

La Méningite de Mollaret

M. SAINT-MARTIN, F. DUPLANTIS, M. LAVERDIÈRE,
J. LACHAPPELLE, S. ROUSSEAU, L.E. ROY et J. BOILEAU

RÉSUMÉ: *L'observation récente d'une méningite récurrente de Mollaret nous a incités à revoir le tableau clinique et biologique de cette entité rare. Nous tenterons d'apporter des précisions quant à certaines caractéristiques du LCR retrouvées dans cette pathologie.*

ABSTRACT: *Clinical and biological aspects of a case of Mollaret meningitis are reported. Some of the typical characteristics observed in the CSF of this rare entity will be discussed.*

INTRODUCTION

Les méningites récurrentes présentent un problème diagnostique d'importance. Parmi les principales causes, on retrouve les infections telle la méningite tuberculeuse, la leptospirose, les infections bactériennes secondaires à un défaut de structure anatomique ou à un foyer infectieux paraméningé, les infections virales et fongiques, les néoplasies cérébrales ou intraspinales, de même que certaines entités diagnostiques telles la sarcoïdose, les syndromes de Behcet, Vogt-Kayanagi et Harada, ainsi que les méningites de Mollaret (Swartz 1965).

La méningite multirécurrenente de Mollaret a été décrite pour la première fois en 1944 (Mollaret 1944). Depuis, un certain nombre de cas ont été rapportés surtout dans la littérature européenne et scandinave. Il n'y a présentement que 7 cas de rapportés dans la littérature médicale nord-américaine. (Hermans 1972, Haynes 1976, Galdi 1979, Mora 1980). Cependant quelques cas ont pu être décrits sous la dénomination de maladie périodique (Georges 1965).

Nous avons récemment observé une patiente présentant cette entité rare et nous tenterons dans cet exposé, d'apporter des précisions quant à l'étiologie et aux caractéristiques du liquide céphalorachidien (LCR) retrouvées dans cette pathologie.

OBSERVATION

Il s'agit d'une patiente de 42 ans, d'origine haïtienne, ayant immigrée au Canada il y a 9 ans, et n'ayant aucun antécédent médico-chirurgical, sauf une correction de la cloison nasale, 12 ans auparavant. Elle se présenta à 4 reprises à l'urgence de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, pour la même symptomatologie: des céphalées frontales et occipitales non pulsatiles d'apparition brusque, accompagnées de nausées et vomissements. A chaque épisode, l'examen physique et

neurologique ne révéla aucune anomalie à l'exception d'une raideur de nuque et d'une fièvre durant les premières heures d'évolution, atteignant parfois 38°C.

Au premier épisode, le 14-08-80, la patiente se présenta 2 jours après le début de la symptomatologie. La ponction lombaire révéla une pression à 220mm H₂O et au LCR on retrouva 9 éléments/mm³, les protéines, le glucose et les chlorures étant normaux. (tableau 1) La culture bactérienne s'avéra négative et la patiente, s'étant considérablement améliorée eut alors son congé avec des analgésiques.

Quinze jours plus tard, le 30-08-80, 12 heures après la réapparition de la symptomatologie, la ponction lombaire montra une pression à 300mm H₂O, un LCR trouble, contenant 244 éléments/mm³, avec 92% de polymorphonucléaires (PMN) la plupart à des stades avancés de dégénération et 8% de lymphocytes. Les protéines étaient à 94mg/dl, le glucose à 64mg/dl, et les chlorures à 708mg/dl. (tableau 1) L'examen au Gram de même que la culture furent négatifs. Une recherche d'anticorps non spécifiques de la syphilis (BW) dans le LCR et le sang fut négative. Face au tableau clinique et aux anomalies du LCR, l'épisode fut considéré comme une méningite bactérienne et traitée avec de la pénicilline G (8 millions d'unités par jour) et du chloramphénicol (2 gm par jour) par voie intraveineuse, pendant 15 jours. La fièvre et la symptomatologie s'amendèrent en 24 heures. Une ponction lombaire contrôle faite 11 jours plus tard était normale et aucun micro-organisme ne fut retrouvé à la culture. (tableau 1)

Au troisième épisode, le 17-10-80, quelques heures après le début de la symptomatologie, une ponction lombaire révéla une pression à 330mm H₂O et un LCR avec 826 éléments/mm³ dont 68% de PMN, 10% de lymphocytes et 22% de cellules non identifiées. Les protéines étaient à

Des Services de Neurologie et Microbiologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont et l'Université de Montréal.

Demande de tiré à part Dr. F. Duplantis, Service de Neurologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 Boul. l'Assomption, Montréal, Qué. H1T 2M4

Requests for Reprints to: Dr. F. Duplantis, Service de Neurologie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 Boul. l'Assomption, Montréal, Qué. H1T 2M4

TABLEAU 1:
Données cyto-biologiques du L.C.R.

Dates	14-08-80	30-08-80	11-09-80	17-10-80	21-10-80	10-01-80	13-01-81
Pression ouverture/mmH ₂ O	220	300		330		370	200
Eléments/mm ³	9	244	1	826	15	234	52
Polynucléaires - %		92		68	8	2	6
Lymphocytes - %		8		10	67	2	54
Cellules non-identifiées - %				22	27	96	20
Protéine - mg/dl	33	94	42	173	42		31
Glucose - mg/dl	60	64	53	76	60		63
Chlorures - mg/dl	725	708	725	696	720		754

173mg/dl, le glucose à 76mg/dl et les chlorures à 696mg/dl. (tableau 1) L'examen au Gram ainsi que la culture furent négatifs. Le dosage d'immunoglobuline du LCR montra une absence d'IgA, d'IgM, et de Complément, ainsi qu'un taux d'IgG à 342mg/dl. Un traitement antibactérien, pénicilline G (24 millions d'unités par jour) et chloramphénicol (4 gm par jour) par voie intraveineuse, fut instauré puis cessé après 4 jours, étant donné la disparition rapide des symptômes en moins de 48 heures. Le diagnostic d'une méningite de Mollaret fut alors envisagé. Une ponction lombaire faite le 4ème jour montra 15 éléments dans le LCR dont 8% de PMN, 67% de lymphocytes et 27% de cellules non identifiées. (tableau 1)

Au quatrième épisode, le 10-01-81, une ponction lombaire faite moins de 12 heures après le début de l'épisode, montra une pression à 370mm H₂O, et un LCR avec 234 éléments/mm³, dont 2% de PMN, 2% de lymphocytes et 96% de cellules non identifiées. Les protéines, le glucose et les chlorures étaient normaux. (tableau 1) L'examen au Gram et la culture se sont révélés négatifs. Il y eut une régression complète de la symptomatologie sans aucun traitement en 24 - 48 heures. Une ponction lombaire faite 3 jours plus tard montra une pression à 200mm H₂O et un LCR avec 52 éléments/mm³ avec 6% de PMN, 54% de lymphocytes et 20% de cellules non identifiées. (tableau 1)

Entre ces épisodes, la patiente était

asymptomatique. A chacune de ses hospitalisations, nous avons noté une leucocytose avec neutrophilie et une absence d'éosinophilie. Par ailleurs, les électrolytes, la glycémie, l'azotémie, la créatinine, le bilan hépatique, le fer sérique, la captation du fer sérique, ainsi que les radiographies des sinus et du crâne, l'électro-encéphalogramme et la cartographie cérébrale ont toujours été normaux de même que la tomodynamométrie cérébrale.

Une myélographie dans le but d'éliminer une méningite chimique récidivante secondaire à un tératome kystique médullaire (Larbrisseau 1980) a aussi été pratiquée et s'avéra normale.

L'électrophorèse des protéines sanguines montra une hypergammaglobulinémie à 1.74 gm/100 ml. Les cultures suivantes ont été faites à chaque épisode et furent négatives: hémocultures, culture de gorge, de selles, de l'urèthre, du col et des urines, ainsi que les recherches virales dans le L.C.R., dans les selles et dans la gorge. Le V.D.R.L., les sérodiagnostics de Wright (Brucellose) et de Widal (F. thyphoïde) et la recherche de malaria dans le sang furent négatives. Le PPD montra une induration de 11 mm, alors que le test à l'histoplasmine fut négatif. Un *Ascaris lumbricoïdes* a été retrouvé dans des vomissements lors du 3e épisode avec par ailleurs plusieurs recherches dans les selles d'oeufs et de kystes de parasites qui furent négatives. La patiente fut quand même traitée avec du pamoate de pyrantel.

DISCUSSION

La méningite récurrente bénigne de Mollaret est caractérisée par une réaction méningée d'apparition brutale, atteignant son intensité maximale en 12 à 24 heures et d'une durée de 1 à 3 jours. La symptomatologie consiste principalement en des myalgies, des nausées et des vomissements. Il n'y a pas d'autre anomalie neurologique, quoique des convulsions, des hallucinations, un coma, de la diplopie, une parésie du nerf facial, de l'anisocorie et un réflexe cutané plantaire en extension ont été décrits au décours de ces méningites. (Mollaret 1944, Hermans 1972).

Ces épisodes de méningites surviennent de façon régulière à des intervalles variant d'une semaine à plusieurs mois. Entre ces épisodes, le patient est asymptomatique et a un examen physique et neurologique normal. L'âge varie entre 2 ans et 57 ans (Guran 1977). La durée de la maladie est de 1 à 11 ans.

Le LCR est caractérisé dans les premiers 12 à 24 heures d'évolution par une pléocytose importante, avec des polymorphonucléaires, ainsi que des cellules dites "endothéliales" au début, puis des lymphocytes par la suite. Les cellules endothéliales sont de larges cellules de type mononucléé, mal définies, avec une forte tendance à la lyse et qui disparaissent occasionnellement après les premiers 12 heures d'évolution. Une légère augmentation des protéines du LCR, avec une hypoglycorachie, ainsi qu'une augmentation des gamma-

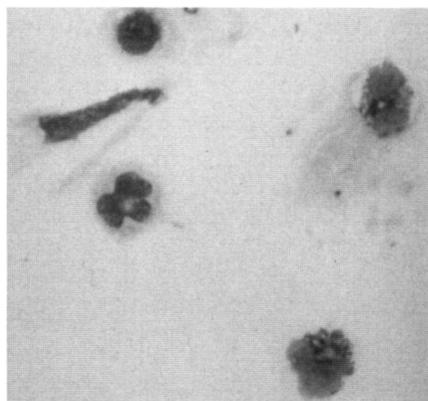


Figure 1 — Elements leucocytaires a des stades differents de degenerescence.

globulines du LCR furent également observés dans certains cas. Il est important de mentionner que cette entité reste un diagnostic d'exclusion. (Bruyn 1962).

Notre patiente présente une histoire très compatible avec une méningite de Mollaret. Nous n'avons pu mettre en évidence d'agent infectieux, bactérien, viral ou fongique. Il n'y a pas d'évidence de tumeur ou de lésion oculaire ou cutanée. L'ascaridiose ne peut être incriminée étant donné l'atteinte non systémique observée chez notre patiente, et un dernier épisode de méningite alors que la patiente avait été traitée pour cette parasitose.

De plus nous avons également noté dans les LCR prélevés tôt après le début de la symptomatologie une proportion importante de cellules mal définies et difficilement identifiables avec certitude. Il est remarquable de noter en revisant la littérature qu'il existe peu d'information quant à la nature exacte de ces cellules fragiles et presque toujours à des degrés variables d'autolyse. Cependant dans la majorité des cas rapportés les colorations utilisées (Gram, Bleu de méthylène) permettaient difficilement une identification plus précise de ces cellules. Des études récentes au microscope électronique (Gledhill 1975) et au microscope optique à l'aide de coloration plus spécifiques (Mora 1980) établissent une origine monocyttaire de ces cellules. L'utilisation de colorations plus spécifiques aux éléments cellulaires mononucléés, tel une coloration de Wright et une coloration à l'hématoxyline-éosine nous a permis également de préciser que les cellules retrouvées dans le LCR de

notre patiente et difficilement identifiables à la coloration de Gram, appartenaient à la lignée leucocytaire (PMN, monocyte, lymphocyte, éosinophile) mais à des stades différents de dégénérescence. (figure 1).

D'autre part, nous n'avons pas retrouvé d'hypoglycorachie, ni d'augmentation des immunoglobulines du LCR.

L'étiologie de la méningite de Mollaret demeure actuellement une énigme (Mollaret 1977). Aucun agent infectieux n'a été retrouvé sauf dans un cas où un virus a été isolé (Mollaret et Castaigne 1952), mais cette étiologie virale n'a pu être confirmée par la suite. Une étiologie allergique a déjà été évoquée, car on a retrouvé chez 3 patients une éosinophilie sanguine modérée (Hermans 1972). Nous n'avons pas noté chez notre patiente la présence d'une telle éosinophilie. Enfin, certains auteurs classifient cette entité comme une maladie périodique. (Georges 1965, Reiman 1977).

La méningite de Mollaret suit une évolution bénigne. Aucun traitement n'est actuellement reconnu comme efficace. Des traitements aux antibiotiques, aux antihistaminiques, aux stéroïdes et l'administration intra-veineuse de procaine ont été tentés mais sans succès valable. Une réponse à la colchicine fut récemment rapportée (Gledhill 1975, Mora 1980). Considérant cette pathologie comme une maladie périodique et étant donné que la colchicine agit dans la fièvre méditerranéenne familiale comme anti-inflammatoire, en inhibant la chemotaxie des neutrophiles, ce traitement fut instauré chez des patients ayant des épisodes mensuels, ce qui résulta en une diminution notable dans les mois suivants de la fréquence des épisodes. Cependant les périodes d'observation suite au traitement étant limitées, il est pour le moment impossible de tirer des conclusions valables.

La méningite de Mollaret est donc une entité rare qu'il faut envisager face à une méningite récurrente. Nous croyons que l'étude systématique à l'aide de méthodes de coloration plus spécifiques aux éléments cellulaires mononucléés, devra permettre une caractérisation plus précise des cellules "endothéliales" classiquement pré-

sentes dans le LCR durant les premières heures d'évolution. Enfin, l'emploi de colchicine comme thérapie spécifique de la méningite de Mollaret mérite d'être étudié de plus près.

BIBLIOGRAPHIE

- BRUYN, G.N., STRAATHOF, L.J.A. and RAYMAKERS, G.M.J. (1962). Mollaret meningitis. Diagnostic differential and diagnostic pitfalls. *Neurology*, 12, 745-753.
- GALDI, A.P. (1979). Benign recurrent aseptic meningitis (Mollaret's meningitis) case report and clinical review. *Arch. Neurol.*, 36, 657-658.
- GEORGES, R.B. and WESTFALL, R.E. (1965). Periodic meningitis. *Ann. Intern. Med.*, 62, 778-785.
- GLEDHILL, R., LEWIS, P., MARSCHEN, D. and RAKE, M. (1975). Is Mollaret meningitis another periodic disorder responsive to colchicine? *Lancet*, 2, 415.
- GURAN, P., BEAL, G., BROWAEYS, J., KWANTES, M. and BUSUTTIL, R. (1977). Meningite multi-récurrente bénigne (Maladie de Mollaret). *Rev. Neurol. (Paris)*, 33 (4), 245-254.
- HAYNES, B.F., WRIGHT, R. and McCRAKEN, J.P. (1976). Mollaret meningitis a report of three cases. *J.A.M.A.*, 236, 1967-1969.
- HERMANS, P., GOLDSTEIN, N. and WELLMAN, W. (1972). Mollaret meningitis and differential diagnosis of recurrent meningitis. *Am. J. Med.*, 52, 128-140.
- LARBRISSEAU, A., RENEVEY, F., BROCHU, P., DECARIE, M. and MATHIEU, J.P. (1980). Recurrent chemical meningitis due to an intraspinal cystic teratoma. *J Neurosurg* 52, 715-717.
- MOLLARET, M.P. (1944). La méningite endothélio-leucocytaire multi-récurrente bénigne. Syndrome nouveau ou maladie nouvelle. *Rev. Neurol. (Paris)*, 76, 57-56.
- MOLLARET, P. (1977). La méningite endothélio (?) leucocytaire multi-récurrente bénigne. *Rev. Neurol. (Paris)* 133, 225-244.
- MOLLARET, P. and CASTAIGNE, G. (1952). Un type spécial de méningite endothélio-leucocytaire multi-récurrente bénigne avec fluxions parotidiennes synchrones: isolement d'un ultra-virus ou embryon de poulet. *Bull. Soc. Med. Hop. (Paris)*, 2, 946-954.
- MORA, J.S. and GIMENO, A. (1980). Mollaret meningitis. Report of a case with recovery after colchicine. *Ann. Neurol.*, 8, 631-633.
- REIMANN, H.A., (Mars 1977). Mollaret meningitis. *J.A.M.A.*, 237, 960-961.
- SWARTZ, M. and DODGE, P.R. (1965). Bacterial meningitis a review of selected aspects. *N.E.J.M.*, 272, 842-848.