

SERIE D'IRM POUR DETERMINER L'EFFET DE LA DEXAMETHASONE DANS LA TUBERCULOSE NEUROMENINGEE : ETUDE OBSERVATIONNELLE.

SERIAL MRI TO DETERMINE THE EFFECT OF DEXAMETHASONE ON THE CEREBRAL PATHOLOGY OF TUBERCULOUS MENINGITIS: AN OBSERVATIONAL STUDY*

C. LOUSSAIEF, M. CHAKROUN

Service des Maladies Infectieuses, EPS Fattouma Bourguiba, 5019 Monastir

L'administration de la dexaméthasone (DXM) permet de réduire le taux de mortalité de la tuberculose neuroméningée. Cependant, le mécanisme d'action de ce produit demeure méconnue et son effet sur l'inflammation exsudative du liquide céphalorachidien (LCR), l'hydrocéphalie, l'infarctus et les tuberculomes est peu étudié. Dans la littérature récente, deux études se sont intéressées à ce sujet. Une étude prospective, contrôlée, portant sur 545 malades adultes hospitalisés pour une tuberculose neuroméningée avait noté que la DXM avait amélioré le taux de survie mais elle n'avait pas d'effet sur les séquelles sévères [Thwaites GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescent and adults. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1741-51]. Une autre étude portant sur 87 malades avait noté que la réduction de la mortalité de la tuberculose neuroméningée par la DXM n'était pas liée à l'atténuation des médiateurs de l'inflammation dans le LCR et à la suppression de la réponse cellulaire T périphérique à l'antigène mycobactérien [Simmons CP et al. The clinical benefit of adjunctive dexamethasone in tuberculous meningitis is not associated with measurable attenuation of peripheral or local immune responses. *J Immunol* 2005 ; 175 : 579-90]. Dans un article très récent paru dans la revue *Lancet Neurology*, Thwaites GE et al ont essayé à partir d'une étude comparative, randomisée et contrôlée, en double aveugle contre placebo, de déterminer l'effet de la DXM sur les données morphologiques de l'IRM cérébrale (rehaussement méningé, hydrocéphalie, infarctus, tuberculome) chez des malades adultes Vietnamiens, traités pour

une tuberculose neuroméningée et d'analyser l'association entre ces données morphologiques et les données cytochimiques et immunologiques du LCR ainsi que la corrélation avec l'évolution clinique (délai d'apyrexie, délai de résolution du coma, disparition des signes neurologiques, rechute). Une IRM cérébrale était pratiquée, dans les limites du possible, au moment du diagnostic (J0), à J60 et à J270 du début du traitement antituberculeux. L'interprétation de l'imagerie était pratiquée par deux neuroradiologues expérimentés. Les malades étaient répartis, au hasard, en deux groupes : 24 malades avaient reçu de la DXM le plutôt possible après l'instauration du traitement antituberculeux et 19 avaient reçu un placebo. Tous les malades avaient reçu un traitement antituberculeux standard pendant 9 mois. Les malades ayant un score de Glasgow inférieure à 15 avaient reçu de la DXM (0,4 mg/kg/j au cours de la première semaine, 0,3 mg/kg/j au cours de la deuxième semaine, 0,2 mg/kg/j au cours de la troisième semaine, 0,1 mg/kg/j au cours de la quatrième semaine), par voie parentérale, pendant 4 semaines relayée par de la DXM, 4 mg par voie orale, avec une réduction par palier de 1 mg/semaine. Les malades n'ayant pas de troubles de la conscience, ni de signes neurologiques de localisation avaient reçu de la DXM (0,2 mg/kg/j au cours de la première semaine, 0,1 mg/kg/j au cours de la deuxième semaine), par voie parentérale, puis relais par voie orale, à la dose de 4 mg/j, avec une réduction par palier de 1 mg/semaine. Une analyse cytochimique et immunologique du LCR était pratiquée à J0, J3, J7, J30, J60 et à J270 du

début de traitement antituberculeux. Les principaux critères de jugement étaient le décès ou le développement de séquelles graves, 9 mois après la randomisation. Les critères de jugement secondaires étaient l'apyrexie, la résolution du coma et la disparition des signes neurologiques. Quarante trois examens d'IRM cérébrale étaient analysés, 46 dans le groupe DXM et 37 dans le groupe placebo. Dix huit malades avaient un seul examen, 11 avaient deux examens et 14 avaient trois examens. A l'inclusion dans l'étude, une IRM cérébrale était pratiquée dans 22 cas. Un rehaussement méningé, une hydrocéphalie et des tuberculomes étaient notés, respectivement dans 80%, 70% et 50% des cas dans le groupe placebo et 83%, 83% et 75% des cas dans le groupe DXM. Cependant, l'infarctus était noté, seulement, dans 10% des cas dans le groupe placebo et 8% des cas dans le groupe DXM. L'hydrocéphalie était corrélée à un délai moyen de diagnostic plus long ($p = 0,005$) et les tuberculomes étaient corrélés à un poids corporel moyen plus élevé ($p = 0,006$). L'IRM cérébrale, pratiquée à J60 de traitement, avait notée des tuberculomes dans 74% des cas (64% à J0) et des infarctus dans 41% (9% à J0). La proportion d'hydrocéphalie et d'infarctus notée à J60 de traitement antituberculeux était plus faible, mais statistiquement non significative, dans le groupe DXM par rapport au groupe placebo : hydrocéphalie, 67% vs 77% ($p = 0,217$) ; infarctus, 27% vs 58% ($p = 0,13$). La DXM ne semble pas avoir d'impact sur le site, le degré ou la durée du rehaussement méningé et sur le site ou le nombre des tuberculomes. L'hydrocéphalie, notée à J60, était corrélée à une élévation de la concentration des protéines ($p=0,009$), de l'interféron gamma ($p = 0,002$), de l'interleukine 10 ($p = 0,006$) et l'interleukine 6 ($p = 0,004$) dans le LCR. Les tuberculomes étaient corrélés à un taux élevé d'éléments blancs, de polynucléaires neutrophiles ($p = 0,025$), de protéines ($p = 0,03$), de l'interleukine 6 ($p = 0,004$) et de l'interleukine 10 ($p = 0,042$) dans le LCR. L'infarctus était corrélé à une diminution de la glycolique ($p = 0,038$), une élévation de la concentration de protéines ($p = 0,004$), de l'interleukine 8 ($p = 0,026$) et de l'interleukine 10 ($p = 0,04$) dans le LCR.

Il n'y avait pas d'association significative entre le rehaussement méningé et les données cytochimiques et immunologiques du LCR. Les données morphologiques de L'IRM cérébrale au moment du diagnostic et à J60 n'étaient pas corrélées au taux de décès et des séquelles ($p = 0,05$). Les données morphologiques notées à l'inclusion n'avaient pas d'association significative avec les délais d'apyrexie et de la résolution du coma. Cependant, un délai d'apyrexie plus long était associé à des tuberculomes notés à l'IRM cérébrale pratiquée à J60 par rapport aux malades sans tuberculomes ($p = 0,018$). L'hydrocéphalie notée à l'IRM cérébrale pratiquée à J60 était associée à un délai de résolution du coma plus élevé ($p = 0,04$). Les données morphologiques de l'IRM cérébrales à J0 et J60 n'étaient pas corrélées aux rechutes de la maladie.

La conclusion de cette étude était que la DXM pourrait améliorer le pronostic des malades atteints de tuberculose neuroméningée par la réduction de l'hydrocéphalie et la prévention des infarctus. Les limites de cette étude étaient le nombre important d'examens d'IRM non pratiqués surtout chez les malades présentant un tableau clinique grave à l'admission. En conséquence, la comparaison des données morphologiques de l'IRM entre les deux groupes n'était pas basée sur le même nombre de malades à chaque date d'évaluation. Le nombre de malades dans le groupe placebo n'ayant pas complété l'étude à cause du décès était plus important par rapport au groupe DXM. En conséquence, l'effet de la DXM dans les principales complications (infarctus, hydrocéphalie) pourrait être surestimé.

Les résultats de cette étude ne permettent pas de confirmer de façon formelle le bénéfice de la DXM au cours des tuberculoses neuroméningées. Mais certains arguments plaident en faveur d'un effet de la DXM sur l'hydrocéphalie et l'infarctus cérébral.

* *Thwaites GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescent and adults. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1741-51].*