustre ceci. La surveillance est délicate et complexe, elle porte sur l'efficacité et la toxicité des antituberculeux ainsi que sur leurs interactions médicamenteuses avec les immunosuppresseurs en particulier de la Rifampicine qui est un puissant inducteur enzymatique, elle interagit avec le cytochrome P450 et diminue la demie vie de nombreux médicaments à l'origine de la baisse de leur efficacité dont les inhibiteurs de la Calcineurine [7]. Le risque étant le rejet du greffon rénal. Chez notre patiente la dose de la Ciclosporine a été doublée. La Rifampicine diminue également l'aire sous la courbe du Mycophenolatémofétil et l'efficacité des corticoïdes [7]. L'association Rifampicine-antifongiques azolés diminue la biodisponibilité des deux médicaments et réduit leur efficacité [7]. La tuberculose du transplanté est grevée d'une lourde mortalité (20- 30%) et peut être à l'origine d'une perte du greffon [8]. L'évolution était bonne chez notre patiente. L'IDR à la tuberculine doit être réalisée chez tout candidat à la transplantation d'organe pour dépister une tuberculose latente, elle doit être refaite 15 jours plus tard si elle est négative [8]. Elle est considérée positive si l'induration est  $\leq$  5mm [4]. Le test de libération de l'interféron gamma peut être utile dans le dépistage de la tuberculose latente en cas de négativité de l'IDR à la tuberculine, cependant son rôle n'est pas établi chez la population des dialysés [4]. Les recommandations de EBPG et la société américaine de transplantation recommandent de traiter la tuberculose latente par de la rifampicine pendant 9 mois [9].

Le deuxième point soulevé par notre observation est l'infection fongique. Les mycoses invasives représentent une cause importante de morbi-mortalité chez le transplanté [10]. Le *Candida* spp et l'*Aspergillus* spp sont responsables de plus de 80% des cas de mycoses invasives chez le transplanté [11]. Leur diagnostic est difficile, elle devrait être évoquée devant toute fièvre isolée résistante à une antibiothérapie à large spectre. Notre patiente a présenté une mycose systémique à *Candida non albicans* à point de départ urinaire favorisée probablement par la sonde vésicale qui aurait entraîné une dissémination sanguine du *Candida*. L'administration du Fluconazole chez notre patiente a compliqué la surveillance à cause de ses interactions médicamenteuses avec la Ciclosporine d'une part et avec la Rifampicine d'autre part. Le Fluconazole augmente la biodisponibilité de la Ciclosporine pouvant exposer le patient au risque de toxicité rénale. Fluconazole et Rifampicine l'un diminue l'efficacité de l'autre [8].

## Conclusion

---

En transplantation, les complications infectieuses sont fréquentes et de diagnostic souvent difficile à cause de leur présentation atypique. Elles peuvent coexister chez le transplanté rénal rendant le diagnostic encore plus difficile et le pronostic plus sombre. La tuberculose doit être évoquée devant tout signe atypique notamment dans une zone d'endémie. Toute fièvre isolée rebelle à une antibiothérapie à large spectre devrait faire rechercher une infection mycosique.

## Conflits d'intérêts

---

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## Contributions des auteurs

---

Tous les auteurs ont contribué à la prise en charge de la patiente et à la rédaction du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## Figures

---

**Figure 1:** IRM mettant en évidence une spondylodiscite infectieuse au niveau L4-L5 et un abcès des parties molles paravertébrales antérieures à hauteur de L4-L5

## Références

---

1. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. *Transplantation*. 2010 Oct 15; 90(7):695-704. **PubMed | Google Scholar**
2. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS et al. Tuberculosis. *Lancet*. 2003; 362: 887-899. **PubMed | Google Scholar**
3. Canet E, Dantal J, Blanco G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. *NDT*. 2011; 26(11):3373-3378. **PubMed | Google Scholar**
4. Subramanian A. MD Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients. oct 4, 2010. **Google Scholar**
5. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(12):1657. **PubMed | Google Scholar**
6. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(4):581. **PubMed | Google Scholar**
7. Perriot J, Chambonnet É, Eschalié A. Les effets indésirables des antituberculeux; prise en charge. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2011; 28(4): 5542-5551. **PubMed | Google Scholar**
8. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(9): 1276-1284. **PubMed | Google Scholar**
9. Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 (Suppl 4):S57-S62. **PubMed | Google Scholar**
10. Bodro M, Sabé N, Gomila A, Ayats J, Baliellas C, Roca J, Melilli E, Carratalà J. Risk factors, clinical characteristics, and outcomes of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2012;44(9):2682-2685. **PubMed | Google Scholar**
11. Dictar MO, Maiolo E, Alexander B, Jacob N, Verón MT. Mycoses in the transplanted patient. *Med Mycol*. 2000;38(1):251-258. **PubMed | Google Scholar**



**Figure 1:** IRM mettant en évidence une spondylodiscite infectieuse au niveau L4-L5 et un abcès des parties molles paravertébrales antérieures à hauteur de L4-L5