



La corticothérapie dans la méningite tuberculeuse

Steroids for treating tuberculous meningitis

الهرمونات الكظرية في التهاب السحايا السلي

T. Dendane, N. Madani, A. Zekraoui, K. Abidi, A. A. Zeggwagh, R. Abouqal

الملخص : يعتبر مرض التهاب السحايا السلي من الأمراض الشائعة والتي تصيب الجهاز العصبي المركزي في معظم البلدان السائدة في طريق النمو والتي يتوطن بها هذا المرض، الذي يمثل الحالة الأكثر خطورة للتعفنات الناتجة عن عصيات كوخ حيث أنها تتسبب في الوفاة أو تؤدي إلى تأثيرات عصبية خطيرة لدى أكثر من 50% من المرضى، رغم العلاج بمضادات داء السل. ولقد استعملت الهرمونات الكظرية كعلاج مساعد منذ عشرات السنين بغرض تحسين مآل هذا المرض، غير أن نتائجها ظلت متناقضة إلى أن ظهرت نتائج حديثة لفاعليتها فيما يخص التحسن الإيجابي لنسبة الوفيات أو المخلفات العصبية لدى الأحياء. وتعتبر هذه الدراسة توضيحا لعدد من الدراسات التي أنجزت في إطار إبراز فعالية الهرمونات الكظرية في علاج مرض التهاب السحايا السلي.

الكلمات الأساسية : التهاب السحايا السلي العلاج بالهرمونات الكظرية.

Résumé : La méningite tuberculeuse reste une forme commune des infections du système nerveux central dans plusieurs pays en voie de développement où la tuberculose est endémique. Elle constitue la forme la plus grave de l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis*. Elle est responsable de décès ou de séquelles neurologiques sévères dans plus de 50% des cas malgré le traitement antituberculeux.

Afin d'améliorer le pronostic de la méningite tuberculeuse, la corticothérapie a été utilisée comme traitement adjuvant depuis plusieurs décennies. Ses effets sont restés controversés jusqu'à récemment où il y a de plus en plus de preuves de son efficacité sur l'évolution de la maladie en terme de mortalité et de séquelles neurologiques chez les survivants. Cette mise au point est une synthèse des différentes études réalisées sur la corticothérapie dans la méningite tuberculeuse.

Mots clés : meningite tuberculeuse, corticothérapie.

Abstract : Tuberculous meningitis is a common form of central nervous system infections in many developing countries where tuberculosis is highly endemic. It constitutes the most grave form of mycobacterium tuberculosis infection. Despite anti-tuberculosis treatment, death or severe neurological disability occur in more than 50% of patients. To improve the prognosis of this disease, steroids were used as an adjuvant treatment for several decades. Its effect have remained controversial until recently there are more evidence of its effectiveness in terms of mortality and neurological sequelae among survivors. This paper is a synthesis of various studies on the effects of steroids in tuberculous meningitis.

Key Words : tuberculous meningitis - corticotherapy.

Tiré à part : T. Dendane : Service de médecine E. hôpital Ibn Sina CHU de Rabat, Maroc-

Introduction

La tuberculose demeure un problème majeur de santé publique dans le monde et principalement dans les pays en voie de développement. L'organisation mondiale de la santé estime l'incidence annuelle de la tuberculose à 8,8 millions de cas dans le monde avec 1,8 million de décès [1]. Les mouvements migratoires, l'utilisation de plus en plus fréquente de thérapeutiques immunosuppressives et l'infection par le Virus d'Immunodéficience Humaine (VIH) sont responsables de la recrudescence de la tuberculose dans les pays industrialisés.

La localisation neuroméningée de la maladie constitue 5 à 15% des tuberculoses extrapulmonaires et la méningite tuberculeuse constitue la forme la plus grave de l'infection par le *Mycobacterium tuberculosis* [2]. Elle est responsable de décès ou de séquelles neurologiques sévères dans plus de 50% des cas malgré le traitement antituberculeux [3].

Afin d'améliorer le pronostic de la méningite tuberculeuse, la corticothérapie a été utilisée comme traitement adjuvant depuis le début des années 1950 [4]. Ses effets sont restés controversés jusqu'à récemment où il y a de plus en plus de preuves de son efficacité sur l'évolution de la maladie.

Rationnel physiopathologique

Une grande partie des manifestations de la méningite tuberculeuse est plus liée à la réponse immuno-inflammatoire de l'hôte qu'à la virulence du bacille tuberculeux lui-même, et on considère que la gravité de la méningite tuberculeuse dépend de l'importance de cette réponse inflammatoire [5, 6]. Cette dernière est caractérisée au niveau du liquide céphalorachidien par une réaction lymphocytaire et des concentrations élevées de cytokines (Tumor Necrosis Factor, Interleukines, Prostaglandines, leucotriènes), et au niveau cérébral par une arachnoïdite de la base et par des vascularites responsables (i) d'hydrocéphalies compliquées d'hypertension intracrânienne, (ii) d'artérites compliquées d'infarctus cérébraux et (iii) de paralysies des nerfs crâniens [6,7].

Ainsi, la corticothérapie pourrait [8]:

- diminuer la réponse inflammatoire, notamment au niveau de l'espace sous arachnoïdien ;
- réduire l'œdème cérébral et de la moelle épinière observé fréquemment au cours de la méningite tuberculeuse et réduire la pression intracrânienne ;
- réduire l'inflammation vasculaire réduisant ainsi les lésions du tissu cérébral sous jacent.

En revanche, la corticothérapie peut aggraver l'évolution des patients atteints de méningite tuberculeuse par :

- la suppression de la réponse immunitaire vis-à-vis des mycobactéries ;
- la réduction de l'inflammation méningée avec diminution de la diffusion des médicaments antituberculeux ;
- la survenue d'effets secondaires tels les hémorragies digestives, les troubles électrolytiques, l'hyperglycémie, les infections nosocomiales et les psychoses.

Sur la base de ces données, plusieurs études cliniques ont été menées pour évaluer les effets de la corticothérapie dans la méningite tuberculeuse.

Etudes cliniques

La corticothérapie comme traitement adjuvant de la méningite tuberculeuse a été évaluée depuis plusieurs décennies [4,9-12]. Plusieurs études avaient retrouvées une réduction de la mortalité, de l'incidence des séquelles neurologiques chez les survivants ou une réduction des deux. Cependant, il a été difficile de tirer des conclusions en raison des biais méthodologiques de ces études et d'un nombre faible de patients inclus [13]. Des études cliniques plus récentes étaient contradictoires. Alors que certaines avaient montré une baisse de la mortalité [7,14], d'autres avaient conclu à l'absence d'effets bénéfiques de la corticothérapie [15,16]. Le tableau I représente les caractéristiques des principaux essais cliniques réalisés avant l'année 2000.

Une méta-analyse des essais cliniques réalisés avant 2000 [8] et incluant 595 patients enfants et adultes avait conclu à l'amélioration de la survie sur l'ensemble des études [risque relatif (RR) = 0,79 ; intervalle de confiance à

Tableau I. Principaux essais cliniques réalisés avant 2000.

Auteurs	Méthodologie	Patients inclus	Interventions
O'Toole 1969 [11]	Randomisation en double aveugle Randomisation non claire	23 patients randomisés tous âges confondus Critères diagnostiques non précisés	Antituberculeux et DXM* vs Antituberculeux
Girgis 1991 [14]	Randomisation non claire	280 patients randomisés tous âges confondus Diagnostic : clinique, données du LCR*	Antituberculeux et DXM* vs Antituberculeux
Kumarvelu 1994 [17]	Randomisation non claire	47 patients randomisés âgés de plus de 12 ans Diagnostic : clinique, données du LCR*, TDM*, TEN*	Antituberculeux et DXM* vs Antituberculeux
Chotmongkol 1996 [15]	Randomisation non claire	59 patients randomisés âgés de plus de 15 ans Diagnostic : clinique, données du LCR*	Antituberculeux et prednisolone vs Antituberculeux
Schoeman 1997 [7]	Randomisation non claire	141 enfants randomisés Diagnostic : clinique, données du LCR*, TDM*, TEN*	Antituberculeux et prednisolone vs Antituberculeux
Lardizabal 1998 [16]	Randomisation non claire	58 patients randomisés âgés de moins de 18 ans Diagnostic : clinique, données du LCR*, TDM*, TEN*	Antituberculeux et DXM* vs Antituberculeux

* DXM : Dexaméthasone ; LCR : Liquide céphalorachidien ; TDM : Tomodensitométrie ; TEN : Tuberculose extraneurologique.

95% (IC) : 0,65 à 0,97], bien que le résultat n'ait pas été statistiquement significatif dans le sous-groupe des études menées chez l'adulte (tableau II). La stratification selon la sévérité de la méningite tuberculeuse n'avait pas montré

Tableau II. Résultats de la méta-analyse : corticothérapie et mortalité dans les méningites tuberculeuses selon l'âge [8]

Essais cliniques	Corticothérapie n/N	Contrôle n/N	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
02 incluant des enfants ou une majorité d'enfants				
Girgis 1991 [14]	72/145	79/135		0,85 [0,68 – 1,05]
Schoeman 1997 [7]	4/67	13/67		0,31 [0,11 – 0,90]
Total décès	76/212	92/202		0,77 [0,62 – 0,96]
03 incluant des adultes				
Chotmongkol 1996 [15]	5/29	2/30		2,59 [0,54 – 12,29]
Kumarvelu 1994 [17]	5/20	7/21		0,75 [0,28 – 1,98]
Lardizabal 1998 [16]	4/29	6/29		0,67 [0,21 – 2,12]
Total décès	14/78	15/80		0,96 [0,50 – 1,84]

RR: Risque relatif; IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

d'effet de la corticothérapie sur la mortalité pour les stades I et II de la classification modifiée du British Medical Research Council [3], et améliorait la survie pour le stade III (tableau III). Par ailleurs, la corticothérapie diminuait l'incidence de la survenue du décès ou de séquelles neuro-

Tableau III. Résultats de la méta-analyse : corticothérapie et mortalité dans les méningites tuberculeuses selon la sévérité [8]

Essais cliniques	Corticothérapie n/N	Contrôle n/N	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Stade I ou stade II				
Chotmongkol 1996 [15]	1/23	0/26		3,38 [0,14 – 79,00]
Girgis 1991 [14]	10/48	20/50		0,52 [0,27 – 1,00]
Kumarvelu 1994 [17]	5/21	5/18		0,86 [0,29 – 2,49]
O'Toole 1969 [11]	3/7	5/8		0,69 [0,25 – 1,88]
Schoeman 1997 [7]	1/30	1/31		1,03 [0,07 – 15,78]
Total décès	20/129	31/133		0,66 [0,41 – 1,06]
Stade III				
Chotmongkol 1996 [15]	4/6	2/4		1,33 [0,43 – 4,13]
Girgis 1991 [14]	62/97	59/85		0,92 [0,75 – 1,13]
Kumarvelu 1994 [17]	0/3	2/4		0,25 [0,02 – 3,86]
O'Toole 1969 [11]	3/4	4/4		0,75 [0,43 – 1,32]
Schoeman 1997 [7]	3/24	12/24		0,25 [0,08 – 0,78]
Total décès	72/134	79/121		0,81 [0,66 – 0,99]

RR: Risque relatif; IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

logiques chez les survivants [risque relatif (RR) = 0,58 ; IC 95% : 0,38 – 0,88]. Cependant seules deux études avaient évalué la survenue des séquelles. Les auteurs de la méta-analyse concluaient que les faibles effectifs des essais inclus et les biais méthodologiques ne permettaient pas d'affirmer ou d'infirmer l'effet bénéfique de la corticothérapie sur la mortalité et/ou sur les séquelles des méningites tuberculeuses, et que d'autres essais cliniques contrôlés incluant un nombre suffisant de patients étaient nécessaires. De plus, il n'y avait pas de données sur les patients co-infectés par le VIH.

En 2004, Thwaites et al avaient réalisé un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle chez des patients de plus de 14 ans et incluant un effectif important. Ils avaient montré que la dexaméthasone permet une baisse significative de la mortalité mais ce bénéfice observé en terme de mortalité était compensé par un plus grand nombre de séquelles neurologiques chez les survivants [3]. Néanmoins, chez les patients les plus graves et ceux co-infectés par le VIH, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de mortalité entre le groupe dexaméthasone et le groupe placebo probablement par manque de puissance. Il n'y avait pas d'arguments statistiques pour dire que le bénéfice de la dexaméthasone dans ces sous groupes était différent du résultat global [18]. Par ailleurs, cette étude avait montré une réduction des effets secondaires liés aux antibacillaires.

Une actualisation de la méta-analyse de 2000 réalisée en 2008 incluant plus de 1000 patients enfants et adultes avait retrouvé que la corticothérapie diminuait le risque de décès tous patients confondus (RR = 0,78 ; IC 95% : 0,67 à 0,91) et quelque soit le stade de sévérité de la Méningite tuberculeuse, et diminuait l'incidence des séquelles neurologiques chez les survivants. La corticothérapie était sans effets chez les patients co-infectés par le VIH aussi bien sur la mortalité que sur les séquelles [19]. Les auteurs n'avaient pas stratifié selon l'âge des patients mais en utilisant les données brutes livrées dans la méta-analyse dans un logiciel statistique, l'effet bénéfique de la corticothérapie sur la survie persistait aussi bien chez l'enfant (RR = 0,77 ; IC 95% : 0,62 à 0,96) que chez l'adulte (RR = 0,79 ; IC 95% :

0,64 à 0,98).

Enfin, une dernière étude en cours de publication a évalué les effets de la corticothérapie chez les patients adultes admis en réanimation pour méningite tuberculeuse [20]. En effet, en milieu de réanimation la majoration des risques infectieux auxquels les patients sont spécifiquement exposés pourrait contrebalancer le bénéfice neurologique des corticoïdes. Les résultats de cette étude n'avaient pas montré d'amélioration significative de la survie chez les patients mis sous dexaméthasone (odds ratio = 0,96 ; IC 95% : 0,69 à 1,23 ; $p = 0,77$). L'intervalle de confiance était cependant compatible avec le risque relatif à 0,78 estimé par la compilation des meilleures données disponibles sur le sujet (méta-analyse Cochrane version 2008). Il n'y avait pas de différence significative en terme de taux d'infections nosocomiales par patient jours de réanimation entre le groupe corticoïdes et le groupe non corticoïdes. Les auteurs expliquent ces résultats par un probable défaut de puissance.

Synthèse et perspectives

Le bénéfice de la corticothérapie dans la méningite tuberculeuse est donc actuellement bien établi toutes tranches d'âge et tous stades de sévérité confondus (méta-analyse de 2008), chez l'enfant (méta-analyse de 2000) et chez l'adulte (étude de Thwaites et al) [20].

Les auteurs de la dernière méta-analyse concluent en recommandant l'utilisation de la corticothérapie dans la méningite tuberculeuse chez les patients non infectés par le

VIH. Les médicaments doivent être ceux utilisés dans les différentes études [19]:

- la dexaméthasone. Chez l'adulte : 12 à 16 mg/j pendant 3 semaines et dégression sur 3 semaines ; chez l'enfant : 0,3 à 0,4 mg/Kg/j pendant une à deux semaines puis dégression sur 2 semaines ;
- ou la prednisolone. Chez l'adulte 60 mg/j pendant 3 semaines puis dégression pendant 3 semaines ; chez l'enfant 2 mg/kg/j pendant 3 semaines puis dégression pendant 3 semaines.

Les auteurs concluent également à l'absence d'évidence pour indiquer ou non la corticothérapie chez les patients co-infectés par le VIH, et que les prochains essais cliniques devraient orienter leurs investigations sur la molécule à utiliser (dexaméthasone, prednisolone, méthyl prednisolone ?), sur la durée optimale de la corticothérapie et sur l'évaluation de ses effets chez les patients co-infectés par le VIH.

Conclusion

La corticothérapie dans la méningite tuberculeuse est actuellement recommandée. En cas de co-infection par le VIH, des études sont nécessaires pour évaluer les effets des corticoïdes chez ce type de patients. En réanimation, les effets bénéfiques de la corticothérapie pourraient être contrebalancés par le risque infectieux spécifique auquel les patients sont exposés.

Tableau II. Résultats de la méta-analyse: corticothérapie et mortalité dans les méningites tuberculeuses selon l'âge [8]

Essais cliniques	Corticothérapie n/N	Contrôle n/N	RR (IC 95%)	RR [IC 95%]
02 incluant des enfants ou une majorité d'enfants				
Girgis 1991 [14]	72/145	79/135		0,85 [0,68 – 1,05]
Schoeman 1997 [7]	4/67	13/67		0,31 [0,11 – 0,90]
Total décès	76/212	92/202		0,77 [0,62 – 0,96]
03 incluant des adultes				
Chotmongkol 1996 [15]	5/29	2/30		2,59 [0,54 – 12,29]
Kumarvelu 1994 [17]	5/20	7/21		0,75 [0,28 – 1,98]
Lardizabal 1998 [16]	4/29	6/29		0,67 [0,21 – 2,12]
Total décès	14/78	15/80		0,96 [0,50 – 1,84]

RR: Risque relatif; IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

Tableau III. Résultats de la méta-analyse: corticothérapie et mortalité dans les méningites tuberculeuses selon la sévérité [8]

Essais cliniques	Corticothérapie n/N	Contrôle n/N	RR (IC 95%)	RR [IC 95%]
Stade I ou stade II				
Chotmongkol 1996 [15]	1/23	0/26		3,38 [0,14 – 79,00]
Girgis 1991 [14]	10/48	20/50		0,52 [0,27 - 1,00]
Kumarvelu 1994 [17]	5/21	5/18		0,86 [0,29 – 2,49]
O'Toole 1969 [11]	3/7	5/8		0,69 [0,25 - 1,88]
Schoeman 1997 [7]	1/30	1/31		1,03 [0,07 – 15,78]
Total décès	20/129	31/133		0,66 [0,41 - 1,06]
Stade III				
Chotmongkol 1996 [15]	4/6	2/4		1,33 [0,43 – 4,13]
Girgis 1991 [14]	62/97	59/85		0,92 [0,75 - 1,13]
Kumarvelu 1994 [17]	0/3	2/4		0,25 [0,02 – 3,86]
O'Toole 1969 [11]	3/4	4/4		0,75 [0,43 - 1,32]
Schoeman 1997 [7]	3/24	12/24		0,25 [0,08 – 0,78]
Total décès	72/134	79/121		0,81 [0,66 - 0,99]

RR: Risque relatif; IC 95%: Intervalle de confiance à 95%.

Références

1. World Health Organisation. Fact Sheet N104. Tuberculosis. March 2004. (Accessed October 1, 2004, at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en>.)
2. Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004; 10: RA215-29.
3. Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, Quy HT, Oanh TT et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351: 1741-51.
4. Shane SJ, Riley C. Tuberculous meningitis: combined therapy with cortisone and antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1953; 249: 829-34.
5. Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 1719-20.
6. Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, Chau TT, Mai PP, Dung NT, Stepniewska K, White NJ, Hien TT, Farrar J. 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.
7. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Doanld PR. Effect of corticosteroids on intracranial pressure, computed tomographic findings, and clinical outcome in young children with tuberculous meningitis. *Pediatrics* 1997; 99: 226-31.
8. Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000, CD00224.
9. Ashby M, Grant H. Tuberculous meningitis treated with cortisone. *Lancet* 1955; 1: 65-6.
10. Lepper MH, Spies HW. The present status of the treatment of tuberculosis of the central nervous system. *Ann N Y Acad Med* 1963; 106: 106-23.
11. O'Toole RD, Thornton GF, Mukherjee MK, Nath RL. Dexamethasone in tuberculous meningitis: relationship of cerebrospinal fluid effects to therapeutic efficacy. *Ann Intern Med* 1969; 70:39-48.
12. Escobar JA, Belsey MA, Duenas A, Medina P. Mortality from tuberculous meningitis reduced by steroid therapy. *Pediatrics* 1975; 56: 1050-5.
13. Quagliarello V. Adjunctive steroids for tuberculous meningitis. More evidence, more questions. *N Engl J Med* 2004; 351: 1792-94.
14. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 179-83.
15. Chotmongkol V, Jitpimolmard S, Thavornpitak Y. Corticosteroid in tuberculous meningitis. *J Med assoc Thai* 1996; 79: 83-90.
16. Lardizabal DV, Roxas AA. Dexamethasone as adjunctive therapy in adult patients with probable tuberculous meningitis stage II and stage III: An open randomized controlled trial. *The Philippine Journal of Neurology* 1998; 4: 4-10.
17. Kumarvelu S, Prasad K, Khosla A, Behari M, Ahuja GK. Randomized controlled trial of dexamethasone in tuberculous meningitis. *Tuber Lung Dis* 1994; 75: 203-7.
18. Thwaites GE, Quy HT, Farrar JJ. Dexamethasone for tuberculous meningitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 630.
19. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD002244.
20. N Madani, T Dendane, A Zekraoui, K Abidi, AA Zeggwagh, R Abouqal. Effets de la corticothérapie chez les adultes admis en réanimation pour méningite tuberculeuse: analyse par le score de propension. *Rev Med Interne* (In press).