

Une méningo-encéphalite récurrente

Annick Rousselot^a, Marc Reichhart^b

Hôpital de la Riviera, Vevey

^a Médecin

^b Neurologue, médecin associé

Summary

Drug-induced aseptic meningitis is an uncommon adverse event reaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. It may be difficult to differentiate from bacterial meningitis, thus empirical antibiotic therapy must be administered until complete microbiologic tests are performed. We report a patient with recurrent ibuprofen-induced aseptic meningo-encephalitis.

Présentation du cas

Il s'agit d'un patient de 88 ans en bonne santé habituelle, avec antécédent d'hypotension orthostatique et une PSA augmentée en cours d'investigation. Il est hospitalisé pour un état confusionnel, des troubles de la marche et de la parole suivant une extraction dentaire. Cliniquement, il présente un syndrome méningé, un syndrome frontal avec persévération motrice et verbale, un grasping et des réflexes archaïques, ainsi que des signes extrapyramidaux et des myoclonies. Le reste du status est dans la norme. La ponction lombaire confirme une méningite avec une pléiocytose (51 leucocytes/mm³, 100% lymphocytes), une hyperprotéinorachie (1,7 g/l) et une glycorachie normale (3,4 mmol/l). Le patient est mis au bénéfice d'un traitement empirique antibactérien et antiviral. Les recherches microbiologiques sont restées négatives (PCR pour HSV₁, HSV₂, VZV, entérovirus, maladie de Lyme, syphilis et encéphalite à tique). Un électroencéphalogramme démontre un tracé anormal par la présence de complexes triphasiques pseudo-périodiques, suggérant une maladie à prions. Une IRM cérébrale exclut une origine ischémique avec des séquences de diffusion normales. Plus précisément, ces séquences IRM n'objectivent pas d'hyperintensités corticales ou des noyaux gris centraux, comme décrits dans la forme sporadique de la maladie de Creutzfeldt-Jacob [1]. Finalement, la recherche de la protéine 14.3.3 reviendra négative dans le LCR.

Le patient présente une évolution clinique très rapidement favorable qui permet d'arrêter le traitement antibiotique et d'exclure définitivement une maladie à prions. Une probable méningo-encéphalite virale est le diagnostic retenu.


Trois mois plus tard, il présente à nouveau une somnolence évoluant vers un état confusionnel et des troubles de la marche, ceci dans les suites immédiates d'une nouvelle intervention dentaire. Cliniquement, on note un état fébrile à 38,2, des signes méningés et, à nouveau, un syndrome frontal ainsi que des signes extra-

pyramidaux de type parkinsoniens prédominant aux membres inférieurs. La ponction lombaire démontre une pléiocytose (65 leucocytes/mm³, 77% monocytes, 16% lymphocytes), une hyperprotéinorachie (1,2 g/l) et un glucose dans la norme (2,9 mmol/l). Les PCR et cultures ne mettent pas en évidence d'éléments infectieux. Un nouvel électroencéphalogramme sera cette fois dans les limites de la norme.

On remarque que les deux épisodes ont eu lieu environ 24 heures après une intervention dentaire qui a motivé à chaque fois l'administration d'ibuprofène à but analgésique. Face à une histoire clinique typique avec récurrence et par exclusion d'autres diagnostics étiologiques, nous concluons à une méningo-encéphalite aseptique induite par l'ibuprofène.

Commentaires

Les méningites aseptiques sont une complication rare du traitement par certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comme l'ibuprofène, le sulindac, le naproxène, le piroxicam et le diclofénac. D'autres classes médicamenteuses sont impliquées comme les antibiotiques (cotrimoxazole, triméthoprime, ciprofloxacine), la carbamazépine, l'azathioprine, les immunoglobulines intraveineuses, les chimiothérapies intrathécales (méthotrexate et aracytine), l'allopurinol, la sulfasalazine et les anticorps monoclonaux [2, 3]. L'ibuprofène est la cause la plus fréquente des méningites aseptiques d'origine médicamenteuse.

La clinique est souvent d'installation rapide et bruyante comme décrit dans ce cas et elle reste indissociable d'une méningite bactérienne. La symptomatologie est très variable (tab. 1 ). Chez ce patient, on remarquera tout particulièrement la présence constante de signes frontaux et d'un syndrome parkinsonien, jamais décrits auparavant. Lors du premier épisode, le tableau neurologique clinique et l'EEG étaient fortement suspects d'une maladie à prions, également non reportée. Dans la revue de la littérature de Rodriguez et al. [4], cinq cas sont cités avec déficits neurologiques focaux dont des hémiparésies, des crises tonico-cloniques ou une évolution menant même au coma pour quatre cas. Dans chacune des situations cliniques, le pronostic est excellent avec une récupération complète après arrêt du médicament impliqué. Aucun traitement n'a prouvé de bénéfices pour accélérer la rémission, toutefois les corticoïdes sont parfois utilisés dans les cas sévères.

Lors de l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR), on retrouve une hyperprotéinorachie et une cellularité

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Tableau 1. Manifestations cliniques décrites dans les méningites aseptiques induites par l'ibuprofène.

Symptômes et signes	%
Fièvre	69
Trouble de l'état de conscience	58
Céphalées	52
Raideur de nuque	46
Nausées et vomissements	42
Arthralgies/myalgies	17
Exanthème	14
Hypotension	13
Conjonctivite	11
Photophobie	11
Déficits neurologiques focaux	8
Douleurs abdominales	7
SIADH	1

Les méningites aseptiques d'origine médicamenteuse surviennent plus fréquemment chez les femmes (64%) dans une tranche d'âge très variable (21–74 ans). La littérature souligne un lien entre cette affection et une maladie auto-immune sous-jacente comme le lupus, les connectivites ou la polyarthrite rhumatoïde [5, 6]. Ce qui fait dire à certains auteurs qu'un bilan auto-immun de dépistage pourrait être utile chez ces patients. Mais remarquons que, dans notre situation, il s'agit d'un homme, très âgé et en bonne santé habituelle.

La pathogénèse de ces épisodes méningés reste encore inconnue. Plusieurs hypothèses ont été avancées comme des réactions d'hypersensibilité de type III ou IV. Une action directe pro-inflammatoire de la substance ou de ses métabolites est aussi évoquée, sans que cela n'ait pu être prouvé. Comme décrit dans ce cas, les récurrences sont fréquentes en cas de réintroduction de la molécule et amènent souvent au diagnostic. Le patient doit être informé et doit éviter toute nouvelle exposition aux molécules de même classe. Il pourrait même être prudent d'exclure tous les AINS pour lesquels des cas de méningites aseptiques ont été décrits, y compris le rofecoxib [5].

La méningite aseptique induite par l'ibuprofène est une pathologie rare et reste un diagnostic d'exclusion. Face aux effets cliniques majeurs qu'elle engendre et à la large prescription des AINS, il nous semble important que chaque praticien y soit sensibilisé.

Correspondance:

Dr Annick Rousselot
 Chef de clinique
 Médecine interne
 Hôpital de la Riviera
 Boulevard Paderewski
 CH-1800 Vevey
annickrousselot@gmail.com

Références

- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heineemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659–68.
- Jolles S, Sewell WA, Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. *Drug Safety*. 2000;22:215–26.
- Maignen F, Castot A, Falcy M, Efthymiou ML. Les méningites aseptiques d'origine médicamenteuse. *Thérapie*. 1992;47:399–402.
- Rodriguez SC, Olguin AM, Miralles CP, Viladrich PF. Characteristics of meningitis caused by Ibuprofen: report of 2 cases with recurrent episodes and review of the literature. *Medicine*. 2006;85:214–20.
- Faurie P, Pérard L, Hot A, Desmurs-Clavel H, Fassier T, Boibieux A, et al. Méningite aseptique récidivante due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens chez une patiente lupique. *Rev Med Interne*. 2010. doi: 10.1016/j.revmed.2009.08.021.
- Mikdashi J, Kennedy S, Krumholz A. Recurrent benign lymphocytic (Mollaret) meningitis in systemic lupus erythematosus. *Neurologist*. 2008;14:43–5.

Tableau 2. Composition du liquide céphalorachidien à la ponction lombaire.

	1 ^{er} épisode	2 ^e épisode	Normes
Aspect	Eau de roche	Eau de roche	Eau de roche
Erythrocytes	0/mm ³	4/mm ³	(<10/mm ³)
Leucocytes	51/mm ³	65/mm ³	(<3/mm ³)
Polynucléaires	0,00%	7,00%	
Lymphocytes	100,00%	16,00%	
Monocytes	1,00%	77,00%	
Glucose	3,4 mmol/l	2,9 mmol/l	(2,20–3,90 mmol/l)
Protéines	1700 mg/l	1200 mg/l	(150–450 mg/l)
Lactate	2 mmol/l	–	(1,10–2,40 mmol/l)

augmentée, souvent panachée. Chez notre patient, la cellularité du LCR varie beaucoup entre les deux épisodes avec une prédominance lymphocytaire en premier et une prédominance monocyttaire en second (tab. 2 ↩). La littérature décrit une cellularité à prédominance de neutrophiles dans 72% des cas, mais plusieurs variations sont possibles, avec même une prédominance d'éosinophiles dans 2% des cas. La glycorachie est fréquemment normale, un élément qui peut appuyer l'hypothèse d'une méningite d'origine non bactérienne. Rappelons que le diagnostic de méningite aseptique d'origine médicamenteuse repose sur l'exclusion de toute autre étiologie et nécessite un bilan complet, en particulier infectieux, à chaque épisode.