

Pseudotumeur cérébrale due à la prise de minocycline

Pseudotumor cerebri due to taking minocycline

M. Kaabour¹, F. Guerisse², P. Mols³ et S. Levy⁴

¹Service des Urgences Pédiatriques, H.U.D.E.R.F., ²Service de Médecine Interne-Urgences, C.H.U. Tivoli, La Louvière, ³Service des Urgences et du SMUR, C.H.U. Saint-Pierre,

⁴Service de Médecine interne, Hôpital Erasme

RESUME

La pseudotumeur cérébrale (PTC) est définie par l'augmentation de la pression du liquide céphalo-rachidien (LCR), une composition normale de ce dernier en l'absence d'anomalies structurales intracrâniennes identifiées, en particulier par neuro-imagerie. La physiopathologie de la PTC est mal comprise bien que ses critères de diagnostic soient bien établis. Les médicaments tels que la minocycline, la tétracycline et la doxycycline ont été mis à plusieurs reprises en cause comme un facteur causal dans la PTC. Le pronostic de PTC lié à la minocycline, rapporté dans la littérature est tout à fait variable. Certains auteurs suggèrent une affection bénigne avec une guérison spontanée par l'arrêt de l'antibiotique, tandis que d'autres signalent une perte de vision permanente.

Une jeune fille de 12 ans est admise aux urgences pour des céphalées temporales pulsatiles apparues de manière progressive, associée à de la diplopie. La patiente rapporte la prise de minocycline 50 mg/j depuis cinq mois, prescrite par son médecin traitant dans le cadre d'un traitement contre l'acné. La PTC sera objectivée par un œdème papillaire sévère et la RMN cérébrale mettra en évidence un élargissement de l'espace sous-arachnoïdien autour des nerfs optiques. Après réalisation de trois ponctions lombaires de décharge, l'état de la patiente s'est stabilisé et on note une nette amélioration des céphalées malgré la persistance de l'œdème papillaire bilatéral.

Ce travail décrit un cas clinique de PTC induite par la prise de minocycline et revoit la physiopathologie, le diagnostic et la prise en charge de celle-ci.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 169-72

ABSTRACT

The cerebral pseudotumor (PTC) is defined by the increase in cerebrospinal fluid (CSF) pressure, a normal composition of the latter in the absence of identified intracranial structural abnormalities, in particular by neuroimaging. The pathophysiology of PTC is poorly understood although its diagnostic criteria are well established. Drugs such as minocycline, tetracycline and doxycycline have been repeatedly implicated as a causative factor in PTC. The prognosis of PTC related to minocycline, reported in the literature is quite variable. Some authors suggest a benign condition with spontaneous healing by stopping the antibiotic, while others report permanent loss of vision. A 12-year-old girl is admitted to the emergency room for progressively progressive pulsatile temporal headaches associated with diplopia. The patient reported the use of minocycline 50 mg / d for five months, prescribed by her attending physician as part of an acne treatment. PTC will be demonstrated by severe papillary edema and cerebral NMR will demonstrate an enlargement of the subarachnoid space around the optic nerves. After three lumbar punctures, the condition of the patient stabilized and there was a marked improvement in headache despite the persistence of bilateral papillary edema. This work describes a clinical case of PTC induced by the use of minocycline and reviews the pathophysiology, the diagnosis and the management of this one.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 169-72

Key words : minocycline, pseudotumor cerebri

INTRODUCTION

La PTC, aussi appelée syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC), est définie par des critères cliniques qui incluent des symptômes et des signes produits par l'augmentation de la pression intracrânienne (comme par exemple des céphalées, un œdème papillaire et une diminution de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité). L'imagerie cérébrale ne montre ni masse cérébrale ni malformations vasculaires ou cérébrales occupant l'espace intracrânien. La composition du LCR est normale et il n'y a pas d'anomalie biologique connue associée spécifiquement à cette pathologie. L'incidence annuelle de l'HTIC idiopathique est de 1 à 2 pour 100.000 habitants^{1,2}. Il y a une incidence plus élevée chez les femmes obèses âgées de 15 à 44 ans (4 à 21 pour 100.000)^{2,3}. De nombreux patients souffrent de céphalées invalidantes et d'une baisse d'acuité visuelle avec un risque de cécité permanente⁴.

Monaco *et al.* en 1975⁵ ont été les premiers à signaler l'association entre l'HTIC idiopathique et le traitement à base de tétracycline. Le mécanisme physiopathologique mettant en cause les tétracyclines n'est pas clair. En outre, dans ce type de traitement, les préparations à base de vitamine A sont couramment associées à de la tétracycline. Or, les anomalies du métabolisme de la vitamine A sont rapportées depuis longtemps dans la littérature comme facteur de risque de l'HTIC. Cet article rapporte le cas d'une jeune patiente, admise au sein du service des urgences dans le cadre d'une hypertension intracrânienne (HTIC), probablement secondaire à la prise de minocycline. Différents médecins ont été associés au processus de diagnostic, entre autre un neurologue et un ophtalmologue.

CAS CLINIQUE

Une jeune fille de 12 ans, se plaint de céphalées temporales pulsatiles apparues de manière progressives depuis une semaine associées à de la diplopie, des nausées, quelques épisodes de vomissements et une asthénie généralisée. Il n'y a pas d'amélioration des céphalées lors de la prise d'antidouleurs. A l'anamnèse, la patiente rapporte la prise de minocycline à la dose de 50 mg/j depuis 5 mois, prescrite par son médecin traitant dans le cadre d'un traitement contre l'acné. La dose a été doublée une semaine avant l'apparition des symptômes. Les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux étaient tous banals. En outre, aucune assuétude éthylo-tabagique ni prise de drogue n'a été rapportée. A l'examen clinique, son poids était de 57 kg (Percentile 75-90) pour 154 cm ce qui correspond à un indice de masse corporelle (IMC) de 24,03 Kg/m². Ses paramètres vitaux étaient normaux. L'examen neurologique était sans particularité, hormis une parésie du nerf VI droit. La prise de sang complète s'est avérée normale (Hémoglobine à 15,3 g/dl, Hématocrite à 45,7 %, Globules Blancs à 6.430/mm³, Plaquettes à 24.4000/mm³, CRP à 1 mg/l, absence de trouble ionique ou de la coagulation, tests hépatiques

normaux, bonne fonction rénale, TSH à 2,52 microU/ml, sérologies Borrelia et HIV négatives). Un bilan de thrombophilie a été effectué avec dosage des anticorps anticardiolipine qui est également revenu normal. Une ponction lombaire diagnostique a été effectuée. La composition du LCR était sans particularité. L'examen direct et les cultures étaient négatifs. La pression d'ouverture était de 35 cm H₂O. L'examen ophtalmologique a mis en évidence un œdème papillaire bilatéral et une diplopie homonyme horizontale droite avec un strabisme convergent de l'œil droit, compatible avec une élévation de la pression intracrânienne, mais sans baisse de l'acuité visuelle. Le scanner cérébral était sans particularité. La RMN cérébrale a permis d'exclure la présence d'une lésion focale ainsi qu'une tumeur sellaire. Par contre, celle-ci a mis en évidence un élargissement de l'espace sous-arachnoïdien autour des nerfs optiques. La prise en charge a été l'arrêt du traitement par minocycline, une ponction lombaire de décharge avec retrait de 3,5 ml ainsi qu'un traitement par Diamox[®] 250 mg 2x/jour. Après un mois de prise en charge, on note une nette amélioration des céphalées, une régression partielle de la diplopie, de la fatigue oculaire ainsi que de l'asthénie généralisée. Les nausées et vomissements ont également entièrement disparu. A l'examen ophtalmologique, on constate une régression de la diplopie (persistance partielle dans le regard extrême droit) et l'acuité visuelle est toujours normale. Au fond d'œil l'image est stationnaire, on retrouve un œdème papillaire bilatéral. Deux semaines après le dernier contrôle, la patiente a été réhospitalisée pour récurrence des céphalées, mais de moindre intensité par rapport au début de la pathologie. On réalisera une deuxième ponction lombaire de décharge avec retrait de 10 ml (pression d'ouverture de 35 cm H₂O). Trois jours après la réalisation de la ponction lombaire, un contrôle du fond d'œil montrait un œdème papillaire persistant. Etant donné l'importance de la pression intracrânienne une troisième ponction lombaire avec retrait de 16 ml sera pratiquée. Après réalisation des ponctions lombaires de décharge, l'état de la patiente s'est stabilisé et celle-ci a pu regagner son domicile avec des suivis réguliers chez l'ophtalmologue et le neurologue.

Nous sommes donc devant un tableau compatible de PTC.

DISCUSSION

Symptomatologie, signes cliniques et moyens diagnostiques

Les critères de Dandy modifiés (tableau), permettent d'établir le diagnostic de PTC, et ceux-ci sont basés sur la symptomatologie, les signes cliniques, l'examen ophtalmologique, l'interprétation de la ponction lombaire et une imagerie cérébrale.

Les symptômes du PTC sont rencontrés classiquement dans toute HTIC idiopathique, parmi lesquels les céphalées holocrâniennes permanentes, présentes dès le matin au réveil, aggravées par le

Tableau : Critères de Dandy modifiés.

Critères de Dandy modifiés :

- Symptômes et signes cliniques d'hypertension intracrânienne (céphalées, nausées, vomissements, éclipse visuelle, œdème papillaire, diplopie, acouphènes)
- Absence de troubles de vigilance et de signe de localisation neurologique (en dehors d'une parésie unilatérale ou bilatérale du nerf VI *abducens*)
- Imagerie cérébrale et veineuse éliminant un processus tumoral expansif, une thrombose veineuse cérébrale ou une fistule artério-veineuse dure
- Liquide céphalo-rachidien (LCR) de composition normale dont la pression d'ouverture ≥ 25 cm H₂O (les patients présentant un tableau clinique compatible et une pression d'ouverture ≥ 20 cm H₂O étaient aussi inclus)
- Absence d'étiologie en faveur d'une hypertension intracrânienne secondaire.

Valsalva et la position penchée en avant et parfois accompagnées de vomissements. Celles-ci peuvent être latéralisées et lancinantes ou de caractère pulsatile. On retrouve également fréquemment des céphalées rétro-orbitaires, aggravées par les mouvements oculaires. Les caractéristiques des céphalées sont compatibles avec d'autres céphalées primaires, y compris migraine et céphalée de tension^{6,7}. Des rares patients ne présentent pas des céphalées. Comme dans toute HTIC idiopathique, une diplopie peut être présente, par atteinte uni- ou bilatérale du nerf VI.

L'examen ophtalmologique recherche des anomalies du fond d'œil, du champ visuel et de l'acuité visuelle. Au fond d'œil, on retrouve un œdème papillaire généralement bilatéral et symétrique, mais il peut être asymétrique ou unilatéral^{8,9}.

La RMN cérébrale a pour but est d'exclure les causes secondaires d'augmentation de la pression intracrânienne.

La ponction lombaire, réalisée après la RMN cérébrale si celle-ci n'a révélé aucune cause d'HTIC, a un double intérêt diagnostique : mesurer la pression d'ouverture du LCR et analyser sa composition. Certains auteurs fixent le seuil de normalité à 20 cm H₂O chez le sujet mince et 25 cm H₂O chez le sujet obèse¹⁰.

Physiopathologie

Différentes hypothèses coexistent, mais la physiopathologie reste encore peu connue. Différentes entités ont été liées au développement de l'HTIC idiopathique dont l'obésité, l'apnée du sommeil, les sténoses des sinus veineux cérébraux, les anomalies du métabolisme de la vitamine A, les endocrinopathies, certaines maladies systémiques et certains traitements médicamenteux dont les hormones de croissance, les tétracyclines et la minocycline^{6,11,12}. Les cyclines sont des antibiotiques à large spectre utilisés depuis les années 1960. C'est un des traitements les plus couramment utilisés dans le traitement contre l'acné¹³, en agissant sur le *Propionibacterium acnes* au niveau des follicules pilo-sébacés. Il réduit également les acides gras libres responsables de l'inflammation du

follicule pilo-sébacé. La plupart des minocyclines sont complètement absorbées par le tube digestif (proposition : La minocycline ingérée est résorbée quasi complètement au niveau intestinal). La nourriture n'interfère pas avec l'absorption de la minocycline. La demi-vie de la minocycline est inférieure à 24h¹². Cependant elle peut être présente dans le sang pendant une longue période après l'arrêt du traitement en raison du cycle entéro-hépatique. Il existe différents effets secondaires dont l'hypertension intracrânienne. La minocycline réduirait l'absorption de LCR par les villosités arachnoïdiennes, induisant une élévation de la pression intracrânienne¹². L'étude menée par Winn¹⁴, examinant une série de ponctions lombaires chez des patients prenant des médicaments à base de tétracyclines (y compris de la minocycline) a conclu que l'hypertension intracrânienne peut rester élevée pendant 2 à 5 semaines après la cessation du traitement. Le plus souvent, la minocycline produit une diminution de l'acuité visuelle ou une cécité¹⁵ qui guérit spontanément à l'arrêt du médicament¹².

Prise en charge

Le type de prise en charge dépend principalement des déficits neurologiques associés, en particulier de la diminution de l'acuité visuelle ou la cécité par compression du nerf optique. L'objectif principal est de préserver la vision et diminuer les symptômes invalidants. La prise en charge peut être soit médicale, soit chirurgicale ou mixte. Il n'y a pas de recommandations clairement établies pour la prise en charge qui reste individualisée et dépend des centres médicaux.

Prise en charge médicale

La réduction pondérale fait partie intégrante de la prise en charge chez les patients obèses présentant une pseudotumeur cérébrale. Un régime pauvre en sel et les diurétiques sont également utilisés dans le traitement de la pseudotumeur cérébrale. L'acétazolamide (Diamox[®]) est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique qui est couramment prescrit dans le traitement de la pseudotumeur cérébrale via la réduction de sécrétion de LCR. Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle de type placebo-contrôle portant sur 165 patients atteints d'une pseudotumeur cérébrale a montré que l'utilisation d'acétazolamide associé à un régime pauvre en sel améliorerait de manière modérée la fonction visuelle comparé au régime pauvre en sel seul¹⁶. A 6 mois, l'étude a montré qu'il y avait une différence significative au niveau de la pression d'ouverture de la ponction lombaire avec une diminution plus importante dans le groupe ayant reçu de l'acétazolamide. Les effets secondaires dans le cadre d'un traitement au long cours sont entre autres les désordres électrolytiques, une fatigue, des nausées, des vomissements, un retard de croissance chez l'enfant, des paresthésies, des affections hématologiques, des réactions cutanées telles qu'un syndrome de Stevens-Johnson, une maladie de Lyell ainsi qu'un risque accru de lithiase

urinaire. Pour ce qui est des désordres électrolytiques pouvant donner une acidose métabolique, il est nécessaire de surveiller l'ionogramme des patients chez qui un traitement par acétalozamide est prescrit. La ponction lombaire est d'abord effectuée dans un but diagnostique permettant d'analyser le LCR et d'effectuer une mesure de pression. Mais, elle permet également de procéder à un retrait de LCR ce qui permettra de diminuer la pression intracrânienne. Hors, c'est l'augmentation de la pression intracrânienne qui est responsable des symptômes tels que les nausées, les vomissements et les céphalées mais également de la compression du nerf optique et donc du risque de cécité. Ces ponctions lombaires doivent parfois être effectuées de manière itérative.

Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale s'avère utile lorsque le traitement médical a échoué ou qu'il existe un risque imminent de cécité permanente. Les techniques chirurgicales ont pour but de diminuer la pression autour du nerf optique. Les différentes techniques utilisées sont la fenestration du nerf optique, les dérivations du liquide céphalo-rachidien ou encore la craniectomie décompressive. Pour ce qui est des sténoses des sinus veineux, lorsqu'il existe une sténose localisée, la mise en place d'un stent endovasculaire peut être utilisée. Bussière¹⁷ a montré des résultats prometteurs sur une petite série de patients qui présentaient une pseudotumeur cérébrale réfractaire au traitement médical. Dans cette étude portant sur 13 patients, 10 présentaient une pression élevée au niveau du sinus veineux cérébral lors de l'intervention et se sont vu placer un stent. Chez ces patients, le suivi a montré une amélioration voire une résolution des céphalées et de l'œdème papillaire.

CONCLUSION

Les dermatologues et les médecins traitants doivent être conscients du risque de pseudotumeur cérébrale chez les patients recevant la tétracycline ou minocycline pour l'acné. Il est recommandé d'effectuer un examen ophtalmologique après 1 mois de traitement par cyclines pour détecter au plus vite les complications visuelles potentielles. Le traitement est dirigé vers la prévention de la perte de vision comprenant l'arrêt complet du traitement par minocycline, la réalisation de ponctions lombaires itératives, l'acétazolamide. Le recours à la chirurgie est nécessaire surtout lorsque la perte visuelle est sévère.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Durcan FJ, Corbett JJ, Wall M. The incidence of pseudotumor cerebri. Population studies in Iowa and Louisiana. *Arch Neurol.* 1988;45(8):875-7.

2. Radhakrishnan K, Ahlskog JE, Cross SA, Kurland LT, O'Fallon WM. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). Descriptive epidemiology in Rochester, Minn, 1976 to 1990. *Arch Neurol.* 1993;50(1):78-80.
3. Kesler A, Gadoth N. Epidemiology of idiopathic intracranial hypertension in Israel. *J Neuroophthalmol.* 2001;21(1):12-4.
4. Digre KB, Bruce BB, McDermott MP, Galetta KM, Balcer LJ, Wall M; NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group. Quality of life in idiopathic intracranial hypertension at diagnosis: IIH Treatment Trial results. *Neurology.* 2015;84(24):2449-56.
5. Monaco F, Agnetti V, Mutani R. Benign intracranial hypertension after minocycline therapy. *Eur Neurol.* 1978;17(1):48-9.
6. Friedman DI, Rausch EA. Headache diagnoses in patients with treated idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002;58(10):1551-3.
7. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology.* 2002;59(10):1492-5.
8. Chari C, Rao NS. Benign intracranial hypertension-its unusual manifestations. *Headache.* 1991;31(9):599-600.
9. Saito J, Kami M, Taniguchi F, Kanda Y, Takeda N, Mitani K *et al.* Unilateral papilledema after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999;23(9):963-5.
10. Whiteley W, Al-Shahi R, Warlow CP, Zeidler M, Lueck CJ. CSF opening pressure: reference interval and the effect of body mass index. *Neurology.* 2006;67(9):1690-1.
11. Beran RG. Pseudotumor cerebri associated with minocycline therapy for acne. *Med J Aust.* 1980;1(7):323-4.
12. Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, Digre KB, Dotan SA *et al.* Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(1):116-21.
13. Grasset L, Guy C, Ollagnier M. Cyclines and acne: pay attention to adverse drug reactions! A recent literature review. *Rev Med Interne.* 2003;24(5):305-16.
14. Winn BJ, Liao YJ, Horton JC. Intracranial pressure returns to normal about a month after stopping tetracycline antibiotics. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(8):1137-8.
15. Friedman DI. Medication-induced intracranial hypertension in dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6(1):29-37.
16. NORDIC Idiopathic Intracranial Hypertension Study Group Writing Committee, Wall M, McDermott MP, Kiebertz KD, Corbett JJ, Feldon SE, Friedman DI *et al.* Effect of acetazolamide on visual function in patients with idiopathic intracranial hypertension and mild visual loss: the idiopathic intracranial hypertension treatment trial. *JAMA.* 2014;311(16):1641-51.
17. Bussière M, Falero R, Nicolle D, Proulx A, Patel V, Pelz D. Unilateral transverse sinus stenting of patients with idiopathic intracranial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010;31(4):645-50.

Correspondance et tirés à part :

M. KAABOUR
Rue Jules Lahaye 268
1090 Jette
E-mail : mkaabour@ulb.ac.be

Travail reçu le 1^{er} juillet 2016 ; accepté dans sa version définitive le 23 novembre 2016.