

# LA PATHOLOGIE VASCULAIRE CEREBRALE

Les lésions de l'arbre vasculaire cérébral peuvent avoir plusieurs conséquences :

- soit interrompre ou réduire la circulation artérielle privant ainsi le parenchyme cérébral des échanges métaboliques nécessaires à sa fonction : c'est l'ischémie cérébrale
- soit entraîner l'extravasation de sang dans le cerveau ou les méninges par rupture artérielle ou veineuse : c'est l'hémorragie cérébrale et/ou méningée
- soit empêcher l'écoulement veineux dans les thrombophlébites cérébrales .

On considère que la pathologie vasculaire cérébrale est ischémique dans 80 % des cas, hémorragique dans 20 % avec une proportion quasi identique d'hémorragies cérébrales et d'hémorragies méningées. Les thrombophlébites représentent un groupe mineur, inférieur à 1 %. Les maladies vasculaires cérébrales constituent dans les pays occidentaux la 3ème cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et le cancer. Elles ne deviennent fréquentes qu'au-delà de 55 ans et doublent alors par tranche de 10 ans pour atteindre leur valeur maximale au-delà de 75 ans (prévalence de 1.700/100.000) avec une légère prépondérance masculine. Leur fréquence a diminué de 30 % environ au cours des 25 dernières années à l'exception des hémorragies méningées, probablement en raison d'un meilleur traitement de l'hypertension artérielle dont le rôle étiologique majeur sera souligné.

## I. L'ISCHEMIE CEREBRALE

### A. DÉFINITION

L'ischémie cérébrale peut être définie comme une réduction de la circulation artériolocapillaire cérébrale sous un seuil nécessaire au maintien de la fonction cérébrale. Elle peut être généralisée (dans le choc, l'arrêt cardiaque, la strangulation, la suffocation, l'intoxication au CO) ou focale par une diminution critique du débit sanguin dans un territoire artériel. On parlera d'encéphalopathie postanoxique (anoxie ischémique) dans le premier cas et d'accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI) dans le second cas. Celui-ci se traduira par un déficit neurologique focal en raison de la spécialisation fonctionnelle topographique du cerveau.

La durée des manifestations neurologiques permet de distinguer 3 catégories d'AVCI :

- l'accident ischémique transitoire (AIT) lorsqu'elle n'excède pas 24 heures. En règle générale, la durée des AIT est de l'ordre de quelques minutes. Le risque de récurrence sous forme d'un infarctus cérébral constitué est élevé dans les heures et les jours qui suivent;
- l'accident neurologique progressif (progressive stroke) : il s'agit d'AIT répétés, de durée et de sévérité croissantes, avec extension du déficit neurologique, ou d'une détérioration progressive par palier en quelques heures sans récupération intermittente;
- l'infarctus cérébral constitué; une forme mineure est celle où les symptômes récupèrent quasi complètement en 72 heures (RIND: Reversible Ischemic Neurological Deficit).

Cette classification, qui ne préjuge pas de la pathologie sous-jacente, est traditionnellement utilisée pour évaluer le pronostic et les effets des traitements dans l'ischémie cérébrale.

Soulignons que ces 3 catégories partagent les mêmes mécanismes, les mêmes étiologies et les mêmes thérapeutiques préventives.

## B. ÉPIDÉMIOLOGIE

Outre l'âge, plusieurs facteurs de risque ont été isolés par les enquêtes épidémiologiques.

L'hypertension artérielle en constitue le principal. Le risque est ici directement proportionnel au chiffre de la pression artérielle, qu'elle soit systolique, diastolique ou moyenne, quel que soit l'âge tant pour les ischémies que les hémorragies cérébrales. Ainsi 15 % seulement des patients atteints d'AVC sont indemnes de toute hypertension artérielle.

En fait, l'hypertension artérielle favorise les maladies vasculaires cérébrales selon deux mécanismes.

D'une part, elle accélère le processus d'athérosclérose situé au niveau des grosses artères à destination cérébrale, parallèlement aux autres facteurs de risque connus : diabète, dyslipidémies, tabac, contraceptifs oraux et elle participe ainsi aux AVC d'origine thromboembolique. D'autre part, elle constitue une cause importante d'altération des petites artères intracérébrales à l'origine des hémorragies cérébrales, des lacunes et de l'encéphalopathie hypertensive.

Les cardiopathies (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire, foramen ovale patent avec anévrisme du septum) multiplient également les risques d'AVC surtout ischémiques, tout comme le diabète.

## C. ETIOPATHOGÉNIE

1) Maladie occlusive des gros vaisseaux, soit cervicaux, soit intracrâniens

Au cours des 30 dernières années, l'étude de l'arbre vasculaire à destination cérébrale a démontré le rôle étiologique principal de l'athérosclérose dans les infarctus cérébraux. Celle-ci touche essentiellement les gros vaisseaux, les carotides dans leur trajet cervical et le tronc basilaire, prédominant au niveau des bifurcations et des courbes. Ce sont les carotides internes et le tronc basilaire qui, à leur origine et à leur terminaison, sont les plus touchés.

Ces lésions d'athérosclérose peuvent entraîner une sténose sévère ou une oblitération de la lumière artérielle et constituer ainsi un obstacle hémodynamique responsable d'une ischémie au sein d'un lit vasculaire en aval, ischémie fréquemment prévenue par la mise en jeu des collatérales qui seront décrites ultérieurement. Elles peuvent cependant, à partir du thrombus mural qu'elles initient, entraîner des embolies dans les artères en aval; ce mécanisme paraît rendre compte de la majorité des ischémies cérébrales (transitoires ou définitives). Les emboles ainsi créés peuvent être fibrino-plaquettaires, fibrinocruoriques ou constitués de cristaux de cholestérol. Ils peuvent être détectés à l'examen des artères du fond de l'œil dans certains cas d'amaurose fugace.

On sait que pour une lésion artérielle identique, la nécrose parenchymateuse ischémique peut varier considérablement selon les patients. Cette variation résulte du développement d'un réseau anastomotique qui caractérise la circulation cérébrale. On peut y distinguer 3 niveaux :

- au niveau de la portion cervicale des artères à destination cérébrale : anastomose entre les carotides interne et externe par l'artère ophtalmique, anastomose entre l'artère vertébrale et la carotide externe ainsi que les artères cervicales, anastomose entre l'artère sous-clavière et la carotide externe.
- à la base du cerveau, le polygone de Willis, dont le type morphologique détermine la valeur fonctionnelle. Idéalement il assure un échange entre les circulations carotidiennes et vertébrales.
- à la surface du cerveau, un réseau anastomotique pie-mérien entre les branches corticales des artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure.

La fonction de ces collatérales va dépendre de la localisation de l'obstacle, de la rapidité avec laquelle il se constitue, de leur perméabilité ainsi que de la pression artérielle.

Leur mise en jeu explique la topographie de certains infarctus : soit au centre d'un territoire artériel lorsque l'obstacle hémodynamique se situe au niveau du tronc artériel principal (par exemple une sylvienne) permettant au réseau pie-mérien anastomotique de prendre en charge la périphérie du territoire vasculaire concerné, soit au contraire en périphérie (infarctus de jonction) lorsqu'une lésion carotidienne obstructive entraîne une réduction du débit dans les territoires les plus distaux

des artères cérébrales qui en dépendent.

## 2) Embolies d'origine cardiaque et aortique

Les embolies peuvent également trouver leur origine dans les chambres cardiaques en particulier en cas de fibrillation auriculaire avec rétrécissement mitral mais aussi en cas de fibrillation auriculaire sans valvulopathie, de valves artificielles, d'infarctus du myocarde, d'anévrismes myocardiques.

Une cause plus rare est la survenue d'embolies paradoxales à partir d'un foramen ovale patent, associé ou non à un anévrisme du septum. Plus récemment, la survenue d'embolies à partir de plaques athéroscléreuses de l'aorte ascendante et de la crosse aortique a été démontrée.

Dans certains cas, après avoir provoqué une occlusion aiguë d'une artère cérébrale et une ischémie en aval, l'embolie peut se fragmenter et se mobiliser secondairement; le flux sanguin reprend, mais dans un territoire ischémié où la barrière hémato-encéphalique a été irrémédiablement lésée. Il en résulte une extravasation de sang et un ramollissement hémorragique, appelé aussi "ramollissement rouge".

## 3) Maladie des petits vaisseaux cérébraux

L'ischémie cérébrale peut également être la conséquence d'une atteinte des petits vaisseaux entraînant la formation de lacunes. L'hypertension artérielle y joue un rôle majeur mais non constant.

Le terme de lacune désigne des petites cavités de forme variable, de 0,5 à 15 mm de diamètre, visibles à l'examen macroscopique des cerveaux d'hypertendus, situées essentiellement dans la profondeur du parenchyme cérébral (putamen, pont, thalamus, noyau caudé, capsule interne, centre ovale).

Elles correspondent à des infarctus ischémiques de petite dimension sur le trajet d'artères terminales de petit calibre (50 à 200  $\mu$ ) directement issues de troncs artériels principaux (dont le diamètre est de 6 à 8 mm). Elles peuvent également être la conséquence de foyers hémorragiques très limités se transformant au cours des semaines en une cavité kystique punctiforme. Sous l'effet de l'élévation tensionnelle qui leur est directement transmise, les parois de ces petites artères intraparenchymateuses subissent des remaniements (prolifération conjonctivale, aspect de nécrose fibrinoïde, microathérome) regroupés dans l'appellation "lipohyalinose". Celle-ci a pour effet de rétrécir ou d'oblitérer la lumière artérielle entraînant la nécrose du territoire de petite dimension que vascularise ce type d'artères.

La fragilité de la paroi de ces artères explique également la possibilité de rupture et d'hémorragie. Bien souvent asymptomatiques, ces petits foyers d'attrition tissulaire peuvent cependant entraîner des manifestations, le plus souvent élémentaires. Plusieurs tableaux cliniques ont ainsi été isolés : hémiparésie pure sans aucun trouble sensitif, visuel ou cortical (pure motor stroke) par lésion de la capsule interne et du pont, hémihypoesthésie isolée par lésion thalamique (pure sensory stroke), parésie crurale avec ataxie homolatérale par lésion de la capsule interne (ataxic hemiplegia), dysarthrie avec maladresse de la main par lésion du pont (dysarthria and clumsy hand).

Le diagnostic étiologique des lacunes, bien que parfois difficile, a plusieurs implications : rendre l'angiographie cérébrale inutile, éviter les anticoagulants (étant donné la coexistence des anévrismes de Charcot et de Bouchard - voir plus loin - et des lésions de lipohyalinoses), concentrer la thérapeutique sur la tension artérielle et avoir un pronostic fonctionnel favorable avec une résolution le plus souvent satisfaisante des déficits neurologiques.

La multiplicité de ces lacunes va cependant être à l'origine d'état lacunaire par l'interruption des voies motrices qu'elles entraînent, et d'un syndrome pseudobulbaire .

Celui-ci est caractérisé par une marche à petits pas, une dysarthrie, une dysphagie, la libération des automatismes émotionnels (rire et pleurer spasmodiques), un syndrome pyramidal bilatéral et fréquemment un tableau démentiel (une des formes de démence artériopathique).

Enfin ces lésions peuvent aboutir par l'atteinte confluyente de la substance blanche à une entité dénommée leuco-encéphalopathie sous-corticale de Binswanger.

Celle-ci n'est pas rare et est caractérisée anatomiquement par une démyélinisation diffuse prédominant dans les régions périventriculaires, associée à des lacunes. Cliniquement, le tableau est celui d'une démence progressive associée à la survenue d'un ou plusieurs accidents vasculaires entraînant le plus souvent un syndrome pseudobulbaire. La tomodensitométrie cérébrale (CT scan) permet de visualiser l'atteinte de la substance blanche qui apparaît diffusément hypodense.

Cet aspect particulier d'hypodensité de la substance blanche au CT scan peut s'observer indépendamment de tout déficit cliniquement décelable. Il pourrait ne représenter qu'un simple œdème, à la limite une démyélinisation sans altération fonctionnelle des axones. La résonance magnétique nucléaire la met en évidence de façon encore beaucoup plus nette que le CT scan. En définitive, ce seraient les lacunes qui y sont associées qui conditionneraient le tableau clinique pseudobulbaire et/ou démentiel. Par ailleurs, il faut signaler que lacunes et leuco-encéphalopathie sous-corticale peuvent s'observer en dehors de toute hypertension artérielle chronique. On pourrait donc imaginer que l'hyalinose des petites artères constituant le substrat anatomique fondamental de cet état représente comme telle une entité pathologique souvent mais non exclusivement liée à l'hypertension artérielle.

#### 4) Causes plus rares

##### a) Vasculopathies non athéroscléreuses

- Dissection artérielle carotidienne ou vertébrale.

- Artérites :

  - \* infectieuses (tuberculose, syphilis, listériose, mycoses, zona ...)

  - \* collagénoses (PAN, LED, Behçet)

  - \* gigantocellulaires (Takayashu, artérite temporale)

  - \* sarcoïdoses

  - \* artérite granulomateuse du SNC.

- Dysplasie fibromusculaire.

- Moya-Moya.

- Angiopathie congophile (amyloïdose).

- Angiopathie métabolique (homocystinurie - Fabry).

##### b) Hémopathies : polycythémie, dysglobulinémie, thrombocythémie, anémie à cellules falciformes, coagulation intra-vasculaire disséminée, troubles des fonctions plaquettaires;

Certains troubles de la crase sanguine peuvent également dans une minorité de cas, favoriser une ischémie cérébrale par un mécanisme thromboembolique.

On considère que 50 % des ischémies cérébrales résultent d'accidents thromboemboliques sur lésions d'athérosclérose, 25 % ont une origine cardiaque, et 25 % sont dus à des lacunes.

## D. SYMPTOMATOLOGIE

Le premier élément évocateur d'un accident vasculaire cérébral est la rapidité de son installation. L'AVC se manifeste le plus souvent par un déficit neurologique brutal, non convulsif, focal, d'importance variable, parfois évolutif. Le déficit peut être d'emblée maximal (lorsqu'il a une origine embolique) mais il peut se constituer en quelques minutes, en quelques jours avec parfois une évolution saltatoire (en cas de thrombose carotidienne par exemple).

L'autre élément de ce profil temporel caractéristique est l'arrêt puis la régression du déficit neurologique, régression parfois très rapide (en quelques minutes ou quelques heures), parfois prolongée (semaines ou mois).

Cette évolution s'oppose à l'évolution progressive du déficit neurologique, en tache d'huile, sans récupération, des processus expansifs cérébraux .

Nous avons déjà indiqué les 3 catégories d'AVCI qu'il est classique de distinguer en fonction de la durée des manifestations neurologiques.

Les manifestations neurologiques vont dépendre de la topographie des territoires vasculaires; on distingue deux grands territoires :

- le territoire carotidien
- le territoire vertébrobasilaire.

De la carotide interne dépendent les artères cérébrales antérieure et moyenne. Elles assurent avec les artères cérébrales postérieures, issues du tronc basilaire, la vascularisation des deux hémisphères cérébraux. Le tronc cérébral et le cervelet dépendent du tronc basilaire et de ses branches ainsi que des artères vertébrales.

Chaque artère cérébrale possède deux territoires hémisphériques : un territoire superficiel, cortical, et un territoire profond, sous-cortical. Ces territoires peuvent être touchés isolément ou simultanément.

#### Artère carotide interne

Le tableau clinique de l'athérosclérose carotidienne se confond le plus souvent avec celui des lésions de l'artère cérébrale moyenne.

Seul le syndrome alterne optico-pyramidal (baisse d'acuité visuelle d'un côté par ischémie du territoire de l'artère ophtalmique, première branche de division de l'artère carotide, hémiparésie controlatérale simultanée) est spécifique de l'atteinte carotidienne (thrombose le plus souvent). En cas de dissection carotidienne spontanée ou post-traumatique (lésion de la paroi entraînant la formation d'un thrombus intra-mural et l'oblitération partielle ou totale de la lumière vasculaire), une douleur cervicale peut être présente avec irradiation vers la face, et présence d'un syndrome de Claude-Bernard-Horner par irritation des voies sympathiques péricarotidiennes.

#### Artère cérébrale antérieure

. atteinte cortico-sous-corticale :

- hémiparésie crurale (parfois avec troubles sensitifs) et atteinte proximale du membre supérieur (épaule)
- parfois syndrome frontal, troubles sphinctériens, euphorie ou indifférence, réflexe de préhension (grasping) controlatéral.

. atteinte profonde (artère de Heubner, inconstante, irriguant la partie antérieure de la capsule interne) : hémiparésie.

#### Artère cérébrale moyenne

a) hémisphère dominant :

. territoire profond : hémiparésie proportionnelle sans trouble sensitif ni hémianopsie

. territoire superficiel : hémiparésie à prédominance brachiofaciale :

\* branches ascendantes : - syndrome operculaire

- aphasie de Broca

\* branches postérieures : - aphasie de Wernicke

- hémianopsie latérale homonyme

- troubles sensitifs de l'hémicorps controlatéral

b) hémisphère mineur :

. territoire profond : hémiparésie proportionnelle sans trouble sensitif ni hémianopsie

. territoire superficiel :

- hémiparésie à prédominance brachiofaciale

- syndrome operculaire

- héli-asomatognosie
- anosognosie
- hémianopsie latérale homonyme
- troubles sensitifs de l'hémicorps controlatéral.

#### Artère cérébrale postérieure

. territoire profond : syndrome thalamique :

- hémihypoesthésie controlatérale à tous les modes
- syndrome de Claude Bernard Horner homolatéral
- syncinésies homolatérales d'imitation

. territoire superficiel :

- hémianopsie homonyme latérale
- agnosies visuelles (agnosie des couleurs, alexie agnosique pour les atteintes gauches, prosopagnosie pour les lésions de l'ACP droite).

#### Ischémie au niveau du tronc cérébral

Elle détermine le plus souvent un syndrome alterne :

- déficit sensitivomoteur controlatéral à la lésion
- atteinte de paires crâniennes homolatérale à la lésion.

On décrit ainsi classiquement :

- atteinte du III + hémiparésie controlatérale : syndrome de Weber par lésion mésencéphalique
  - atteinte du VII + hémiparésie controlatérale : syndrome de Millard-Gubler à l'étage protubérantiel.
- C'est toutefois le ramollissement du territoire latéral du bulbe, par thrombose de l'artère vertébrale ou d'une de ses branches (artère cérébelleuse postérieure et inférieure - PICA) qui détermine le tableau clinique le plus fréquent dans le cadre des ischémies du tronc cérébral: le syndrome de Wallenberg . Celui-ci débute le plus souvent par une symptomatologie vestibulaire (vertiges, nausées, vomissements).

A ces troubles de l'équilibre vont s'associer :

. du côté de la lésion :

- une thermo-analgésie de l'hémiface
- un syndrome de Claude Bernard-Horner
- une paralysie de l'hémivoile, de l'hémipharynx (signe du rideau) et de la corde vocale responsable d'une dysphagie et d'une dysarthrie
- un syndrome cérébelleux.

. du côté opposé à la lésion : une thermo-analgésie du tronc et des membres complète ou partielle.

Dans les ischémies bilatérales du tronc cérébral, par exemple à la suite d'une thrombose de l'artère basilaire, on peut observer de multiples combinaisons de symptômes et en particulier le "locked in" syndrome décrit dans le diagnostic différentiel des comas.

D'autre part, l'insuffisance vertébrobasilaire désigne l'ischémie transitoire du tronc cérébral à l'origine de manifestations polymorphes et résolutive telles que les troubles de l'équilibre, les troubles visuels (diplopie, diminution bilatérale de la vision, hémianopsie), des déficits sensitivomoteurs bilatéraux ou à bascule, des troubles de la coordination ou des chutes brutales sans perte de connaissance (drop-attack) suivis d'un relèvement rapide. Ce cadre très large est souvent utilisé pour attribuer à certaines manifestations isolées, tels que les troubles de l'équilibre fugaces, une étiologie sans pouvoir en faire la preuve. L'association par contre de plusieurs déficits décrits rend ce diagnostic plus vraisemblable mais le diagnostic de certitude reste difficile.

## E. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans le groupe des AVC, l'examen clinique ne permet pas de distinguer de manière fiable les hémorragies des ischémies. Les critères cliniques suggestifs d'hémorragie cérébrale sont les céphalées, les vomissements et les troubles de la conscience associés à une installation brutale du déficit, mais ils ne sont pas constants ni spécifiques. Seul le CT scan représente une méthode sûre pour discriminer les unes des autres. En cas d'hémorragie, la présence de sang frais sera visible d'emblée sous forme d'un hypersignal en l'absence d'injection de produit de contraste. En cas d'ischémie, le CT scan restera normal durant les premières heures, puis apparaîtra une hypodensité correspondant à la zone de nécrose cérébrale.

Quelles sont les pathologies autres qu'ischémiques et vasculaires qui peuvent parfois donner le change ?

- a) L'hypoglycémie peut parfois entraîner un déficit neurologique focal sans symptômes généraux (confusion, décharge autonome)
- b) la migraine accompagnée (parfois sans céphalée) ou compliquée
- c) l'épilepsie partielle sensitive : l'évolution des troubles sensitifs est différente : extension de proche en proche et non atteinte globale d'emblée
- d) néoplasmes (souvent par un mécanisme d'hémorragie intratumorale) : représentent en général 5 % des tableaux d'AVC dans les hôpitaux généraux
- e) affections démyélinisantes : autre groupe d'âge, contexte clinique différent
- f) hématome sous-dural : céphalées, somnolence, discrète confusion à l'avant-plan par rapport à un déficit tel qu'une hémiparésie
- g) l'encéphalopathie hypertensive.

Ce terme désigne les troubles cérébraux souvent réversibles associés à une élévation rapide et importante de la tension artérielle en l'absence d'occlusion vasculaire et d'hémorragie.

Elle peut se développer de façon inopinée, dans l'éclampsie ou la glomérulonéphrite aiguë ou succéder à une hypertension artérielle chronique essentielle ou secondaire.

Sous l'influence d'une élévation rapide de la tension artérielle, les capacités d'autorégulation de la circulation artérielle cérébrale peuvent être dépassées pour des valeurs tensionnelles déterminées par le régime tensionnel habituel préalable du patient. Celles-ci seront en effet plus basses chez les normotendus que chez les hypertendus.

Les actions mécaniques de l'hypertension artérielle sur la paroi vasculaire entraînent alors, comme dans d'autres parenchymes, une nécrose fibrinoïde des artères avec augmentation de la perméabilité vasculaire, œdème cérébral, exsudats périvasculaires, hémorragies pétéchiales et infarctus miliaires. La symptomatologie clinique qui en découle n'est pas propre à l'encéphalopathie hypertensive. Seule sa liaison à l'HTA (attestée par sa disparition avec la normalisation de la TA) permet de poser le diagnostic.

L'intervalle entre l'élévation de la TA et les manifestations cliniques s'étend en moyenne de 12 à 48 heures. Celles-ci débutent par des céphalées, des nausées et vomissements ainsi qu'une altération de l'état de conscience (confusion, somnolence). Des signes neurologiques en foyer peuvent apparaître : hémiparésie, troubles phasiques, troubles visuels, d'origine corticale, raideur de nuque ainsi que des crises d'épilepsie. Ce tableau est souvent associé à un stade IV à l'examen du fond de l'œil. Le tracé EEG est perturbé de manière aspécifique le plus souvent.

Le CT scan peut montrer un collapsus ventriculaire ainsi que des zones hypodenses dans la substance blanche, modifications secondaires à l'œdème. Le LCR est hypertendu avec une augmentation des protéines et une pléiocytose lymphocytaire. Le diagnostic différentiel se posera avec les AVC (ischémiques et hémorragiques), les méningoencéphalites et les tumeurs. La tomodensitométrie cérébrale, l'aspect du FO, l'EEG et l'examen du LCR permettront en général de trancher.

Le traitement visera essentiellement un retour à la normale des valeurs tensionnelles à l'aide d'une médication d'action rapide et réversible, sans effet dépresseur sur le SNC, non toxique.

#### F. EXAMENS PARACLINIQUES

Une mise au point neurovasculaire nécessite une batterie d'examens qui comprendra :

1. une tomodensitométrie cérébrale (C.T. scan) ou une résonance magnétique cérébrale
2. Doppler et écho-Doppler des carotides
3. un bilan cardiovasculaire et tensionnel, avec échographie transthoracique et souvent aussi transœsophagienne; ECG; Holter de 24 heures
4. un bilan biologique
5. une artériographie des vaisseaux du cou et des vaisseaux cérébraux; elle est de plus en plus souvent remplacée par une angio-MR (angiographie par résonance magnétique)
6. un examen ophtalmologique (fond d'œil)
7. une scintigraphie par SPECT
8. plus rarement, un examen du LCR
9. dans certains cas, un électroencéphalogramme.

Les examens complémentaires permettent d'évaluer, parallèlement à l'examen clinique, l'extension et le degré de l'ischémie cérébrale et assurer le diagnostic différentiel. Ils constituent d'autre part les moyens de préciser l'étiologie des AVC et l'extension des lésions artérielles à l'ensemble de l'arbre artériel.

1°) La tomodensitométrie cérébrale fait apparaître l'infarctus cérébral comme une zone hypodense dont les limites et la topographie sont parfaitement définies. Toutefois, cet aspect n'est pas visible au cours des 24 premières heures qui suivent l'installation du déficit neurologique. Après une à trois semaines, peuvent apparaître, lors de l'administration d'un opacifiant (produit de contraste iodé) des structures hyperdenses, souvent voisines de l'infarctus cérébral et épousant la topographie des circonvolutions du cortex. Il s'agit de vaisseaux dilatés, ayant perdu leur autorégulation, représentant ce qui a été appelé une "perfusion de luxe".

Le CT scan pratiqué dans les heures qui suivent l'AVC permet d'exclure à 100% une hémorragie cérébrale (structure hyperdense sans opacifiant) ainsi qu'une tumeur.

L'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) est encore plus sensible que le scanner cérébral et peut détecter la présence d'un AVC dès les premières heures de son installation. La même technique permet de visualiser le polygone de Willis et les artères du cou, et mesurer la perfusion cérébrale.

2°) Les axes artériels à destinée encéphalique peuvent être explorés par :

- la vélocimétrie doppler : celle-ci dépiste les sténoses et les oblitérations artérielles à partir des modifications hémodynamiques qu'elles entraînent. Elle utilise les ultrasons comme méthode de détection.
- l'écho-Doppler : les ultrasons fournissent dans ce cas une image des axes artériels accessibles (essentiellement carotides primitives et origine des carotides internes) et de leurs lésions.
- le Doppler transcrânien permet de mesurer la vitesse du flux sanguin dans les artères cérébrales moyennes et postérieures. Associée à une injection de microbulles par voie intraveineuse, il permet de détecter la présence d'un foramen ovale patent et d'un shunt droit-gauche.

3°) Le bilan cardiovasculaire et tensionnel sera exhaustif, surtout en cas d'AVC chez des patients de moins de 45 ans.

Seul le Doppler transoesophagien permet de bien visualiser l'oreillette gauche, la crosse aortique et la présence d'un foramen ovale patent.

4°) Les examens biologiques (lipides, glycémie à jeun, examen hématologique, étude de l'hémostase) permettent de détecter certains facteurs de risques.



5°) L'artériographie carotidienne ou vertébrale destinée à visualiser le réseau artériel intracrânien permet d'y localiser les lésions artérielles éventuelles (siphon carotidien, sténose ou obstruction de la sylvienne, du tronc basilaire). Elle n'est que peu utilisée car le plus souvent dénuée d'implications thérapeutiques si l'on excepte les interventions d'anastomose temporo-sylvienne qui appartiennent encore au cadre des traitements expérimentaux. L'angiographie de la crosse aortique opacifie l'ensemble des vaisseaux artériels à destinée cérébrale et en définit les lésions. Elle constitue un examen indispensable avant toute intervention chirurgicale au niveau carotidien.

6°) L'examen ophtalmologique permet une visualisation directe des vaisseaux réiniens au fond d'œil.

7°) Les explorations radio-isotopiques contribuent à quantifier les modifications circulatoires liées à l'infarctus cérébral par la mesure du débit sanguin cérébral régional. L'angioscintigraphie (étude de la migration et de la fixation d'un traceur radioactif au niveau des hémisphères cérébraux après son injection par voie I.V.) montre une hypoactivité lors du passage du traceur à la phase vasculaire, en cas d'obstruction artérielle, et une hyperactivité tardive (par passage et accumulation du traceur radioactif dus aux lésions de la barrière hématoencéphalique en regard de l'infarctus cérébral). Cette hyperactivité possède une morphologie en "carte géographique" (contrairement aux tumeurs d'aspect fréquemment ovoïde).

8°) Le LCR peut montrer une légère pléiocytose (polynucléaires) ainsi qu'une élévation modérée de la protéinorachie. Son examen est le plus souvent réalisé en vue d'exclure une lésion vasculaire inflammatoire ou infectieuse (artérites des méningites chroniques, des collagénoses, embolies septiques de l'endocardite d'Osler ou thrombophlébites cérébrales).

9°) L'électroencéphalogramme ne sera réalisé que si on suspecte une origine épileptique à un état confusionnel persistant (état de mal non convulsif). L'épilepsie vasculaire est rare au stade aigu et n'apparaît que tardivement sur la cicatrice gliotique.

## G. TRAITEMENT

### 1. Traitement préventif

En pathologie vasculaire cérébrale, la prévention constitue actuellement la meilleure des armes thérapeutiques, tant sont limités nos moyens de traiter un AVCI constitué. Comme pour toute pathologie, elle consistera à isoler une population à haut risque dans chaque catégorie d'AVCI.

#### a) prévention primaire

Pour les thromboembolies d'origine artérielle (environ 50% des AVCI), ce sont les patients présentant des souffles cervicaux asymptomatiques et/ou des facteurs favorisant l'athérosclérose (hypertension artérielle, diabète, hyperlipémie, tabagisme, élévation de l'hématocrite, contraceptifs hormonaux) qui seront recherchés afin de définir les lésions artérielles éventuelles par les examens complémentaires non invasifs précédemment décrits.

#### b) prévention secondaire

Après un AIT ou un premier AVCI, outre le traitement des facteurs de risque, une prévention secondaire est indiquée :

- le traitement médical : il est basé sur l'utilisation de l'acide acétylsalicylique pour son activité sur l'agrégation plaquettaire (stade initial de la thrombose).

Il est admis que l'ASA, à la dose de 100 mg/jour, diminue le risque d'AVCI en cas d'ischémie

cérébrale transitoire. La supériorité de son association à d'autres agents d'action voisine (dipyridamole) reste controversée.

Dans les cardiopathies emboligènes, les anticoagulants sont le plus souvent indiqués en l'absence de traitement étiologique. Les fibrillations auriculaires (sur rétrécissement mitral ou idiopathique) avec embolies systémiques en constituent les principales indications.

Les lacunes seront prévenues par un traitement adéquat de l'hypertension artérielle.

- le traitement chirurgical :

.L'endartériectomie proposée pour les lésions d'athérosclérose accessibles chirurgicalement (essentiellement les axes carotidiens dans leur trajet extracrânien) supprime les risques de thromboembolie ultérieure. Elle comporte cependant des complications (moins de 3 % des cas) qui la fait réserver aux lésions carotidiennes symptomatiques ou sévères à condition que le "terrain" vasculaire soit favorable. L'indication du traitement chirurgical doit être évaluée dans chaque cas particulier, mais est formelle en cas de sténose symptomatique supérieure à 70 %.

L'endartériectomie n'est pas indiquée dans les sténoses asymptomatiques inférieures à 70 %.

.L'anastomose temporosylvienne (entre la temporale superficielle et l'artère cérébrale moyenne) possède des indications qui restent en pratique exceptionnelles. Les résultats en sont encore très contestés.

## 2. Traitement de l'infarctus cérébral constitué

Mesures médicales générales :

- assurer la stabilité de la tension artérielle (rechercher les hémorragies des ulcères de stress, l'infarctus du myocarde, l'embolie pulmonaire)
- assurer une ventilation adéquate, un équilibre hydroélectrolytique
- traiter le diabète : les infarctus cérébraux sont d'autant plus étendus que la glycémie est élevée.

Mesures spécifiques : les vasodilatateurs, les agents hyperosmolaires (glycérol, mannitol), les corticoïdes pour lutter contre l'œdème cérébral, le dextran de faible poids moléculaire, le coma barbiturique, les antiagrégants plaquettaires, sont autant de traitement qui n'ont pas modifié le cours des AVC.

Les anticoagulants sont indiqués dans les anévrysmes disséquants des artères carotides et vertébrales, pour une durée de 3 à 6 mois, et dans les rares formes progressives d'ischémie cérébrale.

La thrombolyse n'est réalisée que dans des AVC très précoces (moins de 6 heures), surtout lorsqu'il sont localisés au niveau vertébrobasilaire (thrombose du tronc basilaire, par exemple). Elle peut se faire "in loco", lors d'une artériographie, ou par voie intraveineuse. Elle peut se compliquer de ramollissements hémorragiques dans 6 à 8 % des cas.

Traitement étiologique : dans les troubles de l'hémostase, les cardiopathies, les artérites.

## II. LES HÉMORRAGIES CÉRÉBRALES

### A. INTRODUCTION

L'extravasation de sang dans le cerveau et/ou les leptoméniges constitue l'hémorragie cérébrale et/ou méningée. Seules seront envisagées dans ce chapitre les hémorragies cérébrales non traumatiques secondaires à l'hypertension artérielle et aux troubles de l'hémostase. Les hémorragies liées à un infarctus (ramollissement hémorragique) ont déjà été envisagées; celles causées par un tumeur, par une rupture de malformations vasculaires ou par un traumatisme seront discutées dans le cours de Neurochirurgie.

### B. ETIOPATHOGÉNIE

L'hypertension artérielle représente la cause principale des hémorragies cérébrales. Celles-ci touchent alors essentiellement les sujets âgés de 50 à 70 ans.

Les hémorragies de l'hypertension artérielle (HTA) résulteraient de la rupture de la paroi des artères intracérébrales de petit calibre au niveau de micro-anévrysmes décrits par Charcot et Bouchard.

Ceux-ci seraient créés par la distension mécanique de la paroi artérielle sous l'effet de l'hypertension, en particulier au niveau des artères perforantes directement issues des gros troncs artériels et soumises aux mêmes valeurs tensionnelles que ceux-ci (ce qui n'est pas le cas pour les petites artères situées distalement sur l'arbre vasculaire artériel).

D'autres hémorragies cérébrales de la personne âgée ne sont pas liées à l'HTA mais à une amyloïdose primitive de la paroi des artères cérébrales uniquement (angiopathie amyloïde du SNC).

Cette angiopathie peut être isolée ou concomitante à une maladie d'Alzheimer.

De rares formes familiales autosomales dominantes ont été rapportées. La substance amyloïde est protéique et peut contenir du peptide amyloïde Ab et de la cystatine C.

Dans ce cadre, les hémorragies sont surtout lobaires et ont tendance à récidiver dans différents lobes cérébraux, ce qui entraîne des déficits multiples et des troubles cognitifs.

L'irruption du sang dans le parenchyme cérébral le dilacère et le refoule pour former une collection sanguine (hématome) sous tension. Ce mécanisme explique que la symptomatologie déficitaire neurologique s'associe souvent à des troubles de la conscience en raison des compressions par engagement qu'entraîne ce processus expansif. Lorsque l'évolution le permet, le foyer hémorragique est progressivement détergé par les macrophages laissant après 2 à 6 mois une cavité kystique résiduelle. Au cours des premiers jours, il est fréquent que l'hématome s'ouvre dans la cavité ventriculaire et rende le LCR hémorragique. Cette inondation ventriculaire n'a de conséquence clinique que si elle est massive.

### C. CLINIQUE

La symptomatologie neurologique sera déterminée par l'extension mais surtout par le siège de l'hémorragie cérébrale. On estime que 80 % des hémorragies cérébrales sont hémisphériques, 10 % touchent le cervelet et 10 %, le tronc cérébral, essentiellement au niveau du pont. Parmi les hémorragies hémisphériques, les 4/5 sont situées au niveau des noyaux gris de la base (putamen, thalamus et les capsules externe et interne : ce sont les classiques hémorragies capsulolenticulaire et capsulothalamique) et 1/5 sont lobaires, développés dans la substance blanche des hémisphères cérébraux (lobes frontaux, pariétaux, temporaux, occipitaux ou à proximité du carrefour ventriculaire). L'hémorragie cérébrale possède l'évolution temporelle de l'accident vasculaire cérébral marquée par l'installation brutale et l'évolution rapide du déficit neurologique en quelques minutes ou quelques heures. Celui-ci est fréquemment associé à des céphalées et des vomissements.

Contrairement aux manifestations neurologiques d'origine ischémique, la symptomatologie de l'hémorragie cérébrale ne régresse que lentement parallèlement à l'évolution de l'hématome.

Les larges hémorragies des noyaux gris centraux précipitent rapidement le patient dans le coma

(c'est "l'ictus apoplectique") avec une hémiparésie flasque et déviation de la tête et des yeux du côté opposé à la paralysie. L'évolution est alors marquée par les signes de compression du tronc cérébral par engagement : coma profond, signe de Babinski bilatéral, mouvements de décérébration, mydriase fixée, respiration irrégulière auxquels succède le décès.

Les hémorragies protubérantielles entraînent également un coma rapide avec tétraparésie flasque, myosis bilatéral peu réactif, perte de l'oculomotricité réflexe (réflexes oculocéphaliques ou oculovestibulaires), troubles du rythme respiratoire et décérébration.

Dans les formes moins sévères, on peut mettre en évidence un syndrome de Millard-Gubler et/ou de Foville protubérantiel. Lorsque les hématomes sont moins extensifs, les troubles de la conscience sont moins marqués ou absents et la symptomatologie déficitaire est alors à l'avant-plan :

- déficit moteur (hémiparésie, hémianesthésie, hémianopsie, aphasie (hémisphère dominant), anosognosie (hémisphère mineur) dans l'hémorragie capsulolenticulaire
- déficit surtout sensitif mais aussi moteur, syndrome de Claude Bernard-Horner homolatéral pour l'hématome capsulothalamique, déficit hémianopsique rapidement régressif
- hémiballisme pour les hémorragies du noyau sous-thalamique de Luys
- déficits variables, souvent atypiques, ne respectant pas les syndromes alternes pour les hématomes dits bénins du tronc cérébral
- symptômes correspondant aux différentes fonctions lobaires pour les hématomes lobaires.

Ceux-ci peuvent également entraîner des crises convulsives en phase aiguë (alors souvent généralisées) ou séquellaires (elles seront alors fréquemment partielles).

L'hématome du cervelet mérite une attention particulière en raison de son pronostic fonctionnel défavorable en l'absence d'un traitement chirurgical rapide. Il débute fréquemment par des céphalées occipitales associées à des nausées, des troubles de l'équilibre et des vertiges. L'examen neurologique montre alors l'absence de troubles sensitivomoteurs au niveau des membres, l'absence de signes pyramidaux mais une limitation du regard conjugué du côté de la lésion associée fréquemment à une parésie faciale ipsilatérale, une dysarthrie, une dysphagie et parfois à un nystagmus et à une perturbation des épreuves cérébelleuses cinétiques.

La nuque est raide. L'évolution est marquée, pour peu que le volume de l'hématome soit important, par une altération progressive de l'état de conscience, le coma et le décès par compression progressive du tronc cérébral ou la constitution d'une hydrocéphalie en gênant l'écoulement du LCR ventriculaire au niveau de la fosse postérieure.

#### D. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

La tomodensitométrie cérébrale (CT scan) a apporté un progrès décisif dans le diagnostic des hémorragies cérébrales. Celles-ci sont en effet mises en évidence de façon absolue si cet examen peut être réalisé au cours des premières heures ou des premiers jours qui suivent leur développement.

Elles apparaissent comme des structures hyperdenses dont le volume et les rapports topographiques avec le parenchyme cérébral sont bien définis. Cette méthode permet d'autre part d'apprécier les déplacements causés par l'hématome et l'apparition d'une hydrocéphalie.

Il faut cependant insister sur les erreurs d'un examen tardif.

L'hématome cérébral après quelques semaines d'évolution acquiert une densité semblable à celle du parenchyme cérébral et ne peut plus être évalué que par les déplacements qu'il produit. Cette "disparition" ne signifie donc pas sa détersion anatomique et ce n'est qu'au stade d'image hypodense que l'on peut penser à sa transformation kystique.

Les autres explorations n'apportent que des renseignements indirects (foyer d'ondes lentes à l'EEG, région d'hyperactivité de nature indéterminée à la scintigraphie cérébrale, refoulement des structures vasculaires par un processus avasculaire à l'artériographie cérébrale). Seule la présence d'un LCR hémorragique (dans 80 à 90 % des cas) associée aux autres explorations permettra alors d'évoquer l'hémorragie cérébrale.

Actuellement, l'IRM permet d'affirmer la nature hémorragique d'un AVC, aussi bien en période aiguë que plusieurs mois ou années après l'accident hémorragique. En effet, les dépôts ferriques sous forme d'hémosidérine sont détectables à long terme, vu leur caractère paramagnétique.

#### E. TRAITEMENT

Schématiquement, il faut distinguer deux alternatives.

- le traitement médical :

- celui de tout coma (équilibre hydroélectrique, la liberté des voies aériennes, hémodynamique, etc...)
- le traitement de l'hypertension artérielle : sera progressif chez des sujets dont l'autorégulation est déjà précaire. Il visera essentiellement des élévations tensionnelles sévères (fréquentes comme réponse réflexe à l'hémorragie cérébrale).

- le traitement chirurgical : il sera réservé à des indications précises. Il est prouvé en effet que l'évacuation de l'hématome n'améliore pas le pronostic du patient dont l'état de conscience est profondément altéré, tandis que les interventions sur les hématomes de petite taille et profonds comportent un risque élevé de complications.

La tendance actuelle est de réserver la chirurgie aux patients dont l'état de conscience est satisfaisant mais le déficit neurologique sévère, ou en cas de détérioration secondaire, lorsque les hématomes sont accessibles (essentiellement au niveau de la substance blanche).

Parmi ceux-ci les hématomes du cervelet constituent une urgence en raison de l'altération rapide de l'état neurologique qu'ils entraînent et qui réduit alors les chances de guérison qu'assure un traitement chirurgical précoce (soit drainage ventriculaire initial en cas d'hydrocéphalie secondaire, soit évacuation de l'hématome).

Le drainage chirurgical des hématomes lobaires sur amyloïdose cérébrale est contre-indiqué, étant donné les risques élevés de récurrence hémorragique.

### III. LES THROMBOPHLEBITES CEREBRALES

L'occlusion des sinus veineux de la dure-mère ou des veines cérébrales entraîne une stase circulatoire, un œdème et une érythrodiapédèse dans le parenchyme cérébral voisin pouvant amener une nécrose ischémique constituant le ramollissement veineux dominé par l'importance des phénomènes hémorragiques.

Cet infarctus veineux étendu au cortex et à la substance blanche sera plus ou moins extensif selon la localisation de la thrombose.

On distingue classiquement les thrombophlébites secondaires à une infection de voisinage (otite, mastoïdite, sinusite, amygdalite, furoncle de la face). Elles correspondent le plus souvent aux formes septiques.

D'autre part, les thromboses veineuses primaires, le plus souvent aseptiques sont liées à des causes générales favorisant toutes les thrombophlébites : déshydratation et malnutrition chez l'enfant, le post-partum, le post-abortum, les états septicémiques, les hémopathies, les néoplasmes, la colite ulcéreuse, la maladie de Behçet, les contraceptifs oraux chez l'adulte.

Deux groupes dominant en fréquence cette pathologie : les thrombophlébites postotitiques chez l'enfant et le groupe de thromboses veineuses cérébrales puerpérales chez la femme.

Schématiquement, quatre types de manifestations peuvent participer à la sémiologie des occlusions des sinus veineux :

- un œdème et une dilatation des veines du voisinage secondaires à la stase circulatoire,
- une hypertension intracrânienne par ralentissement de la circulation veineuse et de la résorption du liquide céphalorachidien au niveau du sinus longitudinal supérieur,
- des signes neurologiques en foyer traduisant la nécrose hémorragique cortico-sous-corticale,
- une atteinte des paires crâniennes proche des sinus thrombosés : nerfs oculomoteurs et ophtalmiques pour le sinus caverneux, le trijumeau pour les sinus pétreux, les IX, X et XI pour le sinus latéral au niveau du trou déchiré postérieur.

Les thrombophlébites septiques intéressent essentiellement les sinus latéraux et caverneux proches des foyers suppurés de la face et de la sphère O.R.L. Elles s'accompagnent fréquemment d'un état septicémique.

L'atteinte du sinus latéral entraîne un œdème de la région carotidienne, une douleur mastoïdienne et un syndrome du trou déchiré postérieur lors de l'extension au golfe de la jugulaire.

La thrombophlébite du sinus caverneux détermine un œdème palpébral précoce avec chémosis associé à des dilatations veineuses rétinienne et frontales, une douleur orbitaire, une exophtalmie, une ophtalmoplégie externe, une anesthésie cornéenne et une atteinte du nerf optique.

Les thrombophlébites aseptiques reconnaissent, chez l'adulte, la puerpéralité comme étiologie principale. Elles affectent essentiellement la primipare, une à trois semaines après l'accouchement et sont surtout localisées au sinus longitudinal supérieur. Elles débutent par une céphalée intense, diffuse, parfois prolongée, à laquelle vont succéder des crises convulsives généralisées ou focalisées (dans ce cas volontiers alternantes) ainsi que des signes neurologiques en foyer qui dépendent de l'extension de la thrombose aux veines corticales.

Lorsque l'atteinte est antérieure, on assiste à des déficits moteurs (mono- ou hémiplegie) à prédominance crurale, parfois d'évolution ascendante (par extension aux veines du cortex frontal postérieur), fréquemment à bascule.

Lorsque la thrombose est plus postérieure, des troubles visuels (hémianopsie, syndrome de Balint, aphasia) peuvent également se produire. Des signes d'hypertension intracrânienne (œdème papillaire, atteinte du VI) peuvent s'y associer et être suivis d'un coma.

#### A. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- le liquide céphalorachidien est fréquemment hypertendu, xanthochrome avec une pléiocytose polynucléaire ou lymphocytaire, riche en protéines et en hématies. Il peut cependant être normal

- l'E.E.G. montre fréquemment des signes de latéralisation
- la tomodensitométrie cérébrale peut montrer :
  - des zones hypodenses, parfois hémorragiques, correspondant aux infarctus veineux,
  - l'absence de passage du produit de contraste dans le sinus longitudinal supérieur dans sa partie postérieure.
- C'est l'IRM, ou à défaut l'artériographie carotidienne, qui permet le diagnostic de certitude . Elle révèle la présence d'un caillot dans le sinus thrombosé et la disparition du signal correspondant au flux sanguin. Elle montre aussi les foyers d'œdème ou de ramollissement hémorragique important.

#### B. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Les thrombophlébites septiques peuvent être associées à une méningite, un abcès cérébral, un empyème sous-dural dont elles seront distinguées par l'analyse du LCR et la tomodensitométrie cérébrale ou l'IRM. L'encéphalopathie hypertensive, les angiomes cérébraux, les tumeurs cérébrales constituent d'autres diagnostics à envisager.

#### C. TRAITEMENT

Les mesures principales comprennent :

- une antibiothérapie dans les formes supposées septiques
- des antiépileptiques (diphénylhydantoïne, carbamazépine, valproate)
- une anticoagulation rapide. Celle-ci peut amener la lyse du thrombus et la reperméabilisation du sinus thrombosé.

# LA SCLEROSE EN PLAQUES

## I. ANATOMOPATHOLOGIE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie de la substance blanche du système nerveux central. Le processus pathologique atteint électivement la gaine de myéline. Dans leur grande majorité, les axones restent intacts. Le terme de "plaques" décrit bien l'aspect macroscopique des lésions : circonscrites, limitées comme à l'emporte-pièce, multiples et disséminées dans tout le névraxe. Le terme de "sclérose" désigne le stade terminal, cicatriciel des lésions qui sont le siège d'une intense gliose fibrillaire astrocytaire.

Au sein des hémisphères cérébraux, les lésions montrent une prédilection pour les régions périventriculaires et sous-corticales mais là où la substance blanche est superficielle comme dans le nerf optique, le chiasma, la face antérieure du tronc cérébral, la moelle épinière, elles affleurent à la surface du névraxe. Dans le cervelet, elles occupent souvent le voisinage du noyau dentelé. Au niveau de la moelle, elles ont classiquement une forme triangulaire à base externe et parfois elles peuvent s'étendre jusqu'à interrompre la totalité de l'axe médullaire.

La lésion débute très souvent autour d'une veine par une rupture de la barrière hémato-encéphalique, une infiltration lymphocytaire périvasculaire ("périvascularite") puis une désintégration de la myéline associée à une prolifération de cellules à activité macrophagique. La coloration des graisses neutres qui sont produites par le catabolisme de la myéline est alors positive.

En bordure des plaques fraîches, on observe une réaction inflammatoire lymphoplasmocytaire responsable de la synthèse locale d'immunoglobulines et de la libération de cytokines (interleukine 2, interféron gamma, tumor necrosis factor...).

La réaction astrocytaire à l'origine de la formation d'un réseau de sclérose se produit d'abord au centre de la plaque.

Les oligodendrocytes sont absents dans les lésions chroniques et établies, mais ils ne sont pas toujours la première cible du processus de démyélinisation : dans certains cas, ils peuvent persister et même proliférer, dans d'autres cas, ils semblent dégénérer précocement.

## II. ETIOPATHOGENIE

Elle est inconnue. La SEP est une maladie acquise. Les recherches étiopathogéniques se sont orientées dans deux grandes directions: la présence d'un facteur exogène éventuellement viral et le rôle d'un désordre immunitaire conduisant à un processus auto-immun.

Ø On sait depuis longtemps que les régions de haute prévalence (>40/100.000) de la maladie sont localisées dans les latitudes élevées, que ce soit dans l'hémisphère nord ou dans l'hémisphère sud. Les zones à haut risque sont situées dans le nord des USA et le Canada, la Grande-Bretagne, la Scandinavie et le nord de l'Europe, la Nouvelle-Zélande et la Tasmanie. Ces variations géographiques peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs: des facteurs génétiques concernant les populations envisagées et des facteurs externes liés aux climats tempérés, tels que l'environnement animal, végétal, ainsi que les habitudes alimentaires...

En Europe du Nord et aux USA, la SEP est plus fréquemment observée chez les sujets porteurs des haplotypes HLA A3, B7 et DR 2. Cependant, être porteur de ces haplotypes n'est ni une condition nécessaire ni une condition suffisante pour développer la maladie même dans les cas familiaux qui



représentent 5 à 8 % des sclérosés en plaques. Il faut signaler que la maladie est rare chez les Japonais et les Chinois et n'a jamais été observée chez les Bantous et les Esquimaux.

L'étude des migrants et de leur susceptibilité à développer la maladie a été spécialement étudiée en Israël, aux Etats-Unis et en Afrique du Sud, car " les migrants transportent leur vieille hérédité dans un nouvel environnement ". Aux Etats-Unis, où 250.000 personnes au moins souffrent de sclérose en plaques, il existe un gradient nord-sud de la maladie alors que les soins médicaux peuvent être considérés de qualité égale dans toutes les régions . Cette observation plaide pour des facteurs favorisants présents dans le Nord et protecteurs dans le Sud. Les premiers travaux épidémiologiques de grande envergure ont suggéré que le sujet d'âge inférieur à 15 ans migrant suivant un axe Nord-Sud acquerrait une susceptibilité vis-à-vis de la maladie similaire à celle de sujets nés dans les régions de basse prévalence. Lorsque le changement de latitude s'effectuait plus tard dans la vie, le migrant conservait alors la prévalence existant dans sa région d'origine. Ces constatations qui auraient pu constituer un argument de poids en faveur d'un facteur acquis au cours de l'adolescence n'ont pas toujours été retrouvées dans d'autres études épidémiologiques.

Ø Tant chez l'homme que chez l'animal, une infection virale peut provoquer une maladie démyélinisante. Des mécanismes différents sont possibles:

- la lyse directe par le virus des cellules produisant la myéline, c'est-à-dire l'oligodendrocyte comme dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive due chez l'homme au papovavirus JC ou l'infection par la souche JHM du virus de l'hépatite chez la souris;

- l'infection virale induit une auto-sensibilisation contre les antigènes de la myéline, particulièrement la protéine basique (PB) de la myéline; c'est le cas dans l'encéphalomyélite post-infectieuse des fièvres éruptives de l'enfant en particulier de la rougeole. En effet, les virus tels que ceux de la rougeole, de la rubéole et de la varicelle peuvent provoquer chez certains sujets une sensibilisation des lymphocytes T contre la PB, ce qui favorise très fortement la survenue d'une encéphalomyélite.

Il existe des séquences d'acides aminés dans les antigènes protéiques de certains virus (rougeole, EBV, influenza, papova et adénovirus) homologues à ceux de la région encéphalitogène de la PB. Les lymphocytes sensibilisés contre ces antigènes viraux réagissent ainsi contre la PB par un phénomène de "molecular mimicry". Le virus causal ne doit pas nécessairement être présent dans le système nerveux central (SNC). En fait, il en est généralement absent;

- le virus persiste dans le SNC, ou du moins son génome, car il n'est pas détectable par le microscope électronique ni par les techniques immunohistologiques, mais uniquement par les techniques d'hybridation in situ utilisant des fragments d'acide nucléique spécifique du virus. C'est la réaction immunitaire contre la présence de ce virus qui est responsable de la démyélinisation. Un tel mécanisme pathogénique est observé dans l'infection par le virus de l'encéphalomyélite de Theiler chez la souris et par le visna chez la chèvre. Le visna est un virus proche des rétrovirus comme l'HIV, agent causal du SIDA et comme l'HTLV I, responsable de la paraparésie spastique tropicale;

- on peut également imaginer qu'une infection virale provoque au moment où elle a lieu un trouble persistant de l'immunorégulation affectant la balance entre les systèmes amplificateurs et suppresseurs. Des lymphocytes autosensibilisés, normalement réprimés, ne seraient plus soumis à une suppression constante. Ils pourraient proliférer et être à l'origine d'une pathologie auto-immune. Le virus causal de ces perturbations ne devrait pas nécessairement infecter le SNC, ni même persister dans l'organisme.

Ø Beaucoup de virus différents (herpès, parainfluenza I, coronavirus, rougeole,... ) ont été isolés à partir de cerveaux de patients décédés de SEP, mais aucun de manière reproductible et on peut penser qu'il s'agit d'une présence fortuite non liée à la maladie. L'inoculation directe de matériel cérébral de SEP chez des primates n'a jamais provoqué la moindre maladie, contrairement à ce qui est observé dans la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Les techniques les plus sensibles de

détection du génome viral (par polymerase chain reaction : PCR) n'ont pas révélé la présence des génomes de la rougeole, de la rubéole, des oreillons et de différents rétrovirus dans le cerveau de patients décédés de SEP. Le génome des virus du groupe herpès est souvent détectable dans le cerveau humain normal, et à une fréquence similaire dans le cerveau des patients SEP.

Ø Depuis les études initiales de Kabat en 1948, on sait que le LCR de la plupart des patients atteints de SEP contient des taux élevés d'IgG et depuis l'introduction des techniques électrophorétiques à pouvoir résolutif élevé, on sait que ces IgG se présentent sous forme de bandes dites oligoclonales .

La morphologie électrophorétique oligoclonale des IgG s'observe dans 95 % des cas de SEP. L'aspect oligoclonal n'est pas spécifique de la SEP. Il est observé dans d'autres maladies infectieuses du SNC (encéphalite herpétique, méningoencéphalite ourlienne, neurosyphilis, panencéphalite sclérosante subaiguë, méningites chroniques de toute nature). Dans ces cas cependant , les bandes oligoclonales dans leur quasi-totalité supportent l'activité anticorps dirigée contre l'agent infectieux en cause. Dans la SEP , l'activité anticorps des ces bandes oligoclonales est au contraire largement inconnue. La présence de titres un peu plus élevés d'anticorps anti-rougeole, anti-herpès zoster, anti-rubéole...dans le LCR de patients atteints de SEP rend compte pour un maximum de 5 % seulement des IgG synthétisées localement.

Deux hypothèses s'affrontent concernant la signification de ces bandes oligoclonales IgG.

La première considère que ces anticorps oligoclonaux sont dirigés contre un antigène spécifique de la maladie, soit d'origine exogène, soit auto-antigène; la découverte de cet antigène et donc de la spécificité anticorps des IgG oligoclonales donnerait la clé de l'étiopathogénie de la SEP. La deuxième hypothèse est que ces IgG synthétisées localement sont des "nonsense antibodies" et ont des activités anticorps dirigées au hasard, absolument non relationnées à l'étiopathogénie de la SEP.

Ø L'immunité cellulaire a fait également l'objet d'études intensives dans la SEP. La découverte du rôle important joué par le système immunitaire périphérique dans la pathogénie de la SEP doit beaucoup à un modèle expérimental utilisé depuis une cinquantaine d'années, l'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE). Dans l'EAE, l'antigène responsable est un neuroantigène puisqu'il s'agit de la protéine basique de la myéline.

Injectée à l'animal, la PB sensibilise vis-à-vis d'elle des clones lymphocytaires T qui migrent du sang périphérique dans le tissu cérébral et y provoquent une réaction inflammatoire périvasculaire entraînant secondairement une démyélinisation peu extensive. Histologiquement, l'EAE est plus proche de l'encéphalite périveineuse postinfectieuse que de la SEP.

Plus récemment, on a pu provoquer une forme chronique à rechutes de l'EAE chez des cobayes et des rats génétiquement purs. Les lésions anatomopathologiques observées (plaques de démyélinisation extensives aux limites nettes, certaines chroniques, d'autres actives) s'apparentent beaucoup plus franchement à celles de la SEP. On a de bonnes raisons de penser que ces formes chroniques et très démyélinisantes sont dues à la présence simultanée de lymphocytes T dirigés contre la PB et d'autoanticorps dirigés contre des glycoprotéines de la myéline.

Ø Dans la SEP, il existe des infiltrats périvasculaires de lymphocytes essentiellement T. Ils sont porteurs de marqueurs d'activation et sont présents en périphérie des plaques et dans la substance blanche apparemment normale qui entoure les plaques. Le rôle de ces lymphocytes T dans le processus de démyélinisation n'est pas encore établi. Une cytotoxicité directe dirigée contre la myéline ou l'oligodendrocyte est peu probable car ces structures ne sont pas porteuses des antigènes d'histocompatibilité nécessaires à leur reconnaissance par les lymphocytes. Par contre, le rôle des macrophages dans le processus de démyélinisation semble très important. Ces macrophages pourraient avoir une activité "killer" dépendant d'anticorps spécifiques ("antibody dependent cell cytotoxicity"). De plus, vu leur état d'activation, les lymphocytes et les macrophages présents dans les lésions actives de SEP libèrent des cytokines comme par exemple

le "tumor necrosis factor" et des enzymes protéolytiques susceptibles de léser électivement les gaines de myéline et de détruire les oligodendrocytes.

La conservation des axones privés de leur gaine de myéline est remarquable, mais des interruptions ne sont pas rares dans la partie centrale des plaques anciennes avec gliose fibrillaire massive.

L'évolution par poussées se marque tant par l'apparition de nouvelles plaques que par la réactivation et l'extension centrifuge en périphérie des anciennes lésions qui tendent ainsi à confluer.

### III. ASPECTS CLINIQUES

Il s'agit d'une affection de l'adulte jeune : 70 % des malades voient leurs premiers symptômes apparaître entre 20 et 40 ans, environ 10 % avant 20 ans et 20 % après 40 ans.

Les modes de début sont très variables, parfois bruyants, parfois discrets. Devant un premier symptôme isolé, le diagnostic peut rester en suspens :

- une faiblesse d'un ou plusieurs membres, une fatigabilité et une boiterie à la marche, un manque de force manuelle (35 %) par atteinte pyramidale
- la névrite optique qui se traduit par une amaurose rapide et unilatérale, le plus souvent régressive, inaugure la symptomatologie dans 22 % des cas.

Récupérant même complètement, elle peut laisser comme séquelle intermittente le phénomène d'Uhthoff : flou visuel et baisse transitoire de l'acuité lors de l'augmentation même minime de la température corporelle lors d'un effort physique, d'un bain chaud, voire même de la consommation d'une boisson chaude.

La névrite optique sera aussi très fréquente dans le décours de la maladie, et peut récidiver soit au même œil, soit à l'autre. En cas de récupération incomplète, elle peut conduire à une quasi-cécité. L'atteinte infraclinique des nerfs optiques est encore plus fréquente et sera à l'origine des perturbations des potentiels évoqués visuels.

- Les premières manifestations peuvent aussi se manifester par des paresthésies dans les membres ou par un engourdissement de la face (21 %). Des paresthésies dans une main et un bras, dans un hémicorps, dans les deux membres inférieurs jusqu'à la taille, sont fréquemment rapportées par les patients.
- La diplopie est également un symptôme inaugural fréquent (12 %).
- Un accès vertigineux isolé, par atteinte vestibulaire ou une instabilité à la marche ou en position debout (5 %).
- Les troubles sphinctériens, qui seront très fréquents dans le décours de la maladie, ne sont que rarement initiaux (5 %).
- Les signes mentaux inaugurent rarement la symptomatologie. Des troubles cognitifs, avec euphorie, ne seront présents que chez 10% des patients, et pourront prendre la forme d'une démence sous-corticale.

Au stade initial, un examen neurologique fouillé s'impose pour rechercher une asymétrie des réflexes ostéotendineux, un syndrome pyramidal, un syndrome cérébelleux, un syndrome vestibulaire, une atteinte du sens profond, une parésie oculomotrice. Le nystagmus, par sa fréquence, est un des signes les plus importants à rechercher. L'ophtalmoplégie internucléaire est très évocatrice de la SEP, surtout si elle est bilatérale.

Une sensation de décharge électrique (irradiation le long du rachis ou dans les membres), provoquée par l'antéflexion brusque du cou (signe de Lhermitte) est elle aussi très évocatrice, mais doit être recherchée par l'anamnèse car elle est rarement signalée spontanément par les patients. Le signe de Lhermitte n'est cependant pas spécifique à la SEP et peut s'observer dans d'autres pathologies de la moelle épinière cervicale.

- La forme classique de Charcot finit par associer après un certain temps d'évolution une paraplégie spasmodique, un syndrome cérébelleux tant statique que dynamique, des troubles de la parole sous forme de dysarthrie ou de parole scandée et le nystagmus. Il s'agit généralement de formes sévères.
- Les formes spinales sont dominées par la paraparésie à évolution progressive où la spasticité peut être majeure par rapport à la parésie souvent modérée. Les troubles sphinctériens sont alors fréquents en particulier les mictions impérieuses et les incontinenances d'urgence. L'abolition de la pallesthésie (sensibilité vibratoire) aux membres inférieurs est régulièrement observée. La perte du sens de position entraîne une ataxie sensitive renforcée par la fermeture des yeux ou la pénombre. Plus rarement, les formes spinales ont les caractéristiques d'un syndrome de Brown-Séquard, parfois à début aigu.
- Dans les formes sensorielles, l'atteinte visuelle inaugure souvent la maladie. Les troubles sensitifs sous forme de paresthésies ou de déficit objectif des sensibilités fluctuent en intensité, régressent pour réapparaître à chaque poussée dans les mêmes territoires ou dans des territoires différents. Il faut insister sur la fréquence des phénomènes douloureux ressentis par les patients : paresthésies brûlantes, sensation d'engelure, de pieds ou de jambes glacés, de garrot au niveau des membres, de lombosciatalgies pouvant mimer une hernie discale, de névralgie trigéminalle proches de la névralgie essentielle du trijumeau.
- Dans les formes cérébelleuses, les signes d'incoordination et le tremblement sont au premier plan pouvant rendre impossible la marche, l'écriture et l'alimentation.
- Les crises d'épilepsie sont rares dans la SEP. L'incidence ne dépasse pas 2 à 5 % des cas. Plus exceptionnels encore sont les signes extrapyramidaux et la surdité.
- Enfin, la fatigue qu'éprouvent les malades pour des efforts physiques et intellectuels qui peuvent paraître anodins est un symptôme constant dont il n'est pas suffisamment tenu compte par ceux qui doivent porter un jugement sur leur capacité de travail.

#### IV. EVOLUTION

L'évolution de la maladie peut être très variable et prendre différents aspects :

Formes avec poussées et rémissions quasi complètes; durant les rémissions cliniques, l'activité infraclinique de la maladie peut persister, comme l'IRM l'a montré. Les poussées sont séparées par un intervalle libre de quelques mois à plusieurs années. Chez 25 % des patients, une telle forme bénigne (c'est-à-dire compatible avec une vie familiale et professionnelle quasi normale) s'observe tout au long de leur vie avec une tendance spontanée à une diminution de la fréquence des poussées. Malheureusement, dans plus de la moitié des cas, cette évolution va céder la place après quelques mois ou quelques années à une forme secondairement progressive.

Formes secondairement progressives, avec poussées (forme progressive à rechutes) ou sans poussées détectables. Elles succèdent à une période de poussées et rémissions complètes ou partielles; il y a dans ces cas aggravation continue au fil du temps.

Formes primitivement chroniques et progressives, sans poussées nettes. Elles débutent généralement après 40 ans (15 à 20 % des cas de SEP).

Il existe de rares formes rapides quasi suraiguës évoluant parfois en une seule poussée vers la mort; elles représentent moins de 0,5 % des cas.

Une poussée est définie par l'apparition d'un nouveau symptôme ou par l'aggravation nette durant plus de 24 h d'un symptôme existant. Elle doit être différenciée de la fluctuation de symptômes préexistants induits par la fatigue ou par l'augmentation de la température corporelle dans le décours d'une maladie fébrile. Les poussées peuvent être déclenchées par une infection virale intercurrente, un important stress psychologique ou un surmenage physique, mais sont le plus souvent

"spontanées".

La grossesse et l'accouchement ne modifient pas l'évolution au long cours de l'affection. Statistiquement, les poussées sont moins fréquentes durant la grossesse, particulièrement lors du 3<sup>me</sup> trimestre. Elles sont un peu plus fréquentes durant les trois premiers mois du postpartum.

## V. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la SEP est d'abord clinique et repose sur la suspicion de plusieurs foyers lésionnels, sur l'évolution comportant des poussées régressives chez un adulte jeune et sur une symptomatologie due essentiellement à l'atteinte de la substance blanche dans les territoires de prédilection des plaques de démyélinisation. Ce diagnostic clinique peut être conforté par trois types d'examen complémentaires :

1° Les explorations neurophysiologiques par potentiels évoqués (visuels, auditifs et somesthésiques) peuvent détecter des atteintes infracliniques et démontrer ainsi une dissémination des lésions qui n'apparaît pas à l'examen clinique.

2° L'étude du LCR est irremplaçable et doit être réalisée en cas de suspicion de SEP. En effet, l'électrophorèse des protéines du LCR permet de détecter un fractionnement oligoclonal des IgG chez 95 % des patients.

Ce fractionnement constitue donc l'anomalie biologique la plus fréquemment rencontrée dans la SEP. Comme indiqué plus haut, il n'est cependant pas absolument constant ni spécifique. Quand il est présent, il permet cependant d'affirmer le diagnostic même si la symptomatologie clinique est peu évocatrice et il démontre la nature inflammatoire des symptômes présentés par le patient et des images observées en IRM. Par contre, si la protéinorachie est supérieure à 100 mg/dl, et si la pléiocytose est supérieure à 50 éléments / $\mu$ l, le diagnostic de SEP devient très improbable et d'autres pathologies doivent être recherchées.

3° L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est le seul examen qui permet une visualisation directe des plaques de SEP. Après quelques années d'évolution, l'IRM cérébrale révèle des lésions dans 95 % des cas environ. Les formes purement médullaires de la maladie peuvent avoir une imagerie cérébrale normale (5 % des cas).

Cet examen est complémentaire à celui du LCR. Près de 85 % des lésions détectées par l'IRM sont localisées dans la substance blanche hémisphérique, surtout périventriculaire. La corrélation entre la symptomatologie des malades et la localisation des lésions n'est que partielle. De même, le fardeau lésionnel (l'ensemble des lésions cumulées détectables en IRM) n'est pas toujours proportionnel au handicap dont souffre le patient. Les lésions observées par IRM ne sont absolument pas spécifiques de la SEP en dehors d'un contexte clinique évocateur. Les lacunes d'origine ischémique ou la leucoencéphalopathie ischémique chronique (souvent associée à l'hypertension artérielle) peuvent montrer des images assez similaires.

## VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La SEP peut donner le change pour d'autres affections.

Les encéphalomyélites disséminées aiguës, dites aussi "périveineuses" ou "postinfectieuses", s'inscrivent dans le contexte d'une fièvre éruptive (rougeole, rubéole, varicelle...), d'une vaccination, d'une infection par *Mycoplasma pneumoniae*.

Les tumeurs de la fosse postérieure sont souvent caractérisées par la présence de céphalées et des signes d'hypertension intracrânienne. Les troubles sensitifs sont généralement absents. L'atteinte de

la VIII<sup>ème</sup> paire est fréquente dans les tumeurs de l'angle pontocérébelleux. La surdité est exceptionnelle dans la SEP. Par contre, les gliomes du tronc cérébral ou les angiomes caverneux dont la localisation est fréquente à ce niveau peuvent poser des difficultés diagnostiques cependant rapidement résolues par l'IRM et par l'examen du LCR.

Les anomalies de la charnière cervico-occipitale et en particulier, l'impression basilaire peuvent provoquer des signes pyramidaux, des paresthésies, des troubles de l'équilibre et du nystagmus.

La SEP est rarement confondue avec une insuffisance vertébrobasilaire transitoire chez les sujets plus âgés et athéromateux. Par contre, un diagnostic de dégénérescence spinocérébelleuse dont le caractère héréditaire est peu apparent peut poser des difficultés diagnostiques chez un sujet jeune. En présence d'une forme spinale d'installation brutale provoquant une paraplégie flasque, l'éventualité d'une compression aiguë de la moelle, d'un infarctus médullaire, d'un angiome, d'une vasculite ou d'une myélite d'origine virale doit être évoquée.

Devant un tableau de paraparésie spasmodique, parfois étendue aux quatre membres, la possibilité d'une compression médullaire lente, d'une tumeur intra-rachidienne ou d'une myélopathie cervicarthrosique doit être envisagée.

Dans l'une et l'autre de ces éventualités, l'imagerie médicale par IRM ou par myélographie ainsi que l'analyse du LCR permettent de préciser le diagnostic dans la très grande majorité des cas.

Les affections systémiques auto-immunes comportant une vasculopathie qui intéresse de façon prédominante les vaisseaux de petit calibre peuvent focaliser leurs manifestations initiales sur le SNC et s'y limiter. Le lupus érythémateux disséminé (LED) en est un exemple. En l'absence de manifestations généralisées comme des arthralgies, des rashes cutanés, le diagnostic est souvent difficile. Le LED peut en effet provoquer des névrites optiques, des myélites transverses et des signes d'atteinte cérébrale et cérébelleuse, identiques à ceux de la SEP avec qui il partage le caractère fluctuant. L'IRM ne permet pas toujours de différencier les deux affections bien que des lésions punctiformes, équitablement réparties entre substance blanche et grise soient plus évocatrices de LED que de SEP.

Comme dans la SEP, le LCR peut révéler une réaction oligoclonale des IgG.

Des troubles psychiques, des crises d'épilepsie et surtout des mouvements anormaux sont fréquents dans le LED; ils sont rares ou inexistant dans la SEP.

Les anomalies biologiques (anticorps antinucléaires et anti DNA) apportent des éléments essentiels au diagnostic de LED, diagnostic auquel il faut être attentif devant une femme jeune présentant des troubles cérébraux aigus, répétitifs et multifocaux.

La maladie de Behçet dont l'évolution est également caractérisée par une succession de poussées et de rémissions peut également abuser le praticien lorsqu'elle se présente sous une forme purement neurologique.

La composition du LCR est souvent perturbée (pléiocytose supérieure à 50 éléments/ml, à prédominance neutrophile ou lymphocytaire).

L'IRM montre des lésions plus extensives souvent localisées dans le tronc cérébral et dans les noyaux gris de la base, résolutive du moins partiellement sous corticothérapie.

A défaut de tests biologiques spécifiques, seule la présence d'une aphtose buccale et/ou génitale et/ou d'une uvéite conforte le diagnostic soit d'emblée, soit après d'éventuelles récives.

## VII. TRAITEMENT

### A. TRAITEMENT DES POUSSÉES

Les corticoïdes à doses rapidement régressives sous forme de cures de 6 semaines à 2 mois sont à administrer dans les poussées aiguës. Ce traitement anti-inflammatoire raccourcit la durée de la

poussée et a donc une action suspensive sur la symptomatologie chez un très grand nombre de patients. Il ne modifie pas l'évolution à long terme de la maladie. Il ne doit pas être administré de manière chronique. Les poussées graves peuvent aussi être traitées par des mégadoses de Méthylprednisolone. La dose en est habituellement de 1gr dans un baby baxter, en perfusion matinale de 60 à 90 minutes, durant 5 à 10 jours. Moyennant une couverture gastrique, un régime pauvre en sel et un léger somnifère, ce traitement est remarquablement bien supporté. Il doit être cependant réalisé en milieu hospitalier ou en hôpital de jour, avec contrôle du pouls, des chiffres tensionnels et de la kaliémie. L'amélioration clinique peut n'apparaître qu'après le traitement, dans les 2 à 3 semaines qui suivent. L'IRM cérébrale a clairement montré l'efficacité de ce traitement qui désactive les lésions captant un produit de contraste paramagnétique (gadolinium). La mise au repos fait partie du traitement d'une poussée.

## B. TRAITEMENT DE FOND

1. Les traitements immunomodulateurs font l'objet de nombreuses études cliniques. Ils modifient de manière favorable les formes évoluant par poussées, et vraisemblablement aussi les formes secondairement progressives.

a) Les interférons bêta : l'interféron bêta est une substance naturelle produite par le macrophage, qui a des propriétés antivirales et immunorégulatrices.

Il est partiellement antagoniste de l'interféron gamma qui est pro-inflammatoire et susceptible de provoquer des poussées de SEP. Les interférons bêta recombinants (1a : Rebif et Avonex; 1b : Bêtaféron) ralentissent (mais n'arrêtent pas complètement...) la progression du handicap et diminuent de 30 % la fréquence des poussées. Ils s'administrent par voie sous-cutanée ou intramusculaire, 1 fois tous les 2 jours à 1 fois par semaine. Il faut signaler que les effets secondaires du traitement ne sont pas négligeables durant les 2 à 3 premiers mois : fébricules, douleurs musculaires, céphalées comparables à un syndrome grippal; douleurs aux endroits d'injection, avec érythème, nodules sous-cutanés et parfois nécrose cutanée. Ces effets secondaires répondent au moins partiellement à la prise de paracétamol ou d'ibuprofène.

Sur le plan biologique, on observe rarement une légère leucopénie soit neutrophile, soit lymphocytaire, une augmentation de la transaminase glutamique pyruvique et de la bilirubine, durant les premières semaines de traitement, ce qui justifie un contrôle mensuel initial. Ce traitement est indiqué chez les patients présentant au moins deux poussées invalidantes sur deux ans. Il n'est donc pas utile de le proposer chez les patients n'ayant présenté que quelques poussées sensibles espacées sur plusieurs années, ni chez les patients actuellement en rémission prolongée sans signes cliniques de maladie active. La grossesse et l'allaitement sont des contre-indications à l'utilisation de l'interféron.

Il faut rappeler ici qu'en période de rémission, il n'y a pas de contre-indication médicale à une éventuelle grossesse.

Les poussées survenant sous traitement par interféron doivent faire l'objet du traitement habituel par corticoïdes tout en continuant l'interféron.

Si trois poussées surviennent en un an, ou si l'on observe une aggravation confirmée du handicap sur une période d'un an, il faut conclure à un échec du traitement et l'arrêter.

b) Le Copolymère-1 (Copaxone®, Teva) : il s'agit d'un petit peptide synthétique dont la structure rappelle celle de la protéine basique de la myéline. Le principe est celui d'une injection sous-cutanée quotidienne, qui est bien supportée. Les effets secondaires sont très minimes, tant sur le plan cutané que général. De rares réactions systémiques peuvent survenir dans la demi-heure qui suit l'injection : flush, tachycardie, sensation d'oppression thoracique. Elles sont de courte durée (moins de 30 minutes). Son mode d'action serait un blocage, par compétition, des cellules présentatrices de l'antigène vis-à-vis des lymphocytes activés contre des protéines de la myéline.

On peut ainsi obtenir une réduction des poussées d'environ 30 % après deux ans de traitement.

2. Les traitements immunosuppresseurs non spécifiques ne sont indiqués que dans les formes progressives et invalidantes de la maladie, avec ou sans poussées surajoutées. Chez les sujets jeunes (< 45 ans) pour lesquels on peut redouter l'installation d'un handicap irréversible dans les quelques prochaines années, nous utilisons actuellement la mitoxantrone (Novantrone®) en lieu et place du cyclophosphamide (Endoxan®).

Ce produit est administré en cures répétées, une par mois durant le premier trimestre, une tous les trois mois ensuite, à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par cure. Nous limitons le nombre total de cures à 12, soit une dose cumulée de 144 mg/m<sup>2</sup> inférieure au chiffre de 160 mg/m<sup>2</sup> au-delà duquel une cardiotoxicité peut être redoutée.

Néanmoins, nous réalisons par prudence, tous les six mois, une ventriculographie isotopique avec calcul de la fraction d'éjection. Un autre effet secondaire peut être des phlébites extensives avec risque d'embolie pulmonaire. Une extravasation du produit peut causer une dermatite fibrosante douloureuse et irréversible. L'injection doit donc être strictement intraveineuse. Enfin, une neutropénie importante, mais réversible, apparaît dans les 10 jours qui suivent la cure avec des chiffres parfois inférieurs à 1000/ml, ce qui exige un contrôle biologique et le traitement énergique de toute surinfection. Des essais préliminaires avec ce produit ont montré une réduction importante du nombre de plaques actives en IRM.

Dans les formes plus lentement progressives de la maladie, et affectant surtout les membres inférieurs, un bénéfice modeste, mais statistiquement significatif, a été obtenu par un traitement à faibles doses de méthotrexate (Ledertrexate®), soit 3 comprimés à 2,5 mg à prendre à jour fixe de la semaine. L'effet principal obtenu est un ralentissement de la progression du handicap au niveau des membres supérieurs, les capacités de marche n'étant pas améliorées. Le traitement est bien supporté; toutefois, un contrôle mensuel de la formule sanguine et des enzymes hépatiques est indiqué.

### 3. Traitement des symptômes

Les traitements symptomatiques ne doivent pas être négligés. Il peut s'agir de vitamines dans les états de fatigue. Les antispastiques (baclofen ou Liorésal<sup>R</sup>, dantrolène ou Dantrium<sup>R</sup>, tizanidine ou Sirdalut<sup>R</sup>) sont utilisés dans les crampes et les raideurs douloureuses. Ils peuvent cependant révéler la faiblesse musculaire qui était en partie masquée par la raideur, et leur emploi doit toujours être défini au cas par cas, et avec des posologies lentement progressives.

Les médicaments agissant sur la contractilité du détrusor de la vessie comme la propanthéline (Probanthine<sup>R</sup>) et l'oxybutynium (Ditropan<sup>R</sup>) sont de grande utilité pour diminuer la fréquence des mictions impérieuses des malades. Dans un même ordre d'idée, les antiseptiques urinaires sont d'un usage fréquent car les cystites répétitives constituent une complication fréquente des atteintes médullaires. Lors d'atteintes sévères de la fonction vésicale, un auto-sondage pluri-quotidien est parfois requis.

Enfin, la kinésithérapie est d'une importance capitale; elle permet de maintenir les malades au maximum des possibilités que leur laisse l'affection.



# LA PATHOLOGIE INFECTIEUSE

## I. LES MENINGITES

Les méninges sont constituées par trois membranes distinctes: la dure-mère, étroitement accolée à l'os, l'arachnoïde, elle-même accolée à la dure-mère (l'espace sous-dural est quasi virtuel) et la pie-mère appliquée sur le tissu nerveux. Entre l'arachnoïde et la pie-mère, qui forment toutes deux la leptoméninge, existe un espace appelé sous-arachnoïdien, traversé par de nombreuses trabéculations unissant l'arachnoïde à la pie-mère et par des vaisseaux sanguins irriguant le tissu nerveux sous-jacent. Cet espace sous-arachnoïdien est occupé par le liquide céphalo-rachidien (LCR). Les méninges entourant l'ensemble de l'encéphale et de la moelle épinière, la dure-mère ainsi que l'espace sous-arachnoïdien se terminent en cul-de-sac dans le sacrum.

La réaction inflammatoire au niveau des méninges n'est pas différente de celle observée dans tout autre tissu et est caractérisée par une congestion vasculaire, un œdème, une diapédèse leucocytaire et l'acquisition par certaines cellules de propriétés macrophagiques. Ultérieurement, en cas de chronicité, apparaît un épaississement fibreux.

Le LCR est le témoin privilégié de l'inflammation des méninges. Occupant l'espace sous-arachnoïdien, il est en contact étroit avec la leptoméninge, et toute inflammation de celle-ci provoque une modification de sa composition.

Le LCR est localisé anatomiquement d'une part dans les ventricules cérébraux (d'un volume de 35 ml environ), d'autre part dans l'espace sous-arachnoïdien qui est péricérébral à l'étage crânien et périmédullaire à l'étage rachidien. Ces deux compartiments communiquent entre eux par le trou de Magendie situé à la base du quatrième ventricule.

Le volume total de LCR est de l'ordre de 145 ml chez l'adulte, mais seulement de 40 à 60 ml chez le nourrisson et de 60 à 100 ml chez l'enfant de moins de 10 ans. Le LCR est produit de façon continue essentiellement au niveau des plexus choroïdes où il existe une sécrétion permanente de l'ordre de 600 ml par jour. Le LCR est donc entièrement renouvelé 3 à 4 fois par jour chez le sujet normal. Cette production a un rythme nyctéméral et est maximale en milieu de nuit.

La circulation du LCR a été étudiée par radiocinématographie : après sa sécrétion au niveau des plexus choroïdes, il s'écoule régulièrement à partir des ventricules dans les espaces sous-arachnoïdiens sous l'effet de véritables pulsations en partie liées aux rythmes cardiaque et respiratoire, mais aussi à la posture du sujet.

Le LCR est brassé de haut en bas et de bas en haut dans l'espace rachidien pour rejoindre l'espace péricérébral où sont situés ses sites de résorption.

Cette résorption continue se fait essentiellement au niveau des sinus veineux crâniens, et particulièrement du sinus veineux longitudinal supérieur à travers les villosités arachnoïdiennes. Celles-ci sont formées par des invaginations de l'arachnoïde et fonctionnent comme des clapets soumis aux différences de pression entre l'espace sous-arachnoïdien et le sinus veineux. Le LCR ainsi résorbé à plein canal est dilué dans le compartiment vasculaire puis extravasculaire de l'organisme. On comprend ainsi que des agents infectieux, virus ou bactéries, atteignant l'espace sous-arachnoïdien sont disséminés par le flux du LCR sur toute la hauteur de l'axe cérébro-spinal et provoquent une réaction inflammatoire de l'ensemble de la leptoméninge.

Il existe trois différences importantes entre la composition du LCR normal et celle du sang:

- Le LCR, qui est incolore, "eau de roche", ne contient pas de globules rouges et très peu de

globules blancs : au maximum 5 par mm<sup>3</sup>. Ces globules blancs sont des lymphocytes (80%) et des monocytes (20%), jamais des polynucléaires neutrophiles.

- Le contenu en glucose du LCR ( "glycorachie" ) est inférieur à celui du sang (glycémie). En moyenne, la glycorachie correspond à 50 à 60% de la glycémie; un rapport glycorachie/glycémie inférieur à 0,4 est anormal, et une glycorachie inférieure à 30 mg/dl est toujours pathologique. En cas de fortes variations de la glycémie, il faut environ 3 à 4 heures pour que la glycorachie s'équilibre avec les nouvelles valeurs de la glycémie.
- Le contenu en protéines du LCR ( "protéiorachie" ) est 250 fois inférieur à celui du sérum, et par conséquent, le contenu en anticorps du LCR est très faible. Cette différence est due à la présence d'une barrière hémato-méningée, qui réduit le passage des protéines du sang vers le LCR, aussi bien au niveau des capillaires cérébraux, que de l'arachnoïde et de l'épithélium des plexus choroïdes. La différence est d'autant plus grande que les protéines sont de poids moléculaire élevé.

Le LCR est obtenu par ponction lombaire (au niveau L3-L4 ou L4-L5, à hauteur des crêtes iliaques). L'aiguille de ponction est introduite dans l'espace sous-arachnoïdien du cul-de-sac dural, où flottent librement les racines de la queue de cheval, puisque le cône terminal de la moelle se situe au niveau de la première vertèbre lombaire. En l'absence d'hypertension intracrânienne, prélever 10 à 20 ml de LCR est sans danger puisqu'ils sont remplacés dans l'heure qui suit.

## LE SYNDROME MÉNINGÉ

### A. ASPECTS CLINIQUES

Quelles qu'en soient les causes (infection bactérienne, virale, mycotique, hémorragie sous arachnoïdienne, processus néoplasique diffus) qui sont détaillées ci-après, une réaction inflammatoire atteignant de façon diffuse la leptoméninge a pour conséquence l'apparition d'un certain nombre de symptômes et de signes communs, qui constituent le syndrome méningé.

- Les céphalées sont un symptôme constant et précoce. Elles sont généralement très vives et irradient souvent vers le cou et le rachis, parfois même dans les membres inférieurs. L'association de rachialgies aux céphalées est très évocatrice. Une hyperesthésie diffuse, une sensibilité accrue à toutes les stimulations sensorielles rendent les malades hostiles à l'examen, au bruit, à la lumière.
- La raideur de nuque est le signe méningé le plus précoce et le plus fidèle. Elle apparaît dans le passage de la position couchée à la position assise : le malade garde le cou fixé, immobile, légèrement rejeté en arrière. La mise en évidence de cette raideur se fait sur le sujet couché. L'observateur glisse la main derrière la tête du malade et essaie de l'antéfléchir avec douceur; il rencontre une résistance invincible et douloureuse.

Deux autres signes mettent en évidence les contractures du syndrome méningé. Le signe de Kernig se recherche en repliant les cuisses sur le bassin et en étendant ensuite les jambes sur les cuisses; cette dernière manœuvre rencontre une résistance douloureuse qui s'oppose à l'extension. Le signe de Brudzinski apparaît lors des tentatives d'antéflexion de la tête : elles entraînent la flexion involontaire des membres inférieurs. Notons aussi l'attitude générale spontanée du patient, en décubitus latéral, membres inférieurs repliés, en "chien de fusil".

- Le retentissement encéphalique est très variable selon l'étiologie du syndrome méningé, la rapidité de son installation et les perturbations de l'écoulement du LCR qu'il est susceptible d'entraîner. Les vomissements en sont le symptôme le plus habituel et précoce. Les troubles de la conscience sont de degré très variable, allant de la simple obnubilation aux états confusionnels, à la stupeur ou au coma. Il existe donc, chez l'adulte et le sujet âgé en particulier, des formes comateuses d'emblée. Les convulsions épileptiques peuvent être observées en cas de complication encéphalitique de la méningite (méningo-encéphalite).

- L'altération de l'état général est variable. La présence d'une fièvre est un élément important, car elle oriente le diagnostic étiologique du syndrome méningé vers une origine infectieuse. En présence de tout syndrome méningé fébrile, il faut rechercher un foyer infectieux (angine,

pneumonie, otite, sinusite, rhinorrhée purulente), s'informer de la survenue éventuelle d'un épisode de gastro-entérite dans les jours précédents, de la présence d'un zona, d'une éruption herpétique, ou d'un gonflement parotidien (oreillons), d'antécédents de traumatisme crânien dans les mois ou les années précédentes (fistule de LCR).

· Chez le nourrisson, le syndrome méningé peut être atypique, avec absence de raideur de nuque. Un signe particulier à cet âge est précieux : c'est le bombement de la fontanelle. De même, une méningite torpide due à des agents infectieux rares peut se développer avec peu ou pas de symptômes méningés chez des personnes alcooliques, des vieillards, ou des patients immunodéprimés (SIDA, médicaments immunosuppresseurs, corticothérapie chronique).

## B. ETIOLOGIE, DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT

Les éléments cliniques du syndrome méningé sont dans l'immense majorité des cas suffisamment nets et caractéristiques pour ne pas laisser place à l'erreur. Mais seul, l'examen du LCR permet d'affirmer le diagnostic, en même temps qu'il constitue un élément irremplaçable dans la recherche de l'étiologie du syndrome méningé. Dans le syndrome méningé, les modifications du LCR sont constantes et portent sur sa pression au moment de la ponction, presque toujours élevée, sur son aspect clair ou trouble (purulent, verdâtre, visqueux) et sur son contenu en cellules, en glucose et en protéines. Il n'existe qu'une seule cause d'erreur, inévitable : c'est le "méningisme", ou syndrome méningé ne comportant comme seule modification du LCR que son élévation de pression. Ce syndrome s'observe surtout chez l'enfant et le jeune adulte, au début de certains états accompagnés de fortes fièvres (grippe, pneumonie, fièvre typhoïde...). La ponction lombaire est indispensable pour éliminer une authentique méningite et a en outre l'avantage d'exercer une action curatrice sur l'hypertension liquidienne.

En dehors des syndromes méningés d'origine infectieuse, qui sont décrits dans ce chapitre, l'autre cause la plus fréquente de syndrome méningé est l'hémorragie méningée ou sous-arachnoïdienne, le plus souvent par rupture d'anévrysme, avec irruption massive de sang dans le LCR. Celle-ci induit une réaction inflammatoire au niveau des méninges ("méningite chimique") et une résorption progressive de ce sang par les cellules à activité macrophagique (hématophages). Une autre cause plus rare de syndrome méningé non infectieux est l'envahissement des méninges et des espaces sous-arachnoïdiens par des cellules néoplasiques (leucémies, lymphomatoses, carcinomatoses...) qui induisent de même en retour une réaction inflammatoire méningée.

· Les méningites virales sont les plus fréquentes. Elles sont dites "aseptiques" car la culture bactériologique du LCR reste stérile et aucun germe ne peut être mis en évidence. Elles provoquent une infiltration des méninges et des espaces sous-arachnoïdiens par des lymphocytes essentiellement, d'où le synonyme de "méningite lymphocytaire bénigne".

L'identification du virus causal d'une méningite lymphocytaire bénigne aseptique n'est pas toujours possible. Les virus les plus fréquemment rencontrés sont les entérovirus (75 % des cas) d'où la fréquence des gastro-entérites précédant l'apparition des signes méningés.

Parmi les entérovirus, on distingue les virus coxsackie A et B, les échovirus et les virus de la polio; il existe plusieurs dizaines de souches qui ont des caractéristiques antigéniques propres, et il est donc impossible de rechercher la montée des anticorps dirigés contre chacun d'eux. Le seul moyen d'identifier le virus causal est de le cultiver à partir du LCR, ce qui est rarement couronné de succès, mais surtout à partir des selles, des sécrétions nasopharyngées et des urines. Les autres virus en cause sont essentiellement les virus des oreillons, les adénovirus et les virus du groupe herpès. Le Tableau I ci-après montre la fréquence relative d'isolement de différents virus dans 503 cas de méningites où cet isolement a été réussi, lors d'une étude épidémiologique réalisée à Strasbourg. A noter que l'introduction de la Polymerase Chain Reaction (PCR) pour la détection des génomes viraux dans le LCR, a révolutionné les techniques diagnostiques : elle est deux fois plus fréquemment positive que la culture des entérovirus, et elle est la technique de choix dans la détection des virus du groupe herpès, avec une sensibilité et une spécificité approchant les 100 %

pour Herpès simplex 1.

Les virus atteignent le système nerveux essentiellement par voie sanguine (c'est le cas pour les virus coxsackie, echo, polio et oreillons) mais une virémie importante est nécessaire pour qu'il y ait passage passif à travers la barrière hémato-encéphalique. Les virus du groupe herpès peuvent être latents dans les ganglions sensitifs. Les nerfs périphériques servent parfois de voie d'accès au système nerveux central (cas typique du virus de la rage).

En cas de méningite virale, le LCR est clair et contient un nombre élevé de cellules, essentiellement lymphocytaires, cependant inférieur à  $1000/\text{mm}^3$ . Le taux de protéines peut être normal ou augmenté, le plus souvent modérément ( $< 100 \text{ mg/dl}$ ). La glycorachie est, elle aussi, normale. Le nombre de globules blancs dans le sang et la formule sanguine sont normaux. A ces règles existent des exceptions : dans les premières heures d'une méningite virale, les globules blancs présents dans le LCR peuvent être essentiellement des neutrophiles, et dans de très rares cas, la glycorachie peut être abaissée.

TABLEAU I - ETUDE DE 503 CAS DE MENINGITES VIRALES PROUVEES

Fréquence relative des virus isolés		
ENTEROVIRUS		75,4 %
Coxsackie A	3	
B	6	
Echo	64	
Polio	0,6	
non identifiés	1,8	
MYXO et PARAMYXOVIRUS		14,8 %
Influenza A	1	
B	0,4	
Parainfluenza	0,2	
Oreillons	12	
Respiratory Syncitial	1,2	
ADENOVIRUS		4,6 %
HERPES VIRUS		4,8 %
REOVIRUS		0,4 %

Keller et al. 1983

Le traitement des méningites virales est symptomatique : repos dans la pénombre, anti-nauséux (dompéridone), anti-pyrétique et analgésique (paracétamol). Seules les méningites zostériennes compliquant un zona, et les méningites à herpes simplex type 2 (génital) seront traitées par acyclovir (Zovirax), 30 mg/kg/jour, pendant 10 jours.

· Le diagnostic des méningites purulentes à pyogènes (Tableau II) est d'une importance capitale, car elles nécessitent une antibiothérapie immédiate, à doses élevées et prolongées, sous peine de voir s'installer des complications encéphaliques irréversibles. On peut estimer que 70 % de ces méningites bactériennes affectent des enfants en dessous de l'âge de 5 ans. Les germes en cause varient fortement avec l'âge des patients (Tableau III). C'est particulièrement le cas de l'hémophilus influenzae b qui est essentiellement pathogène chez les enfants de moins de 4 ans. Indépendamment de l'âge, ce sont les méningites à pneumocoques, hémophilus influenzae et méningocoques qui sont les plus fréquentes.

Cependant, l'épidémiologie des méningites bactériennes a été complètement modifiée dans les pays où la vaccination contre Haemophilus influenzae a été largement réalisée. Cette vaccination a conduit à une réduction de 94 % du nombre de méningites provoquées par ce germe, et a fait passer l'âge médian des méningites bactériennes de 15 mois à 25 ans. L'incidence actuelle des méningites bactériennes aux Etats-Unis pour 100.000 habitants est de 1,1 pour le pneumocoque, 0,6 pour le méningocoque, 0,3 pour le streptocoque bêta et 0,2 pour Listeria. Outre le syndrome méningé franc, l'état général des patients souffrant de méningites bactériennes est souvent plus altéré que dans les méningites virales. La fièvre est fort élevée et la leucocytose sanguine est élevée avec une prédominance neutrophile. L'altération de l'état général peut prédominer sur la méningite. Le cas extrême est la méningococcémie fulminante, avec coagulation intravasculaire disséminée, purpura, choc septique et mort en 24 heures sans atteinte méningée.

La porte d'entrée d'une méningite bactérienne doit toujours être recherchée. Elle peut être localisée au niveau du tractus respiratoire, supérieur ou inférieur, envahi par des germes virulents passant dans le sang pour y provoquer une bactériémie. C'est pourquoi il est tout aussi nécessaire de réaliser des hémocultures que des cultures à partir du LCR. Les autres portes d'entrée sont les fistules de LCR par fracture de la base du crâne, les drainages ventriculaires, les infections de voisinage (sinusites, otites, mastoïdites). Le mode de dissémination du méningocoque est pratiquement toujours hémotogène, tandis que dans près de 50 % des cas, le pneumocoque provient d'une infection de voisinage ou d'une fistule de LCR.

Le LCR est habituellement trouble, parfois franchement laiteux, purulent, dans certains cas, avec des reflets verdâtres. Il contient un grand nombre d'éléments neutrophiles, le plus souvent supérieur à 1000/mm<sup>3</sup>, et ce nombre est parfois plus élevé que celui observé dans le sang. Le taux de protéines est habituellement supérieur à 200 mg/dl et la glycorachie est effondrée, parfois quasi nulle.

Les examens bactériologiques sont d'une importance capitale : examen direct par coloration de Gram, mise en culture du LCR prélevé stérilement. La coloration de Gram réalisée sur frottis est positive dans 63 à 88 % de méningites à pneumocoques, méningocoques et hémophilus influenzae; elle est faussement négative pour des germes Gram (-) dont le nombre est inférieur à 1000 par ml. Une méningite bactérienne peut être observée en l'absence d'augmentation importante du nombre de cellules dans le LCR, et en l'absence d'une élévation nette de la protéinorachie, chez les sujets très âgés, ou porteurs d'un lymphome, ou immunosupprimés, ou alcooliques sévères.

## TABLEAU II - MENINGITES BACTERIENNES

---

### Principaux agents étiologiques

#### COQUES GRAM POSITIF

Pneumocoques  
Staphylocoques  
Streptocoques

#### COQUES GRAM NEGATIF

Méningocoque

#### BACILLES GRAM NEGATIF

intestinaux : E.coli, klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia,  
salmonella, pseudomonas  
autres : Hemophilus influenzae, brucella.

#### BACILLES GRAM POSITIF

Listeria

#### MYCOBACTERIES

Tuberculose.

---

## TABLEAU III - ETIOLOGIE DES MENINGITES BACTERIENNES en fonction de l'âge

#### NOUVEAU-NES

Escherichia coli.  
Autres germes entériques gram négatifs  
Streptocoques B  
Staphylocoques dorés  
Listeria

#### ENFANTS EN DESSOUS DE 4 ANS

Hemophilus influenzae B  
Méningocoques (A,B,C, Y,W 135)  
Pneumocoques (90 sérotypes environ)

#### ENFANTS DE PLUS DE 4 ANS et JEUNES ADULTES

Méningocoques  
Pneumocoques

#### ADULTES DE PLUS DE 45 ANS

Pneumocoques  
Méningocoques

L'instauration d'une antibiothérapie avant ponction lombaire et examen du LCR est une attitude à éviter. Les doses d'antibiotiques administrées sont généralement insuffisantes pour juguler l'infection mais suffisantes pour négativer la coloration de Gram et la culture, rendant ainsi impossible l'identification du germe causal et l'application d'un traitement optimal (" méningites décapitées").

Dans les formes subaiguës ou chroniques, on peut voir apparaître :

- une hydrocéphalie obstructive ou communicante, due dans un premier temps à l'exsudat purulent de la base du cerveau et plus tardivement, à l'arachnoïdite. Des troubles variés de la conscience, une attitude en décérébration, des réflexes de préhension et de succion et une incontinence sphinctérienne caractérisent ce type d'évolution;
- une infection sous-durale et un empyème (chez l'enfant principalement) : troubles de la conscience, anorexie, vomissement, persistance d'une fièvre malgré un LCR qui est devenu stérile;
- des ramollissements étendus d'origine veineuse (thrombophlébite) ou artérielle (artérite) se traduisant par une hémiparésie unilatérale ou bilatérale, une rigidité de décortication ou de décérébration, une cécité corticale, de la stupeur, un coma, des crises épileptiques.

Malgré l'avènement de l'antibiothérapie, les méningites bactériennes sont potentiellement fatales, et peuvent laisser des séquelles importantes. Les pourcentages de mortalité peuvent varier de 7 à 31 % suivant les germes en cause. Les séquelles (surdité, retard mental, déficits moteurs, épilepsie, hydrocéphalie) sont observées dans 6 à 25 % des cas. Les méningites à pneumocoques provoquent bien plus souvent des comas, des crises convulsives et des séquelles à long terme que les méningites à méningocoques. Ce sont cependant les méningites à bacille Gram- qui ont le pronostic le plus péjoratif; elles sont observées soit chez des nouveau-nés, soit chez des personnes âgées avec maladies intercurrentes (diabète, cirrhose, infections urinaires, alcoolisme), soit aussi (dans 60 à 70 % des cas) après intervention neurochirurgicale ou traumatisme crânien. Les méningites à *Listeria* peuvent être associées à des abcès cérébelleux, dans le tronc cérébral ou la moelle épinière.

Après ponction lombaire et mise en culture du LCR, et après prélèvement aussi de plusieurs hémocultures, le traitement est établi de la manière suivante, pour être adapté ensuite aux résultats de l'antibiogramme :

- Pénicilline G, 6 x 4000000 UI/jour, pendant 10 jours, en monothérapie, car chez l'adulte, il s'agit en principe de pneumocoques ou de méningocoques. En cas d'allergie à la pénicilline : Claforan<sup>R</sup>, 6 x 2 g (Céphalosporine de la 3ème génération) ou Glazidin<sup>R</sup> 3 x 2 g/jour.
- En cas de Listeriose : Ampicilline, 6 x 2 g IV/jour et Gentamycine, 6 mg/kg/jour, durant 3 semaines.
- Méningites à Staphylocoques : Vancocin<sup>R</sup>, 4 x 500 mg, à réduire éventuellement en fonction de la clearance à la créatine, + Rifadin<sup>R</sup>, 600 mg/jour.
- Méningites à bacilles Gram - : Claforan<sup>R</sup>, 6 x 2 g/jour.

· Les méningites tuberculeuses sont heureusement devenues rares dans nos régions, mais le diagnostic en est difficile, et elles doivent toujours être suspectées devant un syndrome méningé sans étiologie précise. Elles commencent généralement de manière insidieuse par des fébricules, un malaise généralisé, de légères céphalées, sans signe d'irritation méningée durant cette période initiale. La raideur de nuque n'apparaît que progressivement mais peut devenir extrêmement sévère, entraînant parfois un véritable opisthotonos. Ultérieurement, l'état de conscience s'altère, avec somnolence, stupeur, puis coma. Les crises convulsives sont alors fréquentes.

Les autres complications sont le développement d'artérites cérébrales et d'une hydrocéphalie.

Le LCR est clair et contient moins de 1000 éléments/mm<sup>3</sup>, à majorité lymphocytaire; la protéinorachie est par contre élevée, souvent très élevée par rapport à la pléocytose. La glycorachie



est habituellement basse, mais peut encore rester normale durant la première semaine d'évolution. La mise en culture du LCR sur milieu spécial (Loëwenstein) est impérative, mais la réponse est tardive et de l'ordre de 6 semaines. L'examen direct par coloration de Ziehl n'est que rarement positif. Le diagnostic de méningite tuberculeuse reste dès lors difficile, d'autant plus que beaucoup de ces patients n'ont pas de lésion pulmonaire tuberculeuse radiologiquement détectable. D'autres localisations sont cependant fréquentes, par exemple, rénales. L'utilisation de la PCR pour détecter le génome tuberculeux dans le LCR semble être une technique prometteuse pour un diagnostic rapide.

Le traitement, d'une durée de plusieurs mois, repose sur une trichimiothérapie classique :

- Isoniazide : 5 mg/kg/jour.
- Ethambutol : 25 mg/kg/jour.
- Rifampicine<sup>R</sup> : 10 mg/kg/jour, maximum 600 mg/jour + Pyridoxine 1 co par jour.

La fonction hépatique doit être strictement surveillée.

· Parmi les méningites à spirochètes, la syphilis et la leptospirose ictéro-hémorragique ont laissé la place à la méningoradiculite à *Borrélia burgdorferi*.

1. Les méningoradiculites à *Borrélia burgdorferi* sont dues à l'inoculation par morsure de tique, d'un spirochète, appelé *Borrélia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme (USA) et du syndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth connu de longue date en Europe.

L'endroit d'inoculation est le siège d'une papule érythémateuse. L'érythème s'agrandit pour former une tache pouvant atteindre 20 cm de diamètre (érythème chronique migrant). L'atteinte nerveuse apparaît après 3 à 4 semaines. Elle se traduit par une radiculite extrêmement douloureuse souvent limitée au territoire d'inoculation mais pouvant s'étendre sur plusieurs dermatomères. La topographie et le caractère des douleurs ne sont pas sans rappeler ceux du zona. Les troubles moteurs périphériques sont limités et généralement asymptomatiques. Par contre, la paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale est très fréquente, survenant dans la moitié des cas. Elle constitue souvent la seule symptomatologie motrice. Le syndrome méningé est à l'arrière-plan, il est plus biologique que clinique. En effet, la ponction lombaire ramène toujours un LCR anormal avec pléocytose, hyperprotéinorachie et bandes oligoclonales IgG. L'affection peut passer à la chronicité et provoquer des atteintes variées du SNC susceptibles de mimer la sclérose en plaques. L'élévation du taux des anticorps plasmatiques est lente : 5 à 10 semaines d'évolution sont parfois nécessaires pour obtenir une réponse positive des laboratoires. C'est pour ce motif que l'examen du LCR s'avère le plus souvent indispensable car sa perturbation est plus précoce. Ces examens biologiques sont d'autant plus nécessaires que la notion de morsure de tique n'est pas toujours évidente dans l'anamnèse du patient.

Le traitement de choix est la pénicilline à hautes doses par voie intraveineuse 20.000.000 U/Jour pendant 10 jours.

La ceftriaxone (Rocephine<sup>R</sup>) lui serait supérieure dans les formes tardives ou répondant mal à la pénicilline.

2. Les leptospiroses sont rares et dues essentiellement au *Leptospire* ictéro-hémorragique. Elles se rencontrent soit chez les enfants, souvent après baignades ou après contacts avec des animaux vecteurs, chez les égoutiers et chez des chercheurs en contact avec des animaux de laboratoire infectés. La fièvre est élevée, l'ictère est fréquent et le syndrome méningé est dominé par la céphalée. La pléocytose du LCR est le plus souvent neutrophile la première semaine, puis lymphocytaire. Le diagnostic est posé par la montée des anticorps spécifiques.

3. La neurosyphilis : elle est devenue exceptionnelle grâce au dépistage et au traitement de la

maladie dans sa phase initiale. Toutes les formes de neurosyphilis dérivent d'une méningite syphilitique qui se développe sur un mode subaigu à la période secondaire, chronique à la période tertiaire.

La méningite syphilitique secondaire est habituellement latente. Rarement, elle se manifeste par un syndrome méningé fébrile associé ou non à des troubles de la vigilance, par une atteinte d'un ou de plusieurs nerfs crâniens, ou de racines rachidiennes. L'hypercytose lymphocytaire et l'hyperprotéinorachie sont modérées. Les signes cliniques et les anomalies du LCR répondent rapidement au traitement par Pénicilline.

La paralysie générale survient 10 à 20 ans après le chancre. Il s'agit d'une méningo-encéphalite diffuse. La symptomatologie est caractérisée par un syndrome psychiatrique comportant une démence progressive, des troubles mnésiques, une désorientation spatio-temporelle, des troubles divers du comportement avec typiquement, des idées délirantes, mégalomaniaques le plus souvent. Dysarthrie, tremblements localisés dans la région labiolinguale et signe l'Argyll-Robertson constituent l'essentiel du syndrome neurologique.

Le LCR est le siège d'une intense réaction immunitaire, avec synthèse locale d'IgM et d'IgG sous forme de bandes oligoclonales.

Le Tabès dorsolombaire se caractérise par une atteinte initialement inflammatoire des racines postérieures de la moelle entraînant secondairement une dégénérescence des cordons postérieurs. Le traitement de la neurosyphilis repose sur une pénicillinothérapie intensive : 6 x 4.000.000 U/jour pendant 10 jours par voie IV, puis 1 ampoule IM Penadur LA tous les 15 jours pendant 6 mois. Les méningites fongiques surviennent le plus souvent chez des sujets immunosupprimés soit par un traitement particulier (en cas de greffe, de tumeur maligne), soit par une maladie affaiblissant les défenses de l'organisme (SIDA, cirrhose hépatique...). De telles méningites chez les sujets préalablement en bonne santé sont donc exceptionnelles. Les deux plus fréquentes sont les méningites à *Candida albicans* d'une part, à *Cryptococcus neoformans* d'autre part. Un paradoxe doit être ici souligné : ce sont les méningites à *Candida* qui sont les plus fréquemment observées lors d'autopsies systématiques, tandis que ce sont les méningites à *Cryptococcus* qui sont les plus fréquemment diagnostiquées du vivant du patient et donc traitées. La méningite à *Candida* est rarement diffuse, mais est souvent focale sous forme de micro-abcès. Ceci explique la difficulté d'isoler la levure par culture de LCR. La voie d'entrée est le tractus gastro-intestinal et les cathéters intraveineux. Le *Cryptococcus* par contre, est plus facilement cultivé à partir du LCR et peut déjà être visualisé lors de l'examen des cellules du LCR, par une coloration à l'encre de chine ou une coloration classique au May-Grünwald-Giemsa. Il peut apparaître soit sous forme libre, avec sa double capsule, parfois bourgeonnant, soit phagocyté par des macrophages.

La réaction cellulaire est typiquement lymphocytaire, la protéinorachie est augmentée et la glycorachie le plus souvent diminuée. Pour isoler avec le maximum de chance le *Cryptococcus* en culture, il faut ensemercer à plusieurs reprises de grandes quantités de LCR (5 à 10 ml).

La voie d'entrée semble être l'inhalation et une dissémination hématogène à partir des poumons. Le traitement de ces méningites est basé sur l'utilisation de l'Amphotéricine B (Fungizone<sup>R</sup>) à la dose de 0,4 mg/kg/jour, jusqu'à une dose totale de 2 g, associée à la 5 fluorocytosine (Ancobon), à la dose moyenne quotidienne de 4 g.

En conclusion , la différenciation entre méningites virales, purulentes, tuberculeuses et fongiques est indispensable pour établir un traitement correct le plus rapidement possible. L'analyse du LCR est primordiale (Tableau IV), tant au point de vue de son contenu en protéines et en glucose que de ses éléments cellulaires. Une première approche diagnostique peut ainsi être tentée. Mais c'est l'analyse bactériologique du LCR (associée à celles du sang et d'autres sécrétions) qui reste déterminante. Si les méningites virales sont bénignes, la mortalité et la morbidité des autres formes de méningite restent importantes.

TABLEAU IV - LE LCR DANS LES MENINGITES  
DONNEES VALABLES DANS 75 % DES CAS

Méningite	Nbre éléments/mm <sup>3</sup>	Formule leucocytaire	Protéïnorachie mg/100 ml	Glycorachie mg/100 ml
à pyogènes	> 1000	neutrophiles > 60 %	> 200	< 50
Tuberculeuse	< 1000	lymphocytaires > 60 %	> 200	< 50
Fongique	< 1000	lymphocytes > 60 %	> 200	< 50
Virale	< 1000	lymphocytes 30-90 %	< 100	> 60

## II. LES EMPYEMES SOUS-DURAU

Collections purulentes habituellement unilatérales situées entre la face interne de la dure-mère et la membrane externe de l'arachnoïde, les empyèmes sous-duraux sont le plus souvent la conséquence d'une sinusite frontale ou ethmoïdale chronique récemment réactivée. Chez l'enfant, l'espace sous-dural peut être infecté dans le décours d'une méningite.

Des céphalées généralisées et une fièvre sont les premiers signes de l'atteinte intracrânienne; elles sont suivies par des crises comitiales, une hémiplégié, une aphasie en cas d'atteinte de l'hémisphère dominant, une obnubilation ou un coma.

Le CT Scan révèle la présence de l'empyème et de la sinusite mais la localisation basale de la collection purulente peut échapper à cet examen qui ne révèle alors qu'un œdème cérébral plus ou moins diffus. L'IRM permet dans ces cas de préciser le diagnostic. Le LCR a une pression augmentée, une pléocytose et une hyperprotéinorachie mais la culture reste stérile.

Au drainage chirurgical et à l'antibiothérapie, il est nécessaire d'associer une couverture antiépileptique.

## III. LES ABCES CEREBRAUX

Environ 40% des abcès cérébraux sont secondaires à une infection de l'oreille moyenne et des cellules mastoïdiennes : l'abcès siège alors dans la partie moyenne et inférieure du lobe temporal, ou moins fréquemment, dans la partie antérolatérale d'un hémisphère cérébelleux.

Les sinusites frontales sont responsables de 10 % environ des cas d'abcès cérébraux situés au niveau du lobe frontal.

Une faible proportion d'abcès a une origine traumatique.

Les autres abcès d'origine connue sont métastatiques: pour moitié, ils sont secondaires à un foyer pulmonaire; dans les autres cas, c'est un foyer infectieux cutané, dentaire, osseux (ostéomyélite) ou cardiaque qui est la source d'embolies septiques. Les abcès cérébraux sont en effet particulièrement fréquents dans les cardiopathies avec shunt gauche-droit (notamment la tétralogie de Fallot). Ils peuvent également survenir à la suite d'anomalies artérioveineuses pulmonaires.

Curieusement, les endocardites bactériennes provoquent rarement des abcès cérébraux; leur survenue dépendra de la virulence du germe en cause. Dans les formes aiguës, des abcès miliaires et des méningites purulentes peuvent s'observer ainsi que des infarctissements cérébraux, mais dans les formes subaiguës, les plus fréquentes, les embolies sont stériles, entraînant uniquement des ramollissements, des foyers miliaires de nécrose tissulaire, des inflammations méningées localisées et rarement des anévrysmes mycotiques. Le tableau clinique est celui d'une encéphalite.

Streptocoques, pneumocoques et staphylocoques sont les plus fréquemment rencontrés mais on peut retrouver aussi des germes plus rares comme streptocoque anaérobie, bacillus fusiforme, spirochètes buccaux, E-coli...

La phase invasive peut être asymptomatique ou se traduire par une crise comitiale, un signe neurologique transitoire, des céphalées, une raideur de nuque, une fièvre.

Au cours de la phase d'encapsulation, la sémiologie se rapproche de celle d'une tumeur, avec hypertension intracrânienne et troubles focalisés en fonction de la localisation de l'abcès.

Le diagnostic se base sur le CT scan avec et sans produit de contraste et sur l'EEG qui montre des anomalies focalisées d'ondes lentes.

L'analyse du LCR révèle une pléocytose et une hyperprotéinorachie.

La mise en évidence du foyer infectieux initial est parfois malaisée. Une ponction biopsique de

l'abcès est souvent nécessaire pour identifier le germe en cause et adapter l'antibiothérapie.

#### IV. LES ENCEPHALITES VIRALES AIGUES

Les encéphalites virales aiguës résultent d'un envahissement direct par le virus en cause du parenchyme cérébral (neurones et glie) provoquant une nécrose inflammatoire d'intensité variable. La distinction clinique entre méningite virale aseptique et encéphalite n'est pas toujours facile et on parle souvent de "méningo-encéphalite". En effet, certaines méningites s'accompagnent d'une somnolence ou d'une confusion non spécifiques. A l'inverse, l'atteinte encéphalitique peut être à ce point discrète qu'elle passe inaperçue.

Le tableau clinique des encéphalites virales est protéiforme. Sur un fond d'état fébrile et de réaction méningée plus ou moins franche, le cortège des signes d'atteinte du cerveau, du cervelet ou du tronc cérébral est très varié: simple confusion ou coma, convulsions, myoclonies, mutisme, hémiparésie, mouvements involontaires de toute nature, ataxie; paralysies oculomotrices, nystagmus.

L'encéphalite virale aiguë la plus fréquente dans nos régions est l' encéphalite herpétique due à herpes simplex type I. Une température élevée, des convulsions, une confusion, une stupeur ou un coma sont les symptômes cliniques habituels. Les déficits moteurs sont plus rares.

Au stade aigu, les troubles du langage sont difficiles à évaluer. L'affection peut survenir à tout âge.

La mortalité est élevée (30% environ), mais il existe certainement des formes frustes dont le diagnostic est difficile. Les lésions anatomiques sont caractérisées par une nécrose hémorragique intense préférentiellement localisée dans les lobes temporaux, et dans une moindre mesure dans les aires orbitaires des lobes frontaux. Le LCR est initialement légèrement hémorragique avec pléocytose et hyperprotéinorachie. Une synthèse locale d'anticorps anti-herpès apparaît aux environs du 10e jour. Le virus peut être mis en culture à partir d'une biopsie cérébrale qui n'est plus pratiquée actuellement. La méthode diagnostique de choix est en effet la détection du génome viral dans le LCR par PCR, dont la sensibilité et la spécificité approchent les 100 %.

Le traitement actuel fait appel à des médicaments anti-viraux (aciclovir, 30 mg/kg/jour, divisé en 3 prises) et anti-inflammatoires (corticoïdes), sous couverture antiépileptique.

D'autres encéphalites rares, souvent épidémiques, dues à des arbovirus et transmises par des arthropodes ont des localisations géographiques particulières :

- encéphalite équine, type Est (grave),
- encéphalite équine, type Ouest (plus bénigne),
- encéphalite équine, type Venezuela,
- encéphalite de Saint-Louis,
- encéphalite japonaise type B,
- encéphalite de l'Ouest du Nil.

La rage tient une place à part, car elle se distingue par une période de latence longue (parfois plusieurs mois après la morsure de l'animal enragé), et est caractérisée à la phase d'état par la prédominance de la dysphagie, de l'hypersialorrhée, de la dysarthrie. de spasmes laryngés et faciaux, des paresthésies du visage et un état confusionnel.

La panencéphalite sclérosante subaiguë est due à l'infection chronique du SNC par un virus de la rougeole déficient, avec absence de formation de particules virales complètes. Elle détermine chez le grand enfant et l'adulte jeune une dégradation psychomotrice progressive. Ensuite apparaissent des troubles de la motricité et notamment des myoclonies rythmées avec une périodicité de quelques secondes. L'étude du LCR montre une intense réaction immunitaire IgG et la présence d'anticorps anti-rougeole à des taux particulièrement élevés.

L'encéphalomyélite aiguë disséminée (encéphalomyélite post-infectieuse et encéphalite post-vaccinale) peut être définie comme une encéphalite aiguë s'accompagnant d'une démyélinisation

d'évolution et de sévérité variables, caractérisée par des signes cliniques témoins de lésions touchant essentiellement la substance blanche cérébrale et médullaire. Sur le plan anatomique, il s'agit d'une infiltration périvasculaire surtout lymphocytaire et d'une démyélinisation périveineuse comportant des lésions multiples de 0,1 à 1 mm de diamètre.

Une encéphalomyélite de ce type peut apparaître en même temps ou suivre immédiatement l'exanthème de la rougeole, de la varicelle ou de la rubéole, elle peut apparaître aussi à la suite d'une vaccination contre la rage ou la variole, ou après infection par *Mycoplasma pneumoniae*.

L'étiologie du processus n'est pas due à un envahissement direct du système nerveux par un agent infectieux, mais à une réaction immunitaire de type hypersensibilité retardée dont le mécanisme exact est encore mal connu.

En pratique, c'est l'encéphalomyélite consécutive à la rougeole qui est la plus fréquente (1 cas sur 1000) et la plus grave (10 à 20 % de mortalité, 50 % de cas avec séquelles). Les complications neurologiques de la varicelle sont plus bénignes, moins fréquentes, et caractérisées par la prédominance des signes cérébelleux.

Les complications neurologiques secondaires à la rubéole sont très rares. La variole est éradiquée à l'échelle mondiale et il n'y a plus lieu de vacciner.

Les nouveaux vaccins anti-rabiques se compliquent beaucoup plus rarement de manifestations neurologiques. La vaccination contre la rougeole est recommandée : aux Etats-Unis où elle a été pratiquée sur une grande échelle, elle a permis de diminuer nettement les cas d'encéphalomyélite, mais aussi de panencéphalite sclérosante subaiguë.

Les corticostéroïdes sont le traitement de choix en présence d'une encéphalomyélite aiguë disséminée.

## V. LE NEURO SIDA

Par analogie avec le terme de neurosyphilis, le terme de neuro-SIDA a été créé pour désigner non pas les complications neurologiques secondaires du syndrome d'immunodéficience acquise comme les infections cérébrales opportunistes et les lymphomes primitifs du cerveau (Tableau V) mais pour insister sur la grande fréquence de l'atteinte primitive du système nerveux par le virus HIV lui-même (Tableau VI). Cette atteinte primitive est le plus souvent à l'origine d'une démence progressive ("AIDS dementia complex"). En effet, le virus HIV envahit précocement le système nerveux central. Il a été isolé du liquide céphalo-rachidien et du tissu cérébral. Les troubles initiaux sont cognitifs et caractérisés par des troubles de la mémoire, de la confusion, de la bradypsychie, des modifications du comportement et de l'humeur, de l'apathie, un repli sur soi.

Dans certains cas, un véritable état de psychose organique inaugure la symptomatologie. Aux stades plus avancés, l'examen neurologique révèle une ataxie, une hypertonie, une faiblesse musculaire sous la forme de monoparésie, de paraparésie ou d'hémi-parésie, une incontinence urinaire, un syndrome frontal, des tremblements et dans 20 % des cas des myoclonies et des crises d'épilepsie. Les contrôles anatomopathologiques montrent des lésions essentiellement localisées dans la substance blanche et dans les structures sous-corticales. On observe une pâleur diffuse de la substance blanche, la présence d'infiltrats périvasculaires lymphocytaires et des accumulations locales de macrophages et de cellules multinucléées.

Celles-ci sont pathognomoniques de l'invasion cérébrale par le virus : elles résultent de la fusion de cellules macrophagiques et elles contiennent le matériel génomique et des protéines spécifiques du virus. Une atteinte de la moelle épinière avec vacuolisation de la substance blanche est aussi fréquemment constatée.

A côté de ce syndrome démentiel, le virus HIV peut être responsable d'une méningite aseptique virale spontanément résolutive lors de la primo-infection (stade I de la maladie).

Il peut aussi atteindre le système nerveux périphérique et provoquer des paralysies faciales périphériques (avec méningite biologique associée : méningoradiculite) ou des syndromes de type Guillain-Barré.

TABLEAU V - LES COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES SECONDAIRES AU SYNDROME D'IMMUNODEFICIENCE ACQUISE

---

A) Les infections opportunistes

1. Méningoencéphalite ou abcès cérébral à *Toxoplasma Gondii*
2. Méningites et méningoencéphalites mycotiques
  - . *Cryptocoque*, *Candida Albicans*, *Aspergillus*
3. Méningites ou abcès cérébraux à *Mycobactérie*
4. Infections virales
  - . leucoencéphalopathie progressive multifocale (*Papovavirus*)
  - . méningoencéphalite ou myélite due à des virus du groupe herpès (cytomégalo, herpès simplex, herpès zoster, Epstein Barr)
5. Autres infections
  - . bactériennes (*E. Coli*, *Listeria*, *Nocardia*)
  - . syphilis méningovasculaire

B) Néoplasmes

1. Lymphome, primitif ou métastatique
2. Sarcome de Kaposi

C) Complications cérébrovasculaires:

1. Infarctissement cérébral (sur vasculite ?)
  2. Hémorragie intracérébrale ou méningée
- 

TABLEAU VI - LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES INDUITES PAR LE HIV

A) Atteintes du système nerveux central

- Méningoencéphalite aiguë contemporaine de la séroconversion
- Méningite chronique aseptique
- Encéphalite subaiguë ("AIDS dementia complex")
- Myélopathie vacuolaire

B) Atteintes du système nerveux périphérique

- Méningoradiculite (avec atteinte faciale fréquente)
- Polyradiculonévrite aiguë type Guillain-Barré
- Polyneuropathie axonale distale
- Polyneuropathie chronique inflammatoire démyélinisante

C) Polymyosite



## VI. LES ENCEPHALOPATHIES SPONGIFORMES HUMAINES

Les encéphalopathies spongiformes humaines comprennent 4 maladies distinctes :

- la maladie de Creutzfeld-Jacob, avec ses formes sporadiques, familiales (15 % des cas; hérédité autosomale dominante), iatrogènes et liées à la maladie de la vache folle
- la maladie de Gerstmann-Straussler-Scheinker (toujours familiale)
- le kuru (transmis par cannibalisme dans des peuplades de Nouvelle-Zélande)
- l'insomnie fatale familiale.

Par définition, elles sont transmissibles et une protéine apparaît très clairement liée à l'infectiosité : la Protéine Prion ou PrP (33 à 35 kDa). Son gène est localisé sur le chromosome 20 et est particulièrement exprimé dans le tissu nerveux de l'individu normal. Les mutations de ce gène sont à l'origine des formes héréditaires des encéphalopathies spongiformes humaines. La protéine normale est dénommée PrPc, et elle est sensible aux protéinases, particulièrement la protéinase K. La protéine anormale est résistante à cette enzyme, d'où le nom de PrPres (ou PrPsc, de scrapie = tremblante du mouton), et elle est liée à l'infectiosité : elle s'accumule dans les cerveaux pathologiques. Cette accumulation se fait sous forme de dépôts identifiables en microscopie optique par immunocoloration.

La maladie de Creutzfeld Jacob provoque une démence d'évolution rapide, avec décès en mois d'un an, dans 60 % des cas, pratiquement toujours muette en 2 ans, accompagnée d'ataxie et de myoclonies. L'examen du cortex cérébral des sujets qui en sont atteints montre une déplétion neuronale extrême et une prolifération gliale considérable avec présence de vacuoles intracytoplasmiques ce qui donne un aspect spongieux. Une des caractéristiques de l'affection est l'absence de réaction inflammatoire. Le LCR est normal. L'âge d'apparition est généralement compris entre 55 et 70 ans. L'incidence de la maladie est de un cas pour 1.000.000 habitants. A la phase d'état, le patient sera profondément dément, avec hypertonie, rigidité, hyperréflexie et crises d'épilepsie. Ce sont cependant les myoclonies qui sont les plus caractéristiques en association avec la démence. Il existe des formes cérébelleuses initiales. Les formes iatrogènes sont la conséquence de l'utilisation d'hormones de croissance humaines contaminées, de greffes de cornée ou de dure-mère de cadavres, ou d'électrodes profondes non décontaminées.

La forme "new variant" (une vingtaine de cas décrits) atteint des sujets plus jeunes (en moyenne 29 ans), avec des douleurs et des signes psychiatriques à l'avant-plan, et est liée à la transmission à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine.

# LA MALADIE DE PARKINSON ET LES SYNDROMES PARKINSONIENS

L'incidence annuelle de la maladie de Parkinson est estimée à 20/100.000. La prévalence de la maladie augmente exponentiellement entre 65 et 90 ans. Approximativement 0,3 % de la population générale, et 3 % des personnes de plus de 65 ans en souffrent. 5 à 10 % des patients voient leurs premiers symptômes apparaître avant l'âge de 40 ans. Le début de l'affection se situe généralement entre 50 et 60 ans. La maladie de Parkinson idiopathique représente environ 80 % des cas de ce qui est parfois dénommé parkinsonisme. Ce dernier terme englobe la maladie de Parkinson idiopathique et des entités anatomocliniques associant aux signes élémentaires de la maladie des symptômes ressortissant à des affections voisines.

## *I. ANATOMOPATHOLOGIE*

La maladie de Parkinson idiopathique est caractérisée par une raréfaction neuronale et une dépigmentation du locus niger. La lésion caractéristique est la présence de corps de Lewy dans les neurones du locus niger, du locus coeruleus, du noyau dorsal du vague et dans des structures voisines. Dans les syndromes parkinsoniens, la dégénérescence du locus niger s'accompagne de lésions propres aux diverses entités décrites et localisées dans le striatum, le cervelet, le tronc cérébral et la moelle épinière. Des stigmates d'artériolosclérose peuvent également s'observer lorsque, à côté de la symptomatologie parkinsonienne, existe une sémiologie de type "lacunaire".

## *II. ETIOPATHOGENIE*

Bien que de multiples facteurs étiologiques aient été proposés, il faut encore considérer à l'heure actuelle l'affection comme une maladie dégénérative du système nerveux central de cause inconnue. Des étiologies métaboliques, génétiques, autoimmunes et toxiques ont également été avancées sans, jusqu'à présent, avoir bénéficié d'une démonstration formelle.

A partir de la tyrosine, transformée en dopa par la tyrosine hydrolase (TH), la dopamine est synthétisée dans le locus niger grâce à la dopa-décarboxylase et acheminée vers le striatum (Fig. 1 & 2). Chez le parkinsonien, on observe une diminution d'activité de la tyrosine hydrolase dans le locus niger, une diminution de concentration en dopamine dans le striatum, une diminution des métabolites de la dopamine dans les urines et le LCR.

L'importance du système dopaminergique dans cette affection permet de comprendre le mécanisme d'action de la lévodopa qui a transformé radicalement le traitement. Il a été démontré qu'il fallait une réduction supérieure à 60 ou à 70 % de la dopamine striatale pour qu'apparaissent les premiers signes de parkinsonisme.

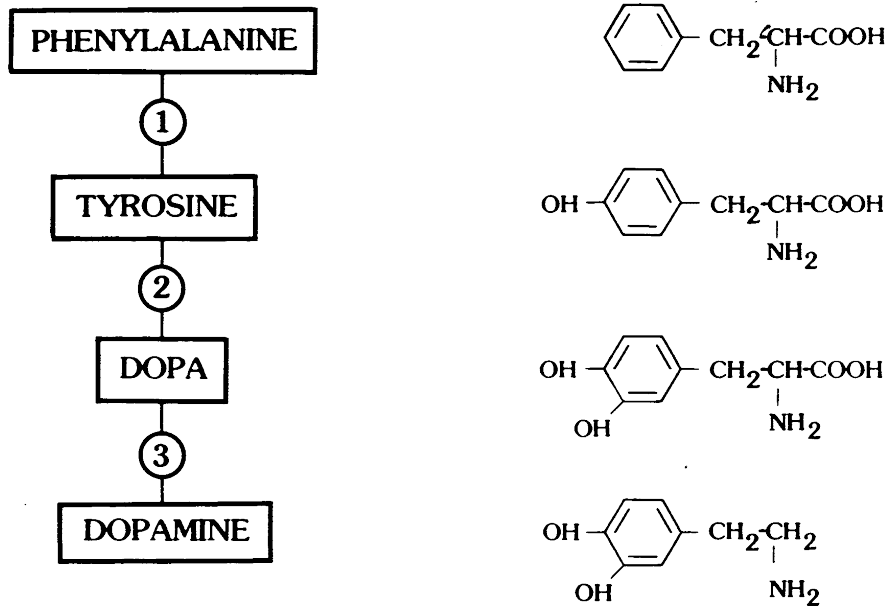


Fig. 1 : Métabolisme de la dopamine

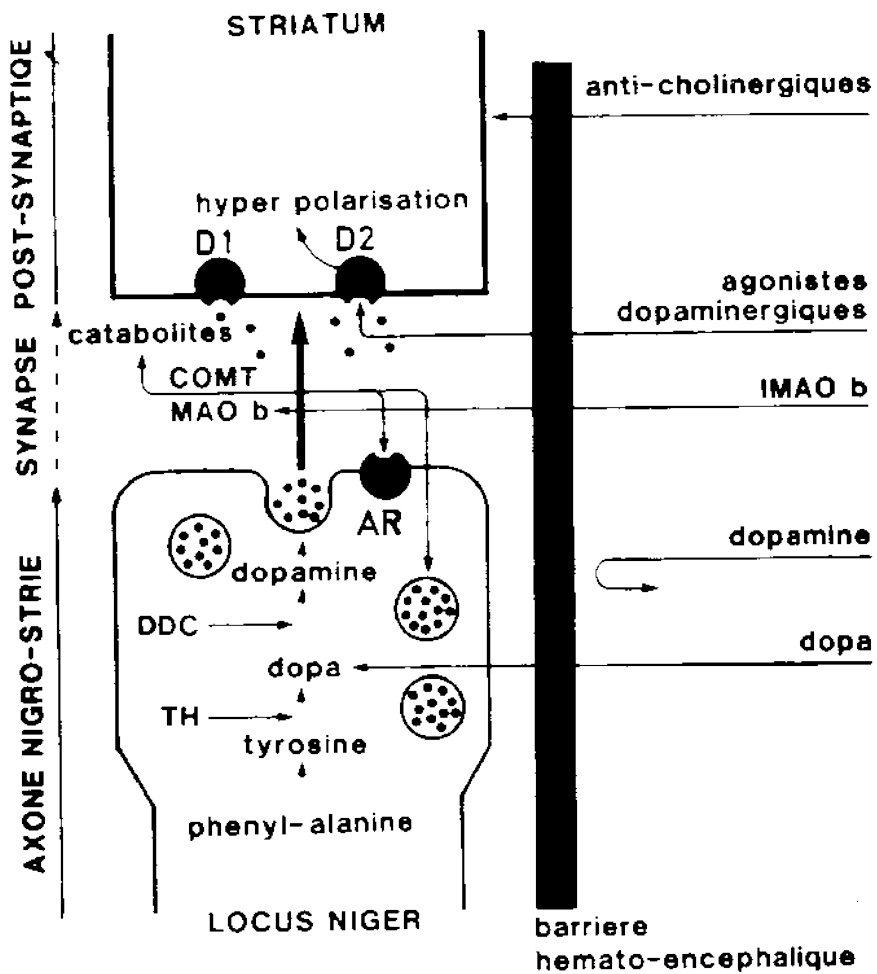


Fig. 2 : La synapse dopaminergique et les modes d'action des médicaments anti-parkinsoniens

La pars compacta de chaque substance noire contient approximativement 450.000 neurones dopaminergiques. Au cours d'une vie normale, environ 50 % de ces neurones seront perdus, et un sujet normal perd quelque 10 à 30 neurones dopaminergiques par jour, particulièrement dans la partie dorsale de la substance noire. Chez le patient parkinsonien au contraire, la perte cellulaire est localisée préférentiellement dans la partie ventrolatérale. La mort neuronale serait due à un phénomène d'apoptose. Celui-ci pourrait être induit par un dysfonctionnement mitochondrial avec altération du métabolisme oxydatif. L'activité du complexe I mitochondrial (NADH-ubiquinone oxydoréductase) est réduite de 30 à 40% dans la pars compacta des patients parkinsoniens. D'autres inducteurs de l'apoptose pourraient être des excitotoxines activant le récepteur glutamatergique N-méthyl-D-aspartate (NMDA), un déficit en facteurs neurotrophiques (GDNF et BDNF, glial-derived and brain-derived neurotrophic factors), et la présence de cytokines telles que le tumor necrosis factor alpha et l'interleukine 1.

Physiologiquement, la dopamine synthétisée est stockée dans les vésicules synaptiques où elle se trouve à l'abri de la monoamineoxydase A (MAO A), enzyme intraneuronale. Libérée dans la fente synaptique, la dopamine exerce son action sur les récepteurs D<sub>2</sub> et D<sub>1</sub>. Une partie de la dopamine est reprise par la cellule productrice (re-uptake) pour être soit recyclée, soit métabolisée et transformée en DOPAC. Une autre partie est dégradée par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et par la monoamineoxydase B (MAO B), toutes deux présentes dans les cellules gliales. L'une et l'autre voie aboutissent à l'acide homovanillique (HVA), principal métabolite de la dopamine.

La lévodopa administrée au parkinsonien suit un schéma probablement quelque peu différent. Tant sa résorption intestinale que son franchissement de la barrière hématoencéphalique entrent en compétition avec d'autres acides aminés neutres. Résorbée, elle est en partie transformée en dopamine car les neurones dopaminergiques ne sont pas les seuls à contenir la dopadécarboxylase; le foie, les reins, les parois intestinales et l'endothélium des vaisseaux cérébraux en contiennent des quantités appréciables. Administrée comme telle, une fraction minime de L-Dopa serait amenée à franchir la barrière hématoencéphalique et à gagner les neurones dopaminergiques. C'est pourquoi l'association lévodopa + inhibiteur de la décarboxylase s'est rapidement imposée pour permettre le passage d'un taux suffisant de lévodopa dans les tissus nerveux. Secondairement, cette association évite les effets secondaires périphériques de doses excessives de dopamine (hypotension - troubles digestifs).

Dans le compartiment intraneuronale, la lévodopa suit partiellement la voie métabolique normale. Une partie cependant de la dopamine synthétisée ne serait pas captée par les vésicules et diffuserait simplement dans les espaces interneuronaux. Il se pourrait également que la L-Dopa exogène puisse partiellement être transformée en dopamine dans des sites extraneuronaux. Cette anarchie relative pourrait être partiellement rendue responsable ou en tout cas pourrait accentuer les phénomènes de flux et de reflux brutaux de la dopamine au niveau de ses récepteurs spécifiques, et entraîner les effets secondaires détaillés plus bas.

Dans la maladie de Parkinson idiopathique, les récepteurs de la dopamine situés au niveau des cellules striatales ne sont pas modifiées en nombre. Ils auraient même plutôt tendance à augmenter. La maladie de Parkinson est donc bien une affection présynaptique due à la déficience de synthèse, de stockage et finalement de libération de la dopamine.

L'akinésie est une conséquence directe de la déafférentation dopaminergique du striatum, ce qui entraîne l'hyperactivation du noyau sous-thalamique (voir Tome I). L'hypertonie extrapyramidale ou rigidité, contrairement à ce qui se passe pour l'hypertonie pyramidale ou spasticité, ne semble pas résulter de la levée d'inhibition des interneurons médullaires, mais plutôt être la conséquence d'une hyperactivité de la longue boucle spinocérébrospinale.

Le tremblement relève d'une cause centrale indéterminée. Il reflète les activités rythmiques qui se développent dans le thalamus et qui influencent les activités du cortex moteur dont le message emprunte la voie pyramidale.

L'interruption de cette boucle par thalamotomie ou par lésion pyramidale peut réduire ou faire disparaître le tremblement, diminuer la rigidité mais ne modifie pas l'akinésie. Cette constatation ainsi que d'autres arguments tirés de la neuropharmacologie et de l'anatomie pathologique de syndromes parkinsoniens voisins semble indiquer que le tremblement n'est pas la conséquence de la perte des mêmes neurones que ceux dont la dégénérescence détermine la rigidité ou l'akinésie. Le tremblement répond aux anticholinergiques et moins à la L-Dopa. Inversement, l'akinésie et la rigidité bénéficient largement de la dopathérapie. L'akinésie n'est pas modifiée par les anticholinergiques.

### *III. ASPECTS CLINIQUES*

#### *Le tremblement*

Historiquement, le tremblement est le premier signe décrit de la maladie de Parkinson. Il est rythmique, régulier. Sa fréquence varie entre 4 et 6 c/sec. Il correspond à la contraction alternative des muscles agonistes et antagonistes. C'est un tremblement de repos ou de semi-repos. Il disparaît ou s'atténue lors de mouvements volontaires et de changements d'attitude. Il disparaît toujours durant le sommeil. Il est surtout marqué aux extrémités. Très souvent asymétrique, il débute le plus fréquemment aux membres supérieurs. Le tremblement des doigts est caractéristique réalisant ce qu'il est convenu d'appeler le "signe du sou" ou du "compteur". S'il entreprend parfois le menton, la langue et les paupières, il n'entraîne jamais de mouvements de la tête. Le tremblement peut constituer un symptôme quasi isolé et intermittent chez le parkinsonien. Un simple calcul mental ou une quelconque activité motrice proposée au malade suffit à exacerber le tremblement ou à le faire apparaître.

#### *La rigidité*

Une hypertonie musculaire permanente conditionne la posture du patient (dos courbé, tête penchée en avant, bras collés au corps, genoux légèrement fléchis). Cette hypertonie ou rigidité extrapyramidale est dite plastique ou "en tuyau de plomb", le membre gardant la position qui lui a été imposée. Lors des essais de relaxation, la décontraction s'effectue d'une manière saccadée, en "roue dentée". L'hypertonie s'accroît dans certaines circonstances, émotion, fatigue, effort, station monopodale.

La répartition asymétrique de la rigidité musculaire finit par entraîner des déformations articulaires particulièrement marquées aux mains.

#### *L'akinésie*

L'akinésie, c'est-à-dire la difficulté d'initiation du mouvement, constitue le trouble fondamental de la maladie de Parkinson. Le malade a perdu ses automatismes.

Il doit penser tous ses gestes et toutes ses expressions. Cette akinésie porte essentiellement sur la marche, sur l'expression du visage, sur la parole et l'écriture.

La marche s'effectue à "petits pas" précipités, les bras le long du corps. Le démarrage est laborieux, le patient piétine sur place avant de pouvoir avancer un pied (abasia trépidante). Un obstacle anodin, le franchissement d'un chambranle de porte, une volte-face, un bruit inattendu peuvent provoquer un arrêt brutal de la marche (freezing) entraînant une ébauche de chute en avant. Le visage est impassible, comme sans émotion et le clignement des paupières est rare, ce qui réalise un véritable "masque parkinsonien".

La parole devient progressivement monotone pour finalement faire place à de la tachyphémie et à de l'aphonie. Les automatismes de la déglutition ne sont pas épargnés. L'écriture est lente, difficile. Les caractères s'amenuisent progressivement. Cette micrographie est un signe assez précoce de la maladie.

Les kinésies paradoxales - Les troubles de l'équilibration - Les chutes

Outre les symptômes qui viennent d'être décrits, on peut encore observer certains phénomènes moteurs particuliers appelés kinésies paradoxales. Le sujet éprouve des difficultés majeures à se déplacer lentement. Il court plus facilement qu'il ne marche. Il gravit plus facilement les escaliers qu'il ne se déplace sur terrain plat. Un besoin impérieux de marcher "à petits pas" caractérise certains patients incapables de garder la position assise plus de quelques minutes.

Il est souvent malaisé de décider si ce phénomène peu fréquent est la conséquence d'impatiences dans les membres inférieurs ou s'il constitue un désordre particulier du mouvement. Les tendances à l'anté- et à la rétropulsion sont également fréquentes.

Les chutes inopinées constituent une plainte fréquente des parkinsoniens âgés.

Si certaines sont dues au déséquilibre qu'entraîne l'arrêt brutal du mouvement de translation, d'autres s'apparentent aux drop attacks généralement attribuées à l'insuffisance vertébrobasilaire; d'autres enfin sont manifestement liées à l'hypotension orthostatique.

· L'existence de troubles cognitifs chez les parkinsoniens est de plus en plus reconnue. Dans une étude norvégienne de 1996, 28 % des patients parkinsoniens présentaient de tels troubles. Ceux-ci peuvent se limiter à un syndrome frontal discret.

Ils peuvent s'aggraver chez certains malades et réaliser un tableau qualifié de "démence fronto-sous-corticale" associant bradypsychie, déficit mnésique, état dépressif et syndrome frontal. L'atteinte de la sphère psycho-intellectuelle est parfois spectaculaire. Elle se traduit par des troubles majeurs du comportement et par une symptomatologie aphasio-apracto-agnosique similaire à celle des démences dégénératives et en particulier de la maladie d'Alzheimer.

Dans une étude autopsique de 100 patients avec maladie de Parkinson, dont 44 avaient aussi des signes démentiels, il a été montré que 29 % des parkinsoniens déments avaient aussi une maladie d'Alzheimer, 10 % avaient une démence à corps de Lewy, 6 % présentaient une démence vasculaire, et 55 % n'avaient que des signes neuropathologiques de maladie de Parkinson, sans explication histologique du tableau démentiel.

Même chez les parkinsoniens âgés non déments, il semble exister un certain degré de dénervation cholinergique corticale, activité qui sous-tend des fonctions cognitives comme la mémoire et l'attention. Ces constatations expliquent probablement pourquoi ces malades sont particulièrement sensibles aux drogues anticholinergiques.

L'apparition brutale d'une désorientation spatiotemporelle ou d'un véritable état confusionnel observé chez de tels sujets résulte moins fréquemment d'une dopathérapie excessive que de l'administration simultanée d'anticholinergiques.

· Les fonctions neurovégétatives ne sont pas épargnées dans la maladie de Parkinson.

L'hypersudation, l'hypersécrétion sébacée, l'hypersialorrhée font partie du tableau clinique de la maladie. L'hypersialorrhée en particulier peut constituer une véritable épreuve pour certains patients. L'hypotension orthostatique et les troubles mictionnels sont fréquents, même s'ils n'atteignent pas le degré de sévérité observé dans le syndrome de Shy-Drager. Gastroparésie et constipation sont de règle et les laxatifs comptent parmi l'arsenal thérapeutique des malades.

#### IV. EVOLUTION

La maladie de Parkinson idiopathique évolue de façon progressive sans rémission ou exacerbation. La rapidité avec laquelle on peut s'attendre à un handicap plus ou moins sévère n'est cependant pas uniforme.

Avant l'introduction de la lévodopa en thérapeutique, les estimations faites semblaient indiquer qu'après 5 ans d'évolution, 26 % des malades étaient gravement handicapés ou décédés, que cette proportion atteignait 61 % après 5 à 9 ans d'évolution, 83 % entre 10 et 14 ans et près de 90 % après 15 ans.

Il n'y a pas de corrélation entre la rapidité d'évolution et l'âge du début de la maladie. L'opinion généralement admise que le Parkinson du patient jeune a une évolution plus maligne que le Parkinson du patient âgé ne se vérifie pas. Cette impression est sans doute due au contraste qu'offre le parkinsonien jeune par rapport à une population témoin. Les déficiences de toute nature que présentent les plus âgés atténuent leur différence avec les parkinsoniens appartenant aux mêmes décennies.

La plupart des auteurs admettent cependant que le Parkinson comportant comme éléments initiaux et prépondérants le tremblement survient plus tardivement que le Parkinson se présentant sous une forme akinétorigide.

Le taux de mortalité des malades parkinsoniens rapporté au taux général d'une population donnée (équivalente en âge, sexe, race, environnement, etc) était de 2,9 avant la dopathérapie. Ce rapport est tombé à 1,5 pour le groupe de malades dont le traitement par la lévodopa a été entrepris endéans les 3 premières années d'apparition des premiers signes cliniques. En d'autres termes, ces patients voient doubler leur espérance de vie. Il n'en reste pas moins vrai que la mortalité chez les patients parkinsoniens reste supérieure à celle des personnes non-parkinsoniennes d'âge identique.

#### V. DIAGNOSTIC

Le diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson se situe à trois niveaux.

1°) Le premier consiste à distinguer les symptômes élémentaires : le tremblement, la rigidité et l'akinésie, avec tout ce que ces termes impliquent de détails cliniques, de situations dont la physiopathologie est fondamentalement différente.

Dans cet ordre d'idées, le tremblement de repos du parkinsonien se différencie du tremblement d'attitude qui est l'apanage du tremblement dit essentiel, parfois familial. Il doit également être distingué du grand tremblement d'action ataxique encore appelé cérébelleux observé avec une fréquence toute particulière dans certaines maladies comme la sclérose en plaques.

L'hypertonie extrapyramidale ou rigidité ne ressemble pas à l'hypertonie pyramidale ou spasticité (cfr. Sémiologie des troubles moteurs). L'akinésie ou l'hypokinésie, la démarche à "petits pas", l'abasia trépidante ou le bégaiement de la marche peuvent s'observer dans les syndromes frontaux et tout particulièrement dans l'hydrocéphalie de l'adulte, dans les tumeurs frontales et dans les états lacunaires.

2°) Le deuxième niveau de diagnostic différentiel de la maladie de Parkinson se situe dans la différenciation qui doit être établie entre Parkinson idiopathique et Parkinson secondaire. La maladie de Parkinson idiopathique représente à elle seule 80 % des cas de syndromes parkinsoniens. En effet, le Parkinson postencéphalitique ne s'observe plus guère après l'épidémie qu'a connue l'Europe entre les années 1915 et 1930. Par ailleurs, l'intoxication oxycarbonée, le Parkinson par exposition prolongée au manganèse, le Parkinson post-traumatique du boxeur sont des étiologies en définitive très rares. Les neuroleptiques peuvent déterminer un syndrome

parkinsonien akinéto-rigide, mais le diagnostic ne posera pas de très grandes difficultés dans ces cas.

On a longtemps considéré que les troubles circulatoires cérébraux chroniques rangés dans le cadre des artérioloscléroses provoquant des états lacunaires, pouvaient être rendus responsables de syndromes parkinsoniens authentiques. S'il est vrai qu'une des localisations préférentielles des lésions constatées dans ces cas se situe dans les noyaux gris de la base, les vérifications anatomopathologiques ont montré qu'un véritable Parkinson artériopathique était tout à fait exceptionnel et que le plus souvent, lorsque ce diagnostic était posé cliniquement, les stigmates morphologiques des deux affections coexistaient chez le même malade.

Certaines formes de démences préséniles ou séniles peuvent associer aux déficiences psychointellectuelles qui leur sont propres des signes de parkinsonisme. C'est ainsi qu'une nouvelle entité, appelée "diffuse Lewy body disease" ou maladie à corps de Lewy, a été récemment isolée, qui associe une démence à des signes parkinsoniens. Sur le plan neuropathologique, elle est caractérisée par la présence de corps de Lewy non seulement dans la substance noire, mais aussi de manière diffuse dans les neurones corticaux.

3°) Le troisième niveau de diagnostic différentiel consiste à situer la maladie de Parkinson idiopathique par rapport à des syndromes qui lui sont très proches et qui, cliniquement, en tout cas dans leur phase initiale, sont indistinguables de la maladie de Parkinson sensu stricto. Ces entités sont bien définies d'un point de vue anatomopathologique, elles commencent à l'être d'un point de vue biochimique. La littérature moderne a tendance à les grouper sous la dénomination de "Parkinson +". Elles répondent mal à la dopathérapie. Dans ce groupe, on distinguera :

- La dégénérescence striatonigrique associe une perte neuronale dans le locus niger, mais absence de corps de Lewy caractéristiques du Parkinson idiopathique, à une dégénérescence aboutissant à une atrophie du putamen et dans une mesure moindre du noyau caudé. La surcharge ferrique de ces noyaux peut être identifiée par la résonance magnétique nucléaire.

Il s'agit de malades présentant un syndrome parkinsonien à prédominance akinéto-hypertonique auquel s'ajoutent des signes complémentaires mais peu spécifiques, comme dysarthrie intense, troubles de déglutition, signes pyramidaux, chutes précoces et fréquentes sans modification de l'état de conscience, parfois même un syndrome de Parinaud.

- L'atrophie olivopontocérébelleuse (forme sporadique de Déjérine Thomas) est caractérisée par une dégénérescence des noyaux propres du pont et des olives bulbaires avec comme conséquence une atrophie prédominante nettement sur les pédoncules cérébelleux moyens. Les voies spinocérébelleuses et corticospinales ainsi que la colonne dorsale de la moelle peuvent également montrer des signes dégénératifs. L'imagerie cérébrale révèle très clairement l'élargissement de l'espace préprotubérentiel et une dilatation du IV<sup>e</sup> ventricule consécutive à l'atrophie des pédoncules cérébelleux.

La dégénérescence olivopontocérébelleuse (olivo ponto cerebellar atrophy - OPCA) est certainement une des causes les plus fréquentes de dégénérescence cérébelleuse tardive. Des troubles de la marche et de l'équilibration constituent les premiers symptômes auxquels s'ajoutent ultérieurement une ataxie des membres supérieurs et une dysarthrie. Des signes pyramidaux et extrapyramidaux, une ophtalmoplégie progressive et une altération des fonctions psychointellectuelles peuvent compléter ce tableau clinique.

- Le syndrome de Shy-Drager est caractérisé par une hypotension orthostatique, de l'incontinence sphinctérienne, de l'impuissance sexuelle, une paralysie de la sudation, des troubles respiratoires d'origine centrale (pause respiratoire en inspiration forcée - irrégularités du rythme - plus rarement, respiration de Cheyne-Stokes - apnée du sommeil). Ce syndrome est la conséquence d'une perte neuronale localisée dans la corne intermédiolatérale de la moelle thoracique et lombaire ainsi que dans les ganglions sympathiques et parasympathiques.



Ces trois entités sont très souvent associées, d'où le vocable Parkinson + ou dégénérescence multisystémique ("multi-system atrophy" ou MSA). Les symptômes ressortissant à l'une ou l'autre de ces entités peuvent initier le tableau clinique. Tantôt, on verra s'installer un tableau cérébelleux lequel, au fil des années, fera progressivement place à un tableau akinétorigide de type parkinsonien, tantôt, ce sera l'inverse - les deux affections pouvant d'emblée englober des signes d'atteinte du système autonome.

La dégénérescence du striatum régulièrement observée explique aisément la non-réponse à la lévodopa et parfois des réponses paradoxales. En effet, le système pré-synaptique est atteint mais également les récepteurs post-synaptiques.

-La maladie de Steele-Richardson-Olszewski ou ophtalmoplégie supranucléaire progressive représente une maladie à part entière. Elle résulte d'une perte neuronale et d'une gliose de la substance grise périaqueducule, des noyaux sous-thalamiques de Luys, du locus niger, du noyau rouge, du globus pallidus, des noyaux dentelés et des noyaux vestibulaires. Des altérations neurofibrillaires très semblables à celles qui constituent une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer s'observent dans toutes ces structures.

Les chutes inexplicables constituent le premier symptôme de la maladie, puis apparaissent une instabilité de la marche, une rigidité axiale et une bradykinésie majeure. Certains signes d'atteinte frontale comme le grasping sont fréquents mais c'est l'ophtalmoplégie dans la verticalité du regard qui constitue le maître symptôme et en particulier, la difficulté, voire l'impossibilité d'abaisser le regard soit volontairement, soit dans la poursuite d'un objet en mouvement. Une dysarthrie de type pseudobulbaire et une dysphagie complètent le tableau clinique. La bradykinésie de ces malades répond mais d'une manière médiocre à la lévodopa qui ne modifie pas les autres symptômes.

## VI. TRAITEMENT

La figure 2 schématise les modes d'action des médicaments anti-parkinsoniens

Les anticholinergiques

Ils sont régulièrement prescrits seuls ou en association avec la lévodopa et avec les agonistes de la lévodopa. Leur efficacité sur le tremblement est incontestable. Leurs effets secondaires sont bien connus : sécheresse de bouche, constipation, tendance à la rétention urinaire. Dès lors, leur prescription est à éviter chez les prostatiques non traités et en cas de glaucome. Chez les sujets âgés, ils peuvent entraîner des états d'agitation et de confusion. Une très grande prudence s'impose chez cette catégorie de malades. Les produits les plus utilisés sont le Disipal<sup>R</sup>, Artane<sup>R</sup>, Kémadrin<sup>R</sup>, Tremblex<sup>R</sup>, Akinéton<sup>R</sup> en prises fractionnées (3 comprimés par jour).

La lévodopa

La lévodopa a révolutionné la thérapeutique. Outre les progrès qu'elle a initiés en neurochimie, ce fut le premier médicament ayant un effet sur l'akinésie et la rigidité. Les préparations les plus généralement utilisées associent à la lévodopa un inhibiteur de la décarboxylase (Prolopa<sup>R</sup>, Sinemet<sup>R</sup>).

L'initiation du traitement se fait à doses progressives de 125 mg d'équivalent lévodopa à administrer toutes les 4 heures pour couvrir la journée. Après quelques semaines, la réponse thérapeutique est évaluée et la posologie éventuellement corrigée.

Les effets secondaires de la dopathérapie méritent une description succincte parce que leur correction n'est de loin pas toujours aisée. Ils sont de 2 ordres : psychosensoriels et moteurs.

#### · Les manifestations psychosensorielles

Les hallucinations visuelles constituent la manifestation psychosensorielle la plus fréquemment rencontrée chez le parkinsonien traité par la lévodopa : personnages inconnus ou animaux qui se déplacent sans agressivité dans leur champ de vision, impression d'être suivi. D'une manière générale et à l'inverse de ce qui s'observe dans le delirium tremens, ces perceptions anormales ne paraissent déterminer aucune réaction d'angoisse ou de panique chez ceux qui en sont l'objet. C'est à ce point vrai que beaucoup de patients négligent de les signaler au médecin et que seules des questions précises sur ce thème permettent de les reconnaître. Comme telles et pour autant que le malade n'en soit pas importuné, c'est-à-dire, les considère comme de simples mirages liés à la thérapeutique, ces phénomènes hallucinatoires ne nécessitent pas une réduction de posologie de la lévodopa.

Il en va tout autrement d' états confusionnels ou délirants , très souvent provoqués par la prise simultanée de lévodopa et d'anticholinergiques ou d'agonistes dopaminergiques.

Ces situations peuvent se développer en quelques jours et elles sont régulièrement aggravées par la déshydratation que provoquent l'agitation motrice et le refus de nourriture et de boisson.

Correctement traitées, elles sont parfaitement régressives, mais le retour à un état de conscience normal peut prendre des semaines, même si les constantes biologiques sont rapidement corrigées. Dans les cas de polymédication, les anticholinergiques doivent être supprimés d'emblée et la posologie de la lévodopa sera fortement réduite car un sevrage brutal peut accentuer l'état confusionnel.

#### · Les fluctuations motrices

La réponse thérapeutique à la L-Dopa passe généralement par 3 phases qui peuvent se télescoper chez certains malades. Ces 3 phases ne paraissent pas conditionnées par la durée du traitement, aussi la notion d'effets secondaires à court terme et à long terme doit être remplacée par la notion d'évolutivité de la maladie, en d'autres termes, de sa malignité.

D'une manière générale, la posologie de la lévodopa sera la résultante d'une équilibration judicieuse entre les effets moteurs bénéfiques et les effets secondaires plus ou moins acceptables.

Dans une première phase , la réponse motrice est constante, bien que l'apport exogène en lévodopa soit discontinu. Le nombre de neurones capables de synthétiser la dopamine et de la stocker dans les vésicules est encore suffisant pour assurer sa libération équilibrée dans la fente synaptique et dès lors, une réponse bien adaptée des récepteurs spécifiques.

Dans un second stade , la déplétion neuronale s'accroît, les possibilités de synthèse mais surtout de stockage de la dopamine se réduisent, sa libération est brutale et la stimulation des récepteurs devient intermittente. Le malade voit apparaître des fluctuations dans ses performances motrices tout au long du nyctémère. La durée d'action de chaque dose de L-Dopa s'amenuise progressivement et le patient va connaître ce qu'il est convenu d'appeler des fins de doses.

4 heures, 3 heures, 2 heures après la prise de sa médication, la mobilité se réduit et réapparaissent raideur et tremblement. La prise suivante fait disparaître ces symptômes en 15 à 30 minutes mais durant l'intervalle, c'est un véritable creux de vague que le sujet éprouve. Ces fluctuations cliniques gardent encore un rythme parallèle à celui des prises de dopa et l'attitude que le malade adopte est de rapprocher les prises au prix d'une augmentation de la dose totale journalière.

A un stade plus avancé encore , la relation "prise de lévodopa et réponse thérapeutique" devient beaucoup plus lâche. Le malade semble encore répondre au traitement dans la matinée, l'après-midi, ses possibilités motrices sont réduites comme si la lévodopa n'agissait plus. Alors que rien ne le laisse prévoir, la soirée est souvent plus favorable. De plus, le passage d'une phase à une autre peut s'effectuer d'une manière extrêmement brutale (phénomène "on-off") , et de manière totalement aléatoire .

Les fluctuations de la réponse thérapeutique, fins de doses ou réponses aléatoires, ont donné lieu à

de nombreuses spéculations faisant intervenir la résorption intestinale de la lévodopa, son passage à travers la barrière hématoencéphalique et le rôle compétitif joué par d'autres acides aminés neutres. Il est incontestable que des repas trop abondants, entraînant une réplétion gastrique, trop riches en protéines provoquant un excès d'acides aminés neutres dans l'intestin, peuvent interférer non seulement avec la résorption intestinale de la lévodopa mais encore avec son passage hématoencéphalique.

Tous ces facteurs n'expliquent cependant que très partiellement les fluctuations motrices observées et c'est dans la pharmacocinétique et dans la pharmacodynamie intracérébrale qu'il faut en chercher l'origine.

La dégénérescence plus ou moins rapide du système nigrostrié entraîne peut-être moins une difficulté de synthèse de la dopamine qu'un défaut de stockage de ce neurotransmetteur et de son relargage équilibré dans la fente synaptique.

Actuellement incapable d'exercer une influence directe sur la stabilité de l'environnement dopaminergique intracérébral, nos moyens d'action se limitent à essayer de maintenir des taux plasmatiques en lévodopa le plus constant possible par un apport exogène régulier, présupposant ainsi que l'équilibration du compartiment intravasculaire influence d'une manière favorable l'équilibration du compartiment tissulaire.

Les observations faisant état d'atténuation des fluctuations motrices chez des malades traités par des perfusions continues intraveineuses ou intraduodénales de lévodopa confirment cette hypothèse.

Tout se passe comme si les récepteurs striataux retrouvaient un fonctionnement adapté après avoir été inondés mais de façon intermittente par des quantités excessives de dopamine. Ces modes d'administration de la lévodopa sont irréalisables d'une manière prolongée et en dehors d'un milieu hospitalier. En pratique courante, la fragmentation des prises orales toutes les 3 ou 2 h constitue un moyen imparfait d'atteindre le même but. L'utilisation de préparations galéniques appelées improprement "retard" tend également à obtenir des résultats similaires.

- Les mouvements anormaux (dyskinésies et dystonies)

Les fluctuations de la réponse motrice à la dopathérapie ne sont pas le seul problème qu'ait à résoudre le médecin. En effet, l'apparition de mouvements anormaux de divers types aggrave le handicap du malade. Comme on tente de l'expliquer, cette sémiologie nouvelle née de la dopathérapie s'inscrit en surimpression de la sémiologie parkinsonienne et de ses fluctuations. D'un point de vue clinique, on peut classer les mouvements anormaux sous deux rubriques plus ou moins distinctes :

- les dyskinésies, proches des mouvements choréoathétosiques, entreprennent la musculature orofaciale, la nuque mais peuvent s'étendre à l'axe rachidien, aux membres supérieurs et inférieurs. Ils sont bilatéraux ou unilatéraux et dans cette dernière éventualité, ils se manifestent du côté où prédomine la symptomatologie parkinsonienne.

De faible amplitude, ils gênent peu le malade qui les remarque à peine : simple dodelinement de la tête d'un sujet intimidé, reptation de la main et des doigts. Ils peuvent cependant acquérir une violence extrême, transformant le malade en un pantin désarticulé. La musculature périoculaire est toujours respectée et il n'y a jamais de crises oculogyres;

- les dystonies se réfèrent à des déviations toniques des membres et du tronc. Elles ont une prédilection pour les membres inférieurs: simple crispation des orteils ou attitude enroulée du pied en adduction-rotation interne. Ces attitudes vicieuses peuvent être extrêmement douloureuses. Le malade en redoute l'apparition.

Dans certains cas, la douleur décrite comme sensation de brûlure, d'arrachement, de broiement du membre semble disproportionnée eu égard à la discrétion de la contracture musculaire.

L'apparition chez un même malade, à de moments variables du nycthémère, de mouvements anormaux de l'un ou l'autre type donne à penser que le mécanisme physiopathologique qui les sous-

tend est différent.

Dyskinésies et dystonies peuvent survenir à un moment où la lévodopa est à l'acmé de son efficacité thérapeutique, c'est-à-dire 1/2 h à 1 h après la prise d'une dose suffisamment efficace pour voir disparaître toute la symptomatologie parkinsonienne (dyskinésie de "pic de dose" ). L'hypokinésie fait place transitoirement à de l'hyperkinésie, l'hypermobilité devient le "prix de la mobilité". Mais ces dyskinésies-dystonies apparaissent également à un moment où l'efficacité de la dose précédente de lévodopa diminue (dyskinésie de "fins de dose" ) ou a cessé complètement d'agir (dyskinésie de la période "off" ) ou bien encore quand la prise suivante n'a pas encore eu le temps d'exercer ses effets ( dyskinésie de "début de dose" ). Chez certains patients, les mouvements anormaux se situent en "début" et en "fin de dose", on parlera alors de dyskinésies biphasiques ". L'observation de nombreux malades parkinsoniens dont la fluctuation des performances motrices fut mise en corrélation d'heure en heure avec les taux plasmatiques de lévodopa autorise une simplification sinon de la terminologie (car elle s'est imposée dans la littérature), du moins, de la clinique et de son interprétation physiopathologique. On aurait ainsi tendance à classer les mouvements anormaux en deux catégories: ceux qui surviennent en période "on" et ceux qui apparaissent en période "off" . D'un point de vue sémiologique, on pourrait ranger les premiers parmi les dyskinésies, les seconds parmi les manifestations dystoniques ou dyskinéto-dystoniques pour éviter des cadres trop rigides. De cette manière, un seul vocable suffit: dyskinésies de la période "off" pour qualifier les dyskinésies de "fin de dose", de "début de dose", "biphasiques", qui toutes se situent au moment de la résurgence des symptômes parkinsoniens proprement dits (akinésie, rigidité, tremblement) et qui se confondent avec eux.

Les dyskinésies de la période "on" ou les dyskinésies de "pic de dose" peuvent survenir dès l'initiation du traitement par la lévodopa.

Limitées à 1/2 h, 1 h, voire à quelques minutes, elles sont également susceptibles de s'étaler sur toute la durée de la phase en question. Leur intensité et leur précocité sont proportionnelles au degré d'évolution de la maladie.

A un stade plus avancé de la maladie, peu après la prise de la médication, le malade passe de la phase "off" de blocage à une phase "on" d'emblée hyperkinétique sans plus connaître de périodes intermédiaires de mobilité normale. Tout se passe comme si le seuil dyskinétique s'était progressivement abaissé au niveau du seuil du simple déblocage.

L'interprétation donnée classiquement aux dyskinésies de "pic de dose" fait intervenir la notion d'hypersensibilité de dénervation des récepteurs des cellules striatales.

Il a été en effet démontré expérimentalement que la déafférentation du striatum par lésion du locus niger entraînait une augmentation des récepteurs dopaminergiques et par voie de conséquence, leur hypersensibilité. Si ce mécanisme explique partiellement les dyskinésies de la période "on", il est incapable de fournir une explication valable aux dyskinésies-dystonies de la phase "off". Ces dernières apparaissent plus tardivement dans l'évolution de la maladie et sont de loin plus handicapantes pour le malade car elles sont souvent plus douloureusement ressenties.

Des phénomènes dystoniques peuvent s'observer chez les parkinsoniens avant tout traitement par la lévodopa à tel point que certains auteurs auraient tendance à les intégrer dans la sémiologie parkinsonienne, mais il reste incontestable que la dopathérapie, si elle ne les a pas créés de toutes pièces, les a en tout cas révélés d'une manière spectaculaire.

En conclusion, une théorie physiopathologique cohérente expliquant l'ensemble de ces phénomènes reste à élaborer. Une chose est cependant certaine: la réduction très lentement progressive des doses de lévodopa administrées diminue l'intensité des dyskinésies de toute nature et atténue les fluctuations de la réponse motrice.

Les agonistes de la dopamine

Certaines substances ont une action semblable à celle de la dopamine sur les récepteurs D2. Si elles bénéficient du qualificatif dopaminomimétique, leur efficacité est moins incisive que la lévodopa

sur les symptômes de la maladie.

Administrés de façon précoce dans le décours de l'affection, les agonistes de la dopamine permettent de limiter la posologie de la lévodopa, retardant ainsi l'apparition des effets secondaires de la dopathérapie. Leur sélectivité pour les récepteurs D2 intervient peut-être également dans la limitation des dyskinésies qu'ils entraînent. Leur durée d'action est plus longue, autorisant des prises triquotidiennes.

Parmi ces molécules la bromocriptine (Parlodel<sup>R</sup>) et le pergolide (Permax<sup>R</sup>) sont les plus utilisés, ce dernier présentant aussi une action agoniste D1.

L'apomorphine est le plus puissant des agonistes de la dopamine avec qui elle partage la même affinité pour les récepteurs D1 et D2. Administrée par voie sous-cutanée à la dose de 2 à 6 mg, elle constitue un moyen thérapeutique efficace et rapide de réactivation motrice en période "off". Son action émétisante, quoique bien contrôlée par la prise simultanée de dompéridone (Motilium<sup>R</sup>) et les difficultés relatives de son administration limitent son usage à des situations particulières.

Les inhibiteurs de la MAO B (sélégiline) et de la COMT

L'inhibition des enzymes de dégradation de la dopamine doit théoriquement assurer un environnement dopaminergique plus stable aux récepteurs striataux tout en limitant la posologie de la lévodopa exogène. En pathologie humaine, cette démonstration n'est pas encore faite mais l'efficacité de la sélégiline (Eldépryl<sup>R</sup>) comme moyen de prévention du Parkinson expérimental induit par le MPTP (1-Méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) laisse entrevoir d'autres propriétés à cette molécule.

En effet, même si les agents toxiques exogènes ou endogènes restent des facteurs hypothétiques dans l'étiologie de la maladie, l'excès de radicaux libres joue incontestablement un rôle délétère.

C'est à ce niveau métabolique, de contrôle des processus oxydatifs, que s'exercerait l'action bénéfique de la sélégiline. De bons arguments permettent de lui attribuer un rôle, sinon préventif, du moins frénateur du processus dégénératif. En toute logique, la sélégiline devrait être prescrite d'emblée aux malades; la réticence à cette attitude provient de son manque d'efficacité immédiate sur les symptômes mêmes de la maladie. Les inhibiteurs de la COMT font toujours l'objet d'essais cliniques.

L'amantadine (Amantan<sup>R</sup>, Mantadix<sup>R</sup>)

L'amantadine a précédé la lévodopa dans le traitement du Parkinson. On connaît mal son mode d'action en pathologie nerveuse (inhibition éventuelle du re-uptake de la dopamine). Son efficacité est incontestable chez certains malades mais elle ne se prolonge pas au-delà de quelques semaines ou quelques mois. On peut dès lors la considérer comme une médication d'appoint à administrer de façon épisodique au décours de la maladie.

**Kinésithérapie**

A côté du traitement médicamenteux du parkinsonien, il faut insister avec force sur la kinésithérapie et d'une manière plus générale sur la réhabilitation physique. L'akinésie et la rigidité du parkinsonien le prédisposent aux douleurs rhumatismales et aux blocages articulaires. Ces symptômes peuvent d'ailleurs constituer le premier indice de la maladie.

**Diététique**

Enfin, sur le plan diététique, il faut recommander aux malades de répartir sur les différents repas de la journée les aliments riches en protéines. La résorption intestinale massive d'acides aminés d'origine alimentaire peut inhiber de façon compétitive la résorption de la lévodopa.

**Traitement chirurgical**

Le traitement chirurgical par stéréotaxie a connu une très grande vogue entre 1950 et 1970. La

thalamotomie (noyau ventrolatéral) ou la stimulation du Vim (noyau ventral intermédiaire) par électrodes implantées garde certaines indications : Parkinson à prédominance tremblante ne répondant pas au traitement médicamenteux. L'âge des malades, l'unilatéralité des troubles, l'absence de stigmates vasculaires constituent les principaux critères de sélection.

L'approche chirurgicale est à nouveau ré-envisagée sous forme de la mise en place d'électrodes profondes, localisées dans les deux noyaux sous-thalamiques, reliées à un stimulateur externe. La stimulation à haute fréquence inhibe les neurones sous-thalamiques, qui sont hyperactivés chez le Parkinsonien. Des effets remarquables sur l'akinésie et la rigidité ont ainsi été obtenus.

# LES DEMENCES

## *I. DEFINITION ET SEMIOLOGIE*

Bien que nous sachions tous intuitivement ce dont nous parlons quand nous prononçons le mot *démence*, des difficultés surgissent quand nous voulons définir le terme de façon précise. Tel que nous l'entendons, nous voulons signifier un affaiblissement acquis et progressif de toutes les facultés intellectuelles et atteignant d'une façon générale en premier lieu la mémoire et l'attention, puis le jugement, les capacités de raisonnement et d'abstraction, l'affectivité avec toute la perturbation des conduites sociales qui en résulte. Sur ce fond viennent se greffer dans certains cas des troubles du langage, de l'organisation des gestes, de l'orientation spatiale et des symptômes que nous appellerons neurologiques, qu'ils soient moteurs, visuels ou sensitifs.

Le diagnostic de *démence* se pose sur la permanence des troubles, ce qui l'oppose à la dissolution réversible des fonctions supérieures de nature confusionnelle.

## *II. CLASSIFICATION*

Classiquement, on subdivisait les *démences* en *démences préséniles* (< 65 ans) et *séniles* (> 65 ans).

Dans la première catégorie, on rangeait la maladie de Pick et la maladie d'Alzheimer, dans la seconde, ce que le grand public appelle "*sclérose cérébrale*" ou *sénilité*.

Au cours des dernières années, la prise de conscience de plus en plus aiguë du vieillissement de la population et ses implications sociales ont eu pour conséquence de développer les recherches consacrées au vieillissement cérébral et aux *démences* dans ses aspects anatomopathologiques, métaboliques et fonctionnels.

De ces travaux, il ressort que les lésions élémentaires de la maladie d'Alzheimer, *démence présénile*, et de la *démence dite sénile* sont fondamentalement identiques, ne se différenciant que par leur aspect quantitatif et par leur précocité d'apparition.

Maladie d'Alzheimer et *démence sénile* de type Alzheimer représentent le substratum anatomique de la moitié des cas de *démence* survenant après 55 ans.

Le deuxième facteur étiologique responsable des états *démenciels* survenant après la 5e décennie est l'artério- et l'artériolosclérose liées assez étroitement à l'hypertension artérielle.

Les *démences artériopathiques* (multi-infarct dementia, état lacunaire et leucoencéphalopathie ischémique de Binswanger) représentent environ 20 % des *démences*. L'association d'une *démence dégénérative* de type Alzheimer et d'une *démence vasculaire* s'observe dans 10 % des cas. Dans les 20 % restants, on retrouve toute une série de conditions pathologiques : *démence à corps de Lewy*, *démence frontotemporale* dont la maladie de Pick, *démence associée à la maladie de Parkinson*, *hydrocéphalie de l'adulte*. Enfin, un pourcentage non négligeable de cas ne montrent pas de lésions organiques expliquant un tableau clinique *démenciel* et sont probablement des états *dépressifs chroniques*, mimant la destruction mentale de la *démence* (*pseudodémence*).

## *III. CONSIDERATIONS SOCIO-ECONOMIQUES*

Certaines statistiques nord-américaines bien étayées semblent montrer que 5 % de la population d'âge supérieur à 65 ans présentent des signes d'une atteinte cognitive sévère. 11 à 12 % dans le même rang d'âge montreraient des signes d'atteinte légère ou modérée.

A l'heure actuelle, 14 % de la population belge est âgée de plus de 65 ans. Si nous appliquons ces chiffres à notre population, nous arrivons à la conclusion qu'environ 75.000 personnes âgées de plus de 65 ans vivant actuellement en Belgique présentent des démences graves. D'autre part, les mêmes travaux américains ont montré que la moitié de ces patients sont dans un état tel qu'ils doivent être institutionnalisés ; ce qui correspondrait pour notre pays à un chiffre d'environ 37.500 personnes atteintes de démence et occupant des lits d'hôpitaux ou des homes.

Les sondages effectués au niveau des instances supérieures du Ministère de la Santé Publique montre qu'il en est bien ainsi.

C'est assez dire que le problème est sérieux, à la fois médical et socio-économique.

#### IV. SYSTEMATIQUE

##### A. LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

· Anatomopathologie et pathologie moléculaire :

Une des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer est la présence de plaques dites séniles au niveau du cortex cérébral (cortex temporal, hippocampe et cortex frontal) observable en microscopie optique lors d'un prélèvement biopsique ou autopsique. Ces plaques séniles contiennent des dépôts de substance amyloïde, des macrophages et des astrocytes réactionnels. La substance amyloïde des plaques séniles contient le peptide A $\beta$ . Ce peptide amyloïde, de 40 à 42 acides aminés, provient d'un précurseur plus grand : le précurseur du peptide amyloïde ou APP (Amyloid Precursor Protein). Le gène de l'APP est localisé sur le chromosome 21 chez l'homme. Les neurones synthétisent essentiellement l'APP contenant 696 acides aminés.

Cette protéine est une protéine trans-membranaire qui traverse une seule fois la membrane plasmique (figure 3). La séquence du peptide amyloïde A $\beta$  est partiellement transmembranaire et partiellement extracellulaire (figure 3).

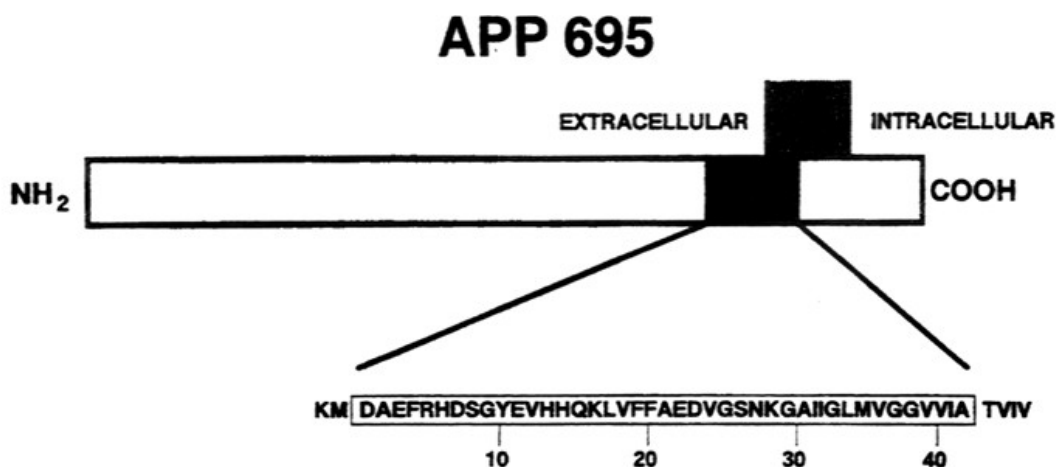


Figure 3 : représentation schématique du précurseur du peptide amyloïde de la maladie d'Alzheimer. La séquence du peptide amyloïde (boîte noire) commence à la position 597 du précurseur transmembranaire qui contient 695 acide aminés. Le peptide A $\beta$  contient 42 acides aminés : 28 acide aminés sont extracellulaires et 14 résidus sont localisés au niveau de la région



transmembranaire.

L'APP soluble extracellulaire est obtenue par clivage de la protéine transmembranaire au sein même de la séquence du peptide Aβ. Ce clivage est réalisé par une activité α-sécrétase. Le clivage de l'APP au sein même de la séquence du peptide Aβ empêche la formation de peptide amyloïde intact tel que celui qui se dépose dans le noyau amyloïde des plaques séniles. Cette voie catabolique de l'APP est donc appelée voie catabolique non-amyloïdogène (figure 4). La production de peptide amyloïde à partir de son précurseur implique dès lors l'inhibition de l'activité α-sécrétase, et l'activation de deux autres protéases, appelées β et γ-sécrétases. Elles provoquent un double clivage libérant le peptide amyloïde intact dans le milieu extracellulaire. Plus récemment, sur des neurones en culture, on a pu aussi montrer la présence de peptide amyloïde intracellulaire. Les neurones utilisent donc deux voies cataboliques amyloïdogène de l'APP : la première produit du peptide amyloïde soluble extracellulaire et la deuxième produit du peptide amyloïde intracellulaire. Le peptide amyloïde extracellulaire est essentiellement du peptide Aβ 1-40, alors que le peptide amyloïde intra-neuronal est constitué d'une majorité de peptide Aβ 1-42. Ce dernier peptide précipite plus facilement sous forme de structures fibrillaires et est beaucoup plus neurotoxique.

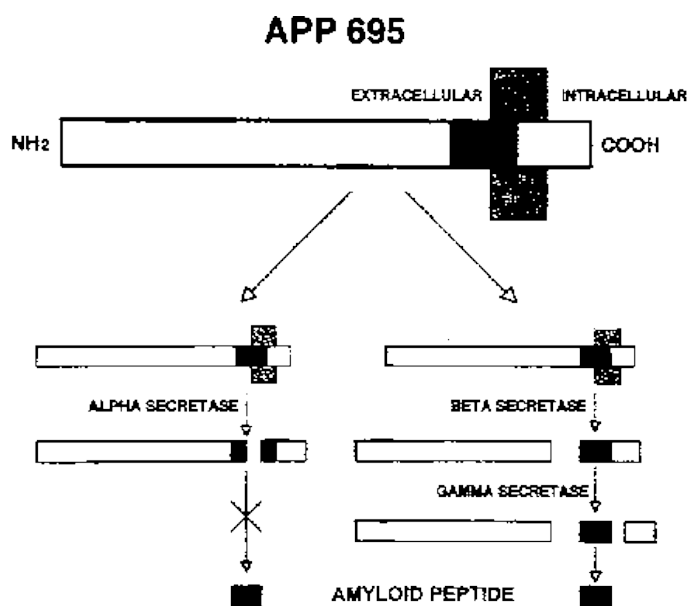


Figure 4 : les deux voies cataboliques de l'APP. La voie catabolique non amyloïdogène : clivage par l'α-sécrétase. La voie catabolique amyloïdogène : clivage par leβ et γ-sécrétases.

Il constitue aussi l'élément principal des dépôts amyloïdes des plaques séniles. Dans les formes familiales de maladie d'Alzheimer, la production de ce peptide amyloïde Aβ 1-42 est augmentée. Il existe en effet environ 10 % de formes familiales, autosomiques dominantes, de maladie d'Alzheimer. Elles sont causées par des mutations génétiques. A l'heure actuelle, on connaît trois gènes différents porteurs de mutations responsables de ces formes familiales : le gène de l'APP sur le chromosome 21 (la mutation de ce gène ne permet d'expliquer que 2 % des formes familiales); le gène de la pré-séniline 1 sur le chromosome 14; le gène de la pré-séniline 2 sur le

chromosome 1. Les présénilines sont des protéines transmembranaires dont la fonction exacte reste inconnue.

Elles pourraient jouer un rôle important au niveau du trafic intracellulaire de nombreuses protéines dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. Les mutations des pré-sénilines permettent d'expliquer 20 à 50 % de l'ensemble des formes familiales de maladie d'Alzheimer. Les mutations dans ces 3 gènes entraînent des perturbations semblables au niveau du métabolisme de l'APP résultant à la production de peptide amyloïde A $\beta$  1-42 dont la neurotoxicité est plus importante. La seconde lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer est la dégénérescence neurofibrillaire. Celle-ci consiste en une accumulation dans les cellules nerveuses corticales d'un enchevêtrement compact de filaments argyrophiles. Dans la littérature anglo-saxonne, on utilise le terme de "neurofibrillary tangles", ce qui signifie littéralement "fouillis neurofibrillaire". Ces dégénérescences neurofibrillaires se retrouvent également préférentiellement dans les régions de l'hippocampe, dans le cortex frontal et temporal. Elles sont constituées de paires hélicoïdales de filaments (PHF). Les PHF contiennent une protéine neuronale associée aux microtubules : la protéine tau. In vitro, la protéine tau polymérise la tubuline en microtubules, et in vivo, elle stabilise le réseau microtubulaire neuronal.

Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est hyperphosphorylée. Cette hyperphosphorylation a pour conséquence de diminuer l'affinité de la protéine tau pour la tubuline et la protéine tau anormale n'est plus capable de stabiliser le réseau microtubulaire neuronal. Il en résulte la formation de PHF. La présence de PHF dans un neurone inhibe de manière très importante le flux axoplasmique de cette cellule. Une perturbation du transport intraneuronal induit rapidement la mort du neurone. Les PHF jouent donc un rôle important dans la perte neuronale qui caractérise la maladie d'Alzheimer.

La relation éventuelle entre la production du peptide amyloïde A $\beta$  1-42 et l'hyperphosphorylation de la protéine tau entraînant la déstabilisation du réseau microtubulaire et la formation de PHF est toujours mal connue.

Plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires peuvent gagner l'entièreté du cortex ce qui expliquerait pour certains que la symptomatologie clinique, limitée d'abord à des troubles de mémoire, peut ultérieurement se compléter par d'autres déficits réalisant finalement une démence aphaso-apracto-agnosique. D'autres lésions histologiques peuvent encore être observées dans la démence de type Alzheimer, notamment des dégénérescences granulovacuolaires. Des plaques séniles s'observent également mais en nombre beaucoup plus restreint dans les régions de l'hippocampe et dans les régions du cortex temporofrontal du sujet âgé non dément. C'est en partie sur cet argument que repose la notion qu'un continuum pourrait exister entre la sénescence simple et la démence sénile.

Une autre observation intéressante est l'importante dépopulation neuronale dans le nucleus basalis de Meynert. Il s'agit d'un noyau sous-thalamique, constitué de grands neurones au nombre d'environ 400 à 475.000 chez le sujet jeune, nombre se réduisant progressivement pour atteindre 140.000 chez le sujet âgé. Chez le dément, le nombre de neurones dans ce noyau est compris entre 45 et 100.000. Ces grands neurones sont cholinergiques. Les projections de ce noyau de Meynert s'effectuent sur l'hippocampe et sur le cortex frontal et pariétal.

Le meilleur marqueur enzymatique de ces cellules est la choline-acétyl-transférase (CAT, enzyme de synthèse de l'acétylcholine) qui diminue considérablement dans cette structure basale en question, mais également au niveau des projections corticales de ces cellules. Chez le sujet jeune, la quantité d'enzymes dans les zones corticales est d'environ 1,2 micromoles ( $\mu$ mol) par heure par 100 mg de protéine; chez les sujets âgés de 45 ans, elle est légèrement diminuée. Chez les sujets déments, la chute est drastique atteignant 0,04 à 0,30  $\mu$ mol par heure et par 100 mg de protéines. Certains auteurs ont voulu faire de la dégénérescence du noyau cholinergique de Meynert non seulement la condition nécessaire mais même suffisante pour voir apparaître les caractéristiques de

l'état de démence d'Alzheimer. Mettant en application thérapeutique cette idée, la Physostigmine (Esérine) a été utilisée pour suppléer à la déficience en acétylcholine (suivant la même perspective d'utilisation que la L-Dopa dans la maladie de Parkinson). Dans l'ensemble, ces tentatives ont échoué même si de façon très transitoire, se chiffrant en heures, l'administration de Physostigmine a parfois amélioré certains tests psychométriques. Prétendre que le nucleus basalis de Meynert est à la maladie d'Alzheimer ce que le locus niger est à la maladie de Parkinson est une attitude excessive qui va à l'encontre des travaux classiques sur la topographie lésionnelle de la maladie d'Alzheimer et sur les éléments fournis par la tomographie par émission de positrons (PET-scan) dans l'étude de cette affection. L'hypométabolisme glucosé, mesuré par cette technique, correspond exactement à l'intensité des lésions dégénératives observées dans certains territoires corticaux : la région temporopariétale et à un degré moindre ou à un stade plus avancé de la maladie, le cortex frontal. Le cortex primaire pré- et rétrorolandique et le cortex occipital sont respectés.

Ces images étayaient la notion classique que le processus morbide de la maladie d'Alzheimer touche les zones associatives et détermine par essence une démence aphasico-apracto-agnosique. Il n'empêche que le système cholinergique central paraît lié au fonctionnement de la mémoire et probablement à d'autres aspects des fonctions cognitives.

Le système noradrénergique pourrait également être touché et on a également décrit dans la maladie d'Alzheimer une diminution importante du nombre de cellules du locus coeruleus. Enfin, certains neuropeptides et en particulier, la somatostatine corticale est nettement diminuée dans la maladie d'Alzheimer alors que le taux d'autres peptides n'est pas modifié de façon importante. Ceci est vrai non seulement dans la maladie d'Alzheimer mais également chez certains sujets atteints de maladie de Parkinson, essentiellement ceux qui montrent des signes de démence. Le lien existant entre l'innervation corticale cholinergique et la somatostatine reste à préciser. A côté des rares formes familiales précoces à transmission autosomique dominante, il existe un facteur de risque génétique dans les formes sporadiques, qui est l'allèle  $\epsilon 4$  du gène de l'apolipoprotéine E (APOE). Dans le système nerveux central, l'APOE est synthétisée essentiellement par les astrocytes et elle existe sous trois isoformes APOE-2, APOE-3 et APOE-4 dont les fréquences respectives sont de 7 %, 78 % et 15 % dans une population européenne ou américaine de type caucasien.

Des études très nombreuses ont montré que le pourcentage de porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  est significativement plus élevé chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer que dans la population témoin. Le risque est ainsi multiplié par 2,7 pour le génotype  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (hétérozygote) et par 12,5 pour le génotype  $\epsilon 4/\epsilon 4$  (homozygote). Par contre, le génotype  $\epsilon 2/\epsilon 3$  a un effet protecteur car le risque est moindre par rapport au génotype  $\epsilon 3/\epsilon 3$ . Il faut cependant insister sur le fait que l'allèle  $\epsilon 4$  n'est qu'un facteur de risque et que des porteurs d'allèle  $\epsilon 4$  ne développent pas la maladie, même au-delà de 90 ans. Chez un sujet normal, la connaissance du génotype APOE n'a donc aucune valeur prédictive. De même, chez un patient dément, la présence d'1 ou 2 allèles  $\epsilon 4$  ne peut pas être considérée comme un argument diagnostique supplémentaire aux critères cliniques en faveur d'une maladie d'Alzheimer. Les mécanismes physiopathologiques reliant le métabolisme de l'APOE et les lésions de la maladie d'Alzheimer sont complexes et encore mal connus. Il semble que l'affinité de l'APOE-4 pour le peptide A  $\beta$  est plus forte que celle des deux autres isoformes APOE-2 et APOE-3.

Cette affinité favoriserait la conformation en feuillets  $\beta$  plissés du peptide A  $\beta$  en le rendant insoluble d'où une accumulation anormale de dépôts amyloïdes.

#### · Symptomatologie clinique

Le début de la maladie est le plus souvent marqué par des troubles de la mémoire et de l'orientation spatiale : le malade oublie ses engagements, ne retrouve pas les objets ou les papiers qu'il a rangés,

erre dans les rues.

Dès cette période initiale, les troubles des fonctions cognitives apparaissent de type apraxique, alexique ou agraphique, voire même aphasique. Il y a réduction d'activités et apathie. Après 2 à 4 ans, la démence est massive et profonde. La mémoire est profondément déficitaire, d'abord dans la capacité d'enregistrer de nouveaux événements, ensuite dans le pouvoir d'évoquer des souvenirs anciens. La désorientation dans le temps accompagne cette amnésie. La désorientation dans l'espace s'aggrave et des patients sont incapables de retrouver leur maison, leur chambre, leur lit... L'attention ne peut être fixée.

Il y a régression dans les capacités de jugement, d'abstraction et de raisonnement.

Finalement, le syndrome aphaso-apraxo-agnosique devient complet : il comprend une aphasie de Wernicke, avec souvent jargonaphasie, agraphie, alexie; une apraxie à tous les modes : idéatoire, idéomotrice, d'habillage, constructive; enfin, une agnosie visuelle pour les couleurs, les formes, les images. A l'extrême, le malade ne reconnaît plus son propre visage dans la glace. Durant toute cette évolution, des crises épileptiques sont possibles, de même que des délires de préjudice ou de persécution, des hallucinations, des réactions dépressives expliquées par la conservation d'une certaine conscience des troubles.

Tout au cours de l'évolution, il n'existera cependant ni signes pyramidaux, ni hémianopsie, ni signes cérébelleux, ni atteinte des paires crâniennes. En fin d'évolution, une hypertonie rappelant un syndrome extrapyramidal se développe souvent.

Cette rigidité, associée à une cachexie progressive et une perte des contrôles sphinctériens, annonce l'issue fatale généralement 5 à 8 ans après le début des troubles.

L'électroencéphalogramme sera perturbé par une lenteur anormale, sous forme de rythmes delta et thêta abondants. L'imagerie cérébrale mettra en évidence une atrophie corticale et sous-corticale avec dilatation des ventricules (hydrocéphalie à vacuo) témoignant de la perte de tissu cérébral.

· Le Mini Mental Status Examination : Mini Mental Status Examination (MMSE) (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Il s'agit d'une évaluation cognitive structurée et brève qui peut être appliquée au lit du malade ou en consultation par des cliniciens, pas nécessairement des spécialistes.

Ce test est sensible surtout aux troubles des fonctions cognitives rencontrés dans les démences et en particulier dans la maladie d'Alzheimer. Il ne convient pas pour l'évaluation cognitive des lésions cérébrales focales.

Dans son domaine, il s'agit probablement du test le plus utilisé dans le monde.

Le test évalue les fonctions cognitives suivantes : l'orientation spatio-temporelle, la mémoire immédiate, la concentration et le calcul mental, la mémoire de fixation (long terme), le langage et les habilités visuoconstructives.

Le temps d'administration est bref : 5-10 min.

La cotation des résultats se fait pour chaque item par 1 ou 0, selon que le patient effectue correctement ou pas l'épreuve proposée. Le score global se situe entre 0 (aucune épreuve réussie) et 30 points (toutes les épreuves réussies).

Les auteurs du test (Folstein et al., 1975) ont proposé comme limite inférieure de la "normalité" le score de 24 / 30 : un score < 24 signale la présence probable d'un syndrome démentiel. Cette limite est abaissée à 22 pour les niveaux socioculturels bas (études primaires).

Depuis lors, on s'est rendu compte que beaucoup de patients présentant une maladie d'Alzheimer débutante ont des scores MMSE encore dans la limite de la normale et plusieurs auteurs ont essayé de proposer des normes plus exigeantes, en mettant plus haut "le seuil de la normalité". En pratique, nous optons pour l'attitude suivante :

- MMSE > 27 : la probabilité d'un syndrome démentiel est très faible (mais pas nulle)
- MMSE = 24-27 : zone de "doute" => il serait prudent d'effectuer une évaluation cognitive

complète et d'envoyer le malade chez un spécialiste. • MMSE < 24 : haute probabilité de la présence d'un syndrome démentiel.

Il ne faut pas perdre de vue que le test est sensible à l'âge et au niveau d'éducation. Ainsi, un score de 26 peut encore être considéré comme "normal" après 80 ans mais il est franchement pathologique à 50 ans. Les résultats sont particulièrement difficiles à interpréter chez des patients peu scolarisés ou dont la langue maternelle est différente du français (ou de l'anglais, pour la variante anglo-saxonne du test).

#### Autres remarques :

- le test a été conçu pour détecter la maladie d'Alzheimer et dès lors il est moins sensible pour dépister les autres types de démence (frontotemporale, vasculaires, dans la maladie de Parkinson, etc...), notamment parce que il ne prend pas assez en compte les troubles attentionnels et des fonctions exécutives, particulièrement touchées dans ces situations ;
- c'est un test sensible à la progression de la détérioration et donc utile dans le suivi des patients Alzheimer. ;
- pour les francophones il est préférable d'utiliser la variante du test proposée par le "GRECO" (Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives) - ci-jointe.

En effet, les firmes pharmaceutiques proposent parfois des protocoles de MMSE et il s'agit pratiquement toujours de traductions de l'anglais qui ne tiennent pas compte des impératifs dans la conception de tests dans la langue française (comme, par exemple, le choix des items adaptés pour l'épreuve de mémoire ou pour l'orientation spatiale).

#### · Traitement

Nous n'avons à l'heure actuelle aucun traitement étiologique empêchant la formation du peptide amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire neuronale. Parmi les traitements symptomatiques, il faudra recourir à la prise d'anti-épileptiques en cas de crises d'épilepsie répétées et à la prise de neuroleptiques en cas d'agitation, troubles du comportement, idées délirantes...

Plus récemment, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase à action centrale ont été testés dans la maladie d'Alzheimer sur base de la théorie cholinergique des troubles mnésiques. Ces inhibiteurs permettent d'augmenter la durée d'action de l'acétylcholine au niveau de la fente synaptique des neurones cholinergiques du cortex cérébral. Ils présentent une certaine efficacité symptomatique chez 60 à 70 % de patients modérément atteints (MMSE compris entre 18 et 24). Une stabilisation des symptômes mnésiques pendant quelques mois peut être observée avec un meilleur état de vigilance et des capacités attentionnelles améliorées durant quelques mois. Après cette période, qui n'excède pas un an, on assiste à une évolution à nouveau progressive et défavorable de la maladie. Ce type de traitement permet cependant de préserver un peu plus longtemps l'autonomie des patients et permet ainsi de retarder leur placement en institution spécialisée. La première de ces molécules était le Cognex, qui a été abandonné vu les troubles hépatiques assez fréquents. Les molécules actuellement utilisées sont l'Aricept et l'Excelon.

#### B. DÉMENCE ARTÉRIOPATHIQUE (MULTI INFARCT DEMENTIA)

La dissémination de foyers limités d'infarcissement ou d'hémorragie au niveau du cortex, des noyaux gris centraux et de la substance blanche finit par donner au tissu cérébral un aspect lacunaire caractéristique des démences artériopathiques.

Touchant non seulement les régions corticales mais également les grandes voies fonctionnelles, il n'est pas étonnant que ce processus détermine à côté de l'altération des fonctions supérieures, des troubles moteurs pyramidaux, des troubles visuels et des troubles sensitifs, symptômes qui ne sont pas observés dans la démence d'Alzheimer. En IRM, la substance blanche présente un hypersignal anormal, appelé "leucoaraïose", qui est due à une ischémie chronique de celle-ci

(leucoencéphalopathie ischémique chronique). Dans les démences artériopathiques, la détérioration se produit souvent par étapes, avec des périodes de franche amélioration. L'histoire naturelle des démences artériopathiques peut également être celle d'accidents vasculaires cérébraux répétitifs.

#### C. LES DÉMENCES MIXTES

associent les lésions observées dans les démences d'Alzheimer et dans les démences artériopathiques. Cette association est observée dans environ 10 % des cas de démence.

#### D. LES DÉMENCES FRONTOTEMPORALES

sont des démences débutant le plus souvent entre 40 et 60 ans, et caractérisées par une atteinte préférentielle des lobes frontaux et de la partie antérieure des lobes temporaux (pôle temporal, 3e, 4e et 5e circonvolutions temporales). La maladie de Pick constitue environ 50 % des cas de démence frontotemporale, et on peut alors observer des lésions élémentaires consistant en un ballonnement et une dégénérescence des cellules nerveuses; celles-ci contiennent des inclusions argentophiles homogènes associées à une gliose astrocytaire et à un état de spongieuse. Dans les autres cas de démence frontotemporale, aucune lésion histologique spécifique n'est détectable, et seule une dépopulation neuronale dans les zones concernées est observée. Compte tenu de la localisation initiale des lésions, le tableau clinique réalisé est de type frontal touchant l'abstraction, le jugement, le sens moral, l'attention.

Ultérieurement apparaissent des stéréotypies puis progressivement s'installent un agrammatisme complet, une boulimie, une perte de la discrimination orale, enfin un état de mutisme et d'akinésie totale. Par contre, l'orientation temporo-spatiale reste relativement conservée. Le syndrome apraxo-agnosique fait défaut. L'examen neurologique reste normal, à l'exception de phénomènes de préhension pathologique (grasping). L'EEG est normal. Le scanner cérébral montre une dilatation ventriculaire symétrique des deux cornes frontales qui prennent un aspect globuleux. L'évolution est toujours fatale en 5 à 8 ans. Il n'y a pas de traitement possible.

#### E. DÉMENCES AVEC CORPS DE LEWY

La démence avec corps de Lewy est une entité anatomoclinique récemment décrite puisque les critères à la fois cliniques et neuropathologiques en ont été publiés en novembre 1996. Elle est caractérisée par la présence de corps de Lewy non seulement au niveau de la substance noire comme dans la maladie de Parkinson idiopathique, mais aussi de manière très abondante au niveau des neurones corticaux. Aucun symptôme de la démence avec corps de Lewy n'a de réelles spécificités par rapport à la maladie d'Alzheimer et à la maladie de Parkinson. Seule l'association de symptômes évocateurs de ces deux maladies prend une signification dont la validité reste toutefois à prouver. La démence avec corps de Lewy apparaît chez des patients à majorité de sexe masculin (60 %), un peu plus âgés que ceux débutant une maladie de Parkinson mais un peu plus jeunes que la moyenne des patients présentant une maladie d'Alzheimer. La démence semble modérée durant les deux premières années d'évolution, puis progresse par contre ensuite plus rapidement que dans la maladie d'Alzheimer avec une durée d'évolution de 5 à 7 ans. Les déficits prédominent sur les test d'attention et dans les épreuves visuospatiales. Les hallucinations visuelles sont le symptôme le plus évocateur de par leur caractère précoce et leur fréquence. Elles ont aussi tendance à persister et à survenir à n'importe quel moment du jour.

Les hallucinations visuelles concernent des personnes, adultes ou enfants, dans la pièce de la maison où se trouve le patient, dans son jardin; il peut s'agir de proches disparus, de parents, du conjoint, de personnages vus à la télévision. Ces hallucinations sont complètes, très détaillées et précises, et peuvent être à l'origine de comportement tel que préparer de la nourriture ou mettre la table. Ce phénomène, une fois installé, reste stable. Il est habituellement nécessaire de poser des questions au patient et à son entourage pour apprendre l'existence de ces hallucinations visuelles. Les fluctuations de l'état cognitif évoquent aussi le diagnostic de démence avec corps de Lewy. Ces fluctuations seraient présentes dans 80% des cas, avec alternance de périodes où le sujet a des

troubles attentionnels, des troubles de la vigilance avec somnolence, alors qu'à d'autres moments ils semblent redevenir normal, répondre de façon adaptée et rapide. D'autres patients font des confusions récidivantes sans cause apparente.

Les signes parkinsoniens sont considérés comme le 3ème symptôme majeur, avec les fluctuations et les hallucinations visuelles. Il s'agit surtout d'une rigidité, d'une bradykinésie, tandis que le tremblement de repos est rare. Ces signes peuvent répondre transitoirement à la dopa. Les chutes répétées peuvent être aussi un signe précoce, parfois inaugural, et font donc partie de l'anamnèse de toute démence débutante. La sensibilité aux neuroleptiques a été parmi les premiers symptômes reconnus comme évocateurs d'une démence avec corps de Lewy : il s'agit d'une aggravation spectaculaire de l'état cognitif lors de la prise de doses faibles de neuroleptiques.

Ceux-ci sont dès lors contre-indiqués en cas de suspicion de démence avec corps de Lewy.

Sur le plan neuropathologique, les corps de Lewy corticaux ont un aspect différent de ceux situés dans les neurones pigmentés du tronc cérébral, en particulier du locus niger et du locus coeruleus. Dans ce dernier cas, ils sont entourés d'un halo clair, non retrouvé dans le cortex cérébral.

Les corps de Lewy sont colorés par l'hématoxyline-éosine et marqués par les anticorps anti-ubiquitine alors qu'ils ne sont pas marqués par les anticorps anti-tau. Parmi les autres critères neuropathologiques associés, la perte neuronale régionale est importante en particulier dans le noyau basal de Meynert; la perte synaptique est présente dans le cortex temporal. Sur le plan neurochimique, les déficits de neurotransmetteurs concernent surtout l'activité cholinergique néocorticale comme dans la maladie d'Alzheimer.

#### F. DÉMENCES SECONDAIRES

Sous ce vocable, nous groupons des situations pathologiques susceptibles d'entraîner un état démentiel comme mode de présentation clinique primitive. En effet, le plus souvent, ces affections déterminent tantôt des altérations de l'état de conscience, des signes d'hypertension intracrânienne, tantôt des troubles moteurs et en particulier des troubles de la marche. Il est impératif de les diagnostiquer car elles sont régulièrement curables.

L'hématome sous-dural chronique peut provoquer un état démentiel accompagné d'un minimum de signes de focalisation. Le tableau clinique de ces hématomes sous-duraux chroniques, fort proche de celui de certaines tumeurs frontales, est généralement pauvre, à savoir qu'on observe rarement des signes aphaso-apracto-agnosiques. L'on peut voir apparaître chez ces patients des troubles de la marche, un désintérêt, une apathie évoluant progressivement vers une torpeur puis le coma. La notion de traumatisme n'est pas toujours retrouvée tant il a parfois été bénin. On y songera particulièrement chez des sujets éthyliques ou soumis à un traitement anticoagulant. L'imagerie cérébrale permettra d'en faire le diagnostic.

Hydrocéphalie de l'adulte (hydrocéphalie dite normopressive).

L'hydrocéphalie de l'adulte ne représente qu'1 à 2 % de la totalité des démences, mais elle mérite d'être reconnue car avant que ne s'installent les signes de régression mentale, elle détermine des troubles de la marche et de l'équilibration.

Ce diagnostic a été et est encore à l'heure actuelle posé très souvent abusivement sur l'unique base d'un élargissement de la taille des ventricules. Il est en effet essentiel de rappeler que l'hydrocéphalie normopressive n'est pas la seule cause de dilatation ventriculaire et que les divers types de démences dont il vient d'être question peuvent provoquer une augmentation du volume des ventricules par atrophie des tissus voisins (hydrocéphalie a vacuo).

L'hydrocéphalie de l'adulte est la conséquence d'un déséquilibre progressif entre la production de liquide céphalorachidien d'une part et sa libre circulation ainsi que sa réabsorption de l'autre. Le même trouble s'installant d'une manière aiguë provoquera des signes d'hypertension intracrânienne. Il n'y a donc pas de différence étiopathogénique fondamentale entre ces deux entités sinon un facteur temporel.

Classiquement l'hydrocéphalie normopressive est de type communicant ce qui signifie que les voies liquidiennes sont perméables (3ème ventricule - aqueduc - 4ème ventricule - trou de Magendie -



citerne postérieure). C'est la résorption du liquide céphalorachidien au niveau de ses aires habituelles, à savoir la convexité corticale qui est entravée par un processus de fibrose méningée spontanée ou conséquence tardive d'un traumatisme crânien, d'une méningite ou d'une hémorragie méningée.

L'hydrocéphalie non communicante, conséquence d'un blocage très lentement progressif des voies liquidiennes peut provoquer une sémiologie clinique similaire.

Le tableau clinique qui est réalisé par la dilatation progressive du système ventriculaire est essentiellement un tableau frontal. Les troubles de la marche sont à l'avant-plan. On pourrait presque récuser le diagnostic en leur absence.

Marche ébrieuse, marche à petits pas pouvant aller jusqu'à l'impossibilité totale de déplacer un pied et de se tenir debout, le malade étant comme englué dans l'asphalte. Il s'agit d'une apraxie et non d'une paralysie. En position assise ou couchée, le patient est parfaitement capable de mobiliser les membres inférieurs et d'exécuter les mouvements qui lui sont demandés.

On constate également souvent chez ces patients une apraxie du tronc et le sujet éprouve des difficultés majeures à s'installer sur son lit, à se relever pour passer à la position assise. On a vraiment l'impression en observant ces malades d'une désorganisation du mouvement de l'axe corporel. A côté des troubles de la marche et de la station debout, on voit apparaître chez ces patients une indifférence et une apathie pouvant aboutir au mutisme. Enfin, l'incontinence sphinctérienne est fréquente.

La notion d'hydrocéphalie "normopressive" est contestable. En effet, les véritables hydrocéphalies de l'adulte s'accompagnent régulièrement d'une élévation anormale de la pression durant certaines phases du sommeil. En présence de la triade : troubles de la marche de type apraxique - troubles sphinctériens - troubles cognitifs (surtout frontaux, et à l'arrière-plan par rapport aux troubles de la marche), on fera réaliser une imagerie cérébrale. En présence d'une hydrocéphalie quadricentriculaire avec effacement relatif des sillons de la convexité, le patient sera confié au neurochirurgien qui réalisera une mesure de pression intracérébrale durant 24 à 48 heures, afin de procéder à la dérivation ventriculopéritonéale si cette mesure de pression est positive.

La sclérose en plaques, dans moins de 10 % des cas, la neurosyphilis, le neuro-sida, la panencéphalite sclérosante subaiguë, la maladie de Whipple cérébrale... peuvent être à l'origine de syndromes démentiels secondaires.

## *V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL : DEMENCE ET PSEUDODEMENCE*

Les contrôles anatomiques effectués chez les sujets étiquetés "déments" ne fournissent pas toujours l'explication attendue. Dans un ordre de grandeur variant entre 5 et 10 % des examens, il n'y a pas de lésions organiques expliquant le tableau clinique. Ces cas représentent probablement des pseudodémences c'est-à-dire des états dépressifs chroniques mimant la déstructuration mentale de la démence.

Il faut éviter cependant de croire que ces états dépressifs soient fonctionnels dans le sens qu'on attribue généralement au terme "fonctionnel", à savoir un trouble purement psychogène. La réponse positive de nombreux malades aux médications antidépressives tend à montrer que ces états sont probablement sous-tendus par des déficiences en catécholamines (en particulier, la noradrénaline). Il existe très vraisemblablement un recouvrement neurochimique de la dépression et des démences.

Ces considérations étant faites, il est indispensable de distinguer le pseudodément du vrai :

- le pseudodément se plaint de ses difficultés cognitives, il fait peu d'effort lors de la passation des tests et répond facilement "je ne sais pas". Le vrai dément se plaint peu de ses déficits, il s'applique à bien faire les tests mais les réussit fort mal ;

- chez le vrai dément, les scores aux différents tests sont relativement homogènes, ce n'est pas le cas des pseudodéments
- le début de l'affection peut être assez bien précisé chez le pseudodément. On trouve fréquemment chez lui des éléments psychopathologiques tout au cours de sa vie, une certaine fréquence d'épisodes dépressifs antérieurs. Il est par contre très difficile de situer le début d'une vraie démence ;
- la rapidité d'installation de l'état dépressif est également un élément en faveur du diagnostic de pseudodémence ;
- enfin, le pseudodément ou déprimé est capable d'évoquer des souvenirs récents alors que la mémoire des faits récents est la plus précocement altérée dans la démence vraie.

## LA PATHOLOGIE DE LA MOELLE EPINIÈRE

L'atteinte de la moelle épinière (myélopathie au sens large) est la cause la plus fréquente des troubles moteurs touchant les quatre extrémités et en particulier les membres inférieurs.

Evoluant de manière subaiguë ou chronique, elle réalise une paraparésie spasmodique progressive perturbant la marche et, au stade ultime, confinant le malade à la chaise roulante. Des déficits sensitifs d'intensité variable, des troubles sphinctériens et une atteinte du motoneurone spinal peuvent compléter le tableau clinique. Si le processus entretient également les membres supérieurs, c'est le terme de tétraparésie ou de tétraplégie qui est utilisé.

Evoluant de façon aiguë, les myélopathies réalisent généralement un tableau de section médullaire de localisation précise et limitée par le niveau métamérique de l'atteinte sensorielle. Dans cette éventualité, le déficit moteur qu'il soit de type para- ou tétraplégique s'accompagne d'une hypotonie musculaire et d'hypo- ou d'aréflexie durant la phase initiale de la maladie (paralysie flasque) pour évoluer ultérieurement vers la spasticité. Les troubles sphinctériens sont d'emblée majeurs. Ces deux types d'évolution correspondent à des pathologies généralement différentes, bien que certaines affections puissent réaliser tantôt le premier tableau clinique, tantôt le second.

Le premier groupe comporte:

- les compressions lentes de la moelle épinière d'origine tumorale ou cervicarthrosique,
- les formes lentement évolutives de sclérose en plaques,
- les maladies du neurone moteur supérieur et/ou inférieur parmi lesquelles la sclérose latérale amyotrophique représente l'exemple le plus fréquemment rencontré,
- la syringomyélie,
- les paraparésies spasmodiques familiales, (cfr. le chapitre des hérédodégénérescences)
- les dégénérescences combinées de la moelle,
- les myélopathies postradiothérapeutiques,
- le tabès.

Dans le second groupe de myélopathies à évolution aiguë, il faut classer :

- les compressions et les contusions médullaires d'origine traumatique ainsi que les compressions tumorales malignes et en particulier celles qui résultent de métastases,
- les accidents ischémiques médullaires et les hématomyélias spontanés,
- certaines formes aiguës de sclérose en plaques parmi lesquelles on range des "myélites transverses" qui ne ressortissent pas nécessairement à la sclérose en plaques,
- la poliomyélite antérieure aiguë.

Compte tenu de la diversité des étiologies évoquées, le diagnostic de myélopathie chronique ou aiguë nécessite une imagerie médicale appropriée (IRM surtout, à défaut, myélographie) ainsi que l'examen du liquide céphalorachidien en cas de suspicion d'affection inflammatoire.

### *I. LES COMPRESSIONS TUMORALES*

La moelle épinière peut être comprimée par des tumeurs ayant leur point de départ au niveau des racines nerveuses, des méninges, de la graisse extradurale ou de la colonne vertébrale elle-même. Les tumeurs d'origine intramédullaire sont plus rares. La caractéristique générale de ces compressions est de provoquer comme premier symptôme des troubles moteurs sous-lésionnels par rapport à elles. Les troubles sensitifs apparaissent dans une deuxième phase mais ils sont inconstants.

D'abord mal délimités, ils finissent par déterminer un syndrome transverse permettant dans une certaine mesure de localiser le niveau de la compression médullaire. La moelle est extrêmement tolérante à une compression lentement progressive.

Réduite à un mince ruban, elle autorise encore la marche, une fonction sphinctérienne et sensorielle correcte.

L'intervention chirurgicale constitue généralement le traitement de choix. Elle est d'autant plus efficace qu'elle est précoce. Pour tous ces motifs, devant une paraparésie spasmodique progressive, la première démarche du praticien est de rechercher une éventuelle compression en faisant réaliser une IRM. Les méningiomes et les neurinomes sont les principaux processus expansifs bénins intra-duraux extramédullaires. Les épidualrites néoplasiques ou lymphomateuses peuvent provoquer des compressions médullaires subaiguës. Les tumeurs intra-médullaires de type gliome ou épendynome sont rares chez l'adulte.

## II. L'ARTHROSE CERVICALE

L'arthrose cervicale (discarthrose, uncarthrose) est susceptible de déterminer deux types de pathologie nerveuse :

### A. LES NÉVRALGIES CERVICOBRACHIALES

Les becs ostéophytiques latéraux comprimant l'une ou l'autre racine cervicale, généralement C5, C6 ou C7, peuvent provoquer des douleurs radiculaires parfois exacerbées par les mouvements de rotation de la nuque. Il faut cependant se garder d'une relation trop rapidement établie entre douleurs cervicales ou cervico-brachiales et arthrose cervicale.

Très souvent, la cause de ces douleurs se situent ailleurs (périarthrite scapulo-humérale, névrite brachiale, syndrome du canal carpien ou syndrome du défilé scalénique pour ne citer que les plus fréquentes).

Il est en effet frappant de constater la mauvaise corrélation existant entre les lésions rachidiennes radiologiquement observées et la topographie de la douleur radiculaire décrite. Elle explique l'extrême réserve qu'il faut adopter devant l'attitude de chirurgiens trop pressés d'intervenir par foraminotomie, discectomie, blocage vertébral, procédés qui, loin d'atténuer les douleurs, les exacerbent. Les méthodes conservatrices comme le port d'un collier ont souvent raison de ce type de douleur.

En cas de douleur rebelle, une infiltration péri-durale cervicale peut être très efficace. Par contre, les "manipulations" cervicales sont à déconseiller fortement.

Le problème se pose différemment devant une véritable hernie discale cervicale "molle", éventualité relativement rare eu égard à la fréquence des hernies discales lombaires et répondant mal au traitement conservateur ou responsable de signes de compression médullaire. Dans ce dernier cas, l'indication chirurgicale devient formelle.

### B. LES MYÉLOPATHIES CERVICARTHROSQUES

#### 1. Etiopathogénie

Malgré la fréquence de l'arthrose cervicale, les atteintes médullaires qui en résultent sont relativement rares. Cette discordance tient au fait que d'autres facteurs prédisposent à la compression médullaire, en particulier, l'étranglement congénital du canal cervical. Un second facteur peut-être sous-estimé dans la littérature est la fréquence de l'emphysème résultant de bronchopathies chroniques observées chez plus de la moitié des malades atteints de myélopathie cervicarthrosique. Il est possible que la congestion veineuse thoracique qui résulte de cette pathologie bronchopulmonaire retentisse sur la circulation de retour périmédullaire réduisant encore l'espace disponible.

En regard des bourrelets discarthrosiques, la moelle présente des lésions dégénératives localisées principalement dans les cordons latéraux, dans la partie antérieure des cordons postérieurs et dans les cornes antérieures de la moelle. La pathogénie de ces lésions semble à la fois traumatique (compression directe) et ischémique par répétition des coups de boutoir qu'exercent ces bourrelets arthrosiques sur l'artère spinale antérieure à chaque mouvement de flexion de la nuque. De telles lésions rendent compte de la symptomatologie faite de signes pyramidaux et de déficits sensitifs auxquels peuvent être associés quelques symptômes évocateurs d'une atteinte des motoneurones spinaux cependant toujours à l'arrière plan de l'atteinte cordonale.

## 2. Symptomatologie clinique

Le sujet atteint de myélopathie cervicale se plaint de signes lésionnels et de signes sous-lésionnels. Les signes lésionnels se traduisent par une maladresse des doigts, une perte de leur agilité, un manque de force et un engourdissement des mains. Les paresthésies décrites de façon variable (sensations de sable, picotements, pétélements, impressions d'épaississement de la peau, raideur) sont parfois douloureuses et entreprennent non seulement les doigts mais aussi l'entièreté de la main, voire la partie distale des avant-bras. Rarement le malade accuse des radiculalgies cervicobrachiales de topographie précise correspondant à l'une ou l'autre racine. C'est toute la main, c'est l'ensemble des doigts qui sont entrepris. L'astéréognosie peut être à ce point intense que le patient est dans l'impossibilité de sortir de sa poche un objet défini et qu'il est contraint d'en vider complètement le contenu pour repérer visuellement la clef ou la pièce de monnaie qu'il voulait saisir.

La force contractile des muscles des membres supérieurs, y compris ceux des extrémités distales est généralement bien conservée. Les paralysies au sens strict du terme sont rares. Des fasciculations peuvent s'observer ainsi qu'une amyotrophie discrète qui n'a rien de comparable avec celle de la sclérose latérale amyotrophique. Les réflexes ostéotendineux sont en général vifs, en particulier les tricipitaux et cubitopronateurs. Proportionnellement, les réflexes radial et bicipital sont diminués, parfois abolis. Cette dissociation des réflexes est la conséquence de l'atteinte préférentielle des métamères C5-C6 dans la myélopathie cervicarthrosique.

C'est elle qui explique également la réponse diffusée dans les fléchisseurs des doigts lors de la recherche des réflexes radial, bicipital et tricipital. Les troubles de la sensibilité prédominent souvent sur les modes profonds allant jusqu'à réaliser dans certains cas un syndrome cordonal postérieur "suspendu" alors que les sensibilités thermique et douloureuse sont mieux conservées. Les signes sous-lésionnels comportent des troubles de la marche, une fatigabilité anormale, des paresthésies dans les membres inférieurs, une impression de marcher sur un tapis. Dans certains cas, la flexion de la nuque provoque un signe de Lhermitte comme dans la sclérose en plaques. Ces symptômes correspondent à une compression médullaire classique: hyperréflexie, signe de Babinski, éventuellement troubles de la sensibilité.

## 3. Diagnostic différentiel

Devant un tel tableau clinique, le diagnostic différentiel doit être établi entre une compression tumorale de la moelle cervicale et la myélopathie cervicarthrosique. L'imagerie médicale y apporte une contribution décisive, en particulier l'IRM cervicale. Celle-ci révèle l'étroitesse du canal cervical, la disparition de l'espace sous-arachnoïdien antérieur, l'encoche compressive sur la moelle, et dans certains cas, un hypersignal intramédullaire signant un œdème et/ou une réaction gliotique. La sclérose en plaques peut déterminer une symptomatologie identique. Ici encore, ce sont les examens paracliniques qui permettent de faire la part des choses et en particulier l'examen du liquide céphalorachidien dont la composition est normale dans la plupart des cas de myélopathies cervicarthrosique et anormale dans 95 % des cas de sclérose en plaques (présence d'IgG oligoclonales spécifiques du LCR). La sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut parfois poser problème, mais il faut se rappeler que les troubles de la sensibilité sont inexistantes dans la SLA, que

l'atteinte des motoneurones alpha est de loin plus spectaculaire et qu'elle s'étend, du moins électro-physiologiquement, sur toute la hauteur de la moelle épinière alors que les signes d'atteinte des cornes antérieures dans la myélopathie cervicarthrosique sont limités à quelques segments cervicaux. Dès lors, la mise en évidence de signes de dénervation dans les muscles des membres inférieurs constitue un élément décisif dans le diagnostic différentiel. La sclérose combinée de la moelle rentrant dans le cadre de l'anémie de Biermer est devenue exceptionnelle. Les explorations biologiques font rapidement la part des choses et permettent d'écarter une telle éventualité.

#### 4. Evolution

La myélopathie cervicarthrosique peut évoluer sur un mode subaigu déterminant chez le malade qui en est atteint un handicap majeur après un ou deux ans d'évolution. Dans d'autres cas, la symptomatologie subjective et objective se stabilise à un certain niveau de déficit car on se trouve en présence d'une pathologie traumatique et non d'une maladie évolutive au sens habituel du terme.

#### 5. Traitement

Le traitement est essentiellement chirurgical et ses chances de succès sont d'autant plus grandes que l'évolution préopératoire a été de courte durée. Le but de l'intervention est de décompresser la moelle cervicale et les techniques proposées sont soit l'abord antérieur, consistant à réséquer les bourrelets ostéophytiques et éventuellement à consolider les corps vertébraux par des greffons osseux (cette méthode est certainement à préconiser lorsqu'on a affaire à une arthrose limitée à un ou deux disques), soit l'abord postérieur par une laminectomie pluri-étagée dégageant la moelle par l'arrière et latéralement. Il est difficile de décider quelle est la technique de choix car il n'existe pas de séries parallèles comparant les deux méthodes réalisées par le même team chirurgical. L'amélioration est de l'ordre de 50 % chez les sujets dont la laminectomie s'est située endéans la première année d'évolution clinique.

### *III. LES AMYOTROPHIES SPINALES PROGRESSIVES*

Ce vocable englobe l'ensemble des maladies du motoneurone, comprenant la sclérose latérale amyotrophique, l'atrophie musculaire progressive, la paralysie bulbaire progressive et quelques entités plus rares de diagnostic souvent difficile comme la sclérose latérale primitive, les amyotrophies monoméliques, les amyotrophies post-poliomyélitiques ainsi que les amyotrophies spinales héréditaires.

#### A. LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

L'affection se rencontre sous toutes les latitudes. Son incidence est de l'ordre de 1 à 2 cas annuels pour 100.000 habitants. Il existe une légère prédominance masculine. L'âge moyen d'apparition est de 55 ans et la durée moyenne d'évolution est de 3 ans. L'incidence familiale est rare, de l'ordre de 5 % des cas.

Dans ces familles, la transmission se fait sur un mode autosomal dominant. Le gène responsable est situé sur le chromosome 21.

· L'association d'une atteinte bilatérale et symétrique des neurones moteurs des cornes antérieures de la moelle et des noyaux bulbaires d'une part, des cellules de Betz dans la frontale ascendante avec dégénérescence de la voie pyramidale d'autre part, est la forme la plus habituelle de l'affection. La dépopulation neuronale qui affecte tous les niveaux s'accompagne d'une gliose astrocytaire.

L'atteinte des noyaux bulbaires est remarquable par sa constance, elle touche les noyaux moteurs du V, du VII inférieur, du X et du XII. Les noyaux oculomoteurs sont toujours épargnés.

· Les premiers symptômes de la maladie apparaissent aux membres supérieurs dans 30 à 40 % des cas. Le déficit moteur débute à l'extrémité distale du membre, le début proximal est plus rare.

Avant que ne s'installe l'amyotrophie, les malades se plaignent souvent d'une maladresse gestuelle.

L'atrophie des muscles intrinsèques de la main aboutit à une main plate dite "main de singe". L'atrophie gagne ensuite les muscles de l'avant-bras, du bras et finalement de la ceinture scapulaire. L'affection peut débuter dans les membres inférieurs dans 20 % des cas, par la musculature bulbaire dans 30 % des cas et d'une manière d'emblée diffuse dans environ 10 à 20 %. L'existence de crampes douloureuses au cours de l'évolution est très fréquente. Les fasciculations sont un signe précoce et caractéristique de la maladie. Leur présence au niveau des muscles encore sains est habituelle. Ces fasciculations sont indolores, elles persistent pendant le sommeil, l'exposition au froid les renforce.

Le syndrome pyramidal vient ajouter une note complémentaire à ce tableau clinique.

Il peut être surprenant de constater l'existence d'une hyperréflexie tendineuse dans des territoires amyotrophiés et dont la mobilisation volontaire est limitée, voire nulle. L'hypertonie pyramidale (spasticité) est cependant rare et le signe de Babinski est inconstant (50 % des cas).

Les troubles sphinctériens sont inexistants.

L'atteinte bulbaire est constante et elle commande le pronostic. Elle combine les signes d'une atteinte motoneuronale directe et celle d'une atteinte supranucléaire d'origine pyramidale. Cette paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée qui s'installe progressivement provoque des troubles de la parole qui vont jusqu'à l'aphonie, des troubles de déglutition entraînant finalement une cachexie et des troubles respiratoires. L'atteinte pyramidale est responsable de la vivacité des réflexes massétéris, nasopalpébral, du rire et du pleurer spasmodique parfois observés.

Dans les formes cliniques débutant aux membres inférieurs (formes pseudopolynévritiques), le déficit porte d'abord sur les releveurs des pieds entraînant un steppage et c'est secondairement que les muscles de la loge postérieure des jambes sont atteints. L'abolition des réflexes achilléens est précoce. L'évolution de cette forme est plus lente. Ce n'est généralement qu'au bout de plusieurs mois, voire de plusieurs années que l'amyotrophie gagne les membres supérieurs.

L'absence de signes pyramidaux évidents aux membres inférieurs explique que cette forme particulière de SLA est parfois confondue avec des polynévrites motrices et des compressions lentement progressives des racines lombosacrées ou du renflement lombaire (cfr. syndrome du canal lombaire étroit chronique).

Le traitement est surtout palliatif (alimentation par sonde nasogastrique ou gastrostomie; anti-spastiques contre les crampes; aide respiratoire; kinésithérapie uniquement passive). Le Riluzole (Rilutek<sup>R</sup>), un antiglutamatergique par action antagoniste sur le récepteur NMDA, a une action frénatrice sur l'évolution inéluctable de la maladie.

## B. L'ATROPHIE MUSCULAIRE PROGRESSIVE (LOWER MOTOR NEURON DISEASE)

Si la sclérose latérale amyotrophique classique représente environ 80 % de l'ensemble des maladies chroniques du motoneurone, l'atrophie musculaire progressive en constitue environ 15 à 20 %. Ce qui la différencie essentiellement de la SLA est l'absence de tout signe d'atteinte du système pyramidal et l'absence d'atteinte bulbaire. Dénommée antérieurement poliomyélite antérieure chronique, maladie d'Aran-Duchenne, elle débute d'une manière plus insidieuse aux membres supérieurs, gagne les muscles du cou puis ceux des membres inférieurs. Les réflexes ostéotendineux sont précocement abolis. La durée d'évolution moyenne est plus longue, 8 ans, voire davantage.

Ce n'est que grâce à l'examen électromyographique et l'étude des vitesses de conduction motrice qu'elle peut être différenciée de la neuropathie motrice multifocale démyélinisante avec ou sans bloc de conduction (cfr. "Polyneuropathies"). Dans ce cas, la présence de paraprotéines plasmatiques IgM et IgG et d'anticorps dirigés contre le ganglioside GM1 doit être recherchée dans la perspective d'une thérapie immunosuppressive qui a parfois montré une indubitable efficacité.

### C. LA PARALYSIE BULBAIRE PROGRESSIVE

La paralysie bulbaire progressive est une des formes que peut prendre la SLA. Au stade initial, le malade accuse des difficultés à prononcer certaines consonnes. En fin d'évolution, sa parole devient inaudible. Simultanément apparaissent des troubles de la mastication et de la déglutition, ces derniers entraînent des fausses routes du bol alimentaire et par voie de conséquence, des bronchopneumopathies répétées.

Claquer la langue, susurrer deviennent des mouvements rapidement impossibles. Dans la majorité des cas, la langue est parcourue de fasciculations et elle s'atrophie.

Chez certains sujets cependant, l'atteinte supranucléaire précède l'atteinte motoneuronale et les symptômes observés ressortissent davantage à la spasticité de la musculature labio-glosso-pharyngée qu'à son atrophie. Ce tableau clinique qui comporte également un rire et pleurer spasmodiques donne le change pour un syndrome pseudobulbaire artériopathique, d'autant plus qu'à ce stade, l'électromyographie peut ne révéler aucun signe de dénervation. Ultérieurement cependant, la symptomatologie se complète confirmant le diagnostic de SLA à début bulbaire.

### D. LA SCLÉROSE LATÉRALE PRIMITIVE

La sclérose latérale primitive constitue également une des expressions anatomocliniques que peut prendre la SLA. Le processus dégénératif reste confiné à la voie corticospinale. Il se traduit par l'installation d'une paraplégie spasmodique pure sans amyotrophie. L'affection qui est rare ne se distingue cliniquement en rien de la paraplégie spasmodique familiale ou maladie de Strumpell-Lorrain.

### E. LES AMYOTROPHIES MONOMÉLIQUES

L'amyotrophie monomélique regroupe des observations quelque peu disparates ayant en commun l'apparition d'un déficit moteur et d'une amyotrophie progressive d'un membre inférieur ou supérieur ayant toutes les caractéristiques d'une atteinte motoneuronale abortive.

### F. L'AMYOTROPHIE POSTPOLIOMYÉLITIQUE

Vingt à trente ans après l'infection poliomyélitique et les séquelles motrices qui en résultent, certains malades voient s'aggraver leur déficit, non seulement dans les territoires déjà hypothéqués mais à distance de ceux-ci.

Une amyotrophie franche apparaît là où elle n'était que soupçonnée, la force contractile de certains muscles s'altère alors que la polio les avait épargnés. L'explication la plus vraisemblable est la perte neuronale physiologique liée à l'âge, imperceptible chez un individu normal, évidente chez un sujet antérieurement grevé par une diminution inapparente de son stock motoneuronal.

## IV. LES AMYOTROPHIES SPINALES HÉRÉDITAIRES

A côté des affections sporadiques qui viennent d'être décrites et dont l'expression la plus fréquente est la sclérose latérale amyotrophique, il existe plusieurs entités nosologiques les unes bien définies, d'autres moins, groupées sous la rubrique amyotrophies spinales héréditaires .

### A. LES ATROPHIES MUSCULAIRES SPINALES HÉRÉDITAIRES

(SMA pour spinal muscular atrophies) sont autosomales récessives, et se présentent sous trois formes (type I, II et III) d'après leur âge d'apparition. Elle sont toutes trois liées à un même gène localisé sur le chromosome 5.



Le type I ou maladie de Werdnig-Hoffmann représente la forme infantile de l'amyotrophie spinale. Son début est précoce, avant l'âge de 6 mois. Au déficit moteur s'associe une hypotonie marquée. Le décès est relativement précoce (moins de 4 ans). Il est fonction de l'atteinte des muscles respiratoires. Le type II commence entre 6 mois et 5 ans, son évolution est plus lente, et le décès survient entre 5 et 10 ans.

Le type III ou maladie de Kugelberg-Welander commence entre 20 et 50 ans et est la plus fréquemment rencontrée dans ce type d'affection. L'atrophie et le déficit sont de topographie surtout proximale et symétrique prédominant sur l'une ou l'autre ceinture. Le déficit musculaire mime par conséquent de façon caractéristique les dystrophies musculaires. L'évolution est généralement peu sévère, et l'espérance de vie peut être normale.

L'électromyographie et l'examen histologique d'une biopsie musculaire apportent une contribution essentielle au diagnostic.

#### B. L'ATROPHIE MUSCULAIRE BULBOSPINALE RÉCESSIVE LIÉE À L'X

(maladie de Kennedy) est rare et touche uniquement les hommes entre 20 et 50 ans. Elle provoque une dysarthrie, une atrophie de la langue avec fasciculations et une faiblesse surtout proximale des membres supérieurs. Les troubles endocriniens incluent une gynécomastie, un diabète et une fertilité réduite. L'anomalie génétique consiste en une expansion de triplets dans le gène codant pour le récepteur aux androgènes sur le chromosome X.

Chez l'adulte, on observe également des formes proximales d'amyotrophie spinale progressive - syndrome scapulopéronéal de Stark-Kaerer à transmission autosomique dominante - d'autres sont récessives et ne se différencient pas fondamentalement du syndrome de Kugelberg-Welander.

### V. LA SYRINGOMYÉLIE ET LES PATHOLOGIES ASSOCIÉES

#### A. LA SYRINGOMYÉLIE

La syringomyélie est une affection acquise au cours du développement mais évoluant durant la vie. Elle n'a pas les caractéristiques d'une maladie génétiquement transmissible.

· Les troubles sensitivomoteurs observés chez le malade sont dus à l'existence d'une cavité localisée en arrière du canal épendymaire ou de ce qu'il en reste. Cette cavité allongée (syrinx = tube ou flûte) se développe sur une partie du renflement cervical (limite supérieure C2) mais elle peut atteindre la jonction dorsolombaire. Le processus respecte le renflement lombaire. Elle est bordée par un tissu glial et conjonctif compact. Très développée à certains niveaux, étroite à d'autres, la cavité syringomyélique donne parfois l'impression d'un chapelet constitué de perles enfilées sur un fil. La destruction segmentaire plus ou moins importante de la substance grise médullaire implique les cornes antérieures (expliquant l'atteinte motrice et l'amyotrophie), les cornes postérieures (douleurs), leurs connexions (aréflexie ostéotendineuse) ainsi que la section étagée de la voie extralaminale au niveau de sa décussation centromédullaire (anesthésie thermodouloureuse "suspendue").

Par ailleurs, la compression exercée par la cavité kystique sous tension sur les voies cordinales descendantes et ascendantes rend compte des symptômes sous-lésionnels (atteinte pyramidale et troubles sensitifs variés).

· Plusieurs théories tentent d'expliquer la constitution de cette cavité médullaire. La théorie dysraphique attribue l'affection à une anomalie de fermeture du tube neural primitif et à la constitution d'une cavité bordée de cellules épendymaires (hydromyélie).

Des facteurs d'ordre mécanique (mouvements répétitifs d'extension-flexion auxquels est soumise la moelle cervicale) interviendraient alors pour dilacerer cette cavité primitive. Un véritable kyste syringomyélique pourrait se former; son extension vers le bas suivant le tracé de moindre

résistance que constitue la substance grise serait en grande partie la conséquence de la pression existant à l'intérieur du kyste, supérieure à celle du tissu avoisinant.

L'association existant entre syringomyélie et malformation d'Arnold-Chiari observée dans un certain nombre de cas a conduit les auteurs à proposer une autre explication.

Le primum movens de la maladie résulterait de l'imperforation ou de la perforation tardive des trous de Magendie et de Luschka avec comme conséquence une hypertension du LCR, un engagement du bulbe et des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital et la constitution d'une hydromyélie secondairement transformée en syringomyélie suivant le même mécanisme évoqué dans la théorie classique. Cette théorie ne permet cependant pas d'expliquer les syringomyélias sans malformation associée qui constituent la majorité des cas.

La formation de cavités syringomyéliques dans l'évolution tardive de contusions médullaires et d'arachnoïdites spinales postinfectieuses notamment de méningites tuberculeuses, ou dans la zone qui surplombe une tumeur intramédullaire (gliome - épendymome) ou une malformation angiomateuse autoriserait la conception d'une 3<sup>e</sup> hypothèse qui, d'une certaine manière, est inverse des 2 précédentes. En effet, les myélographies et le CT scan réalisés après injection intrathécale de produit de contraste hydrosoluble montre régulièrement le passage du produit iodé et sa concentration dans la cavité syringomyélique. Cette constatation inattendue donnerait à penser qu'en présence d'un obstacle intrarachidien à sa circulation de retour vers les aires de résorption péricérébrale, le LCR emprunte une voie intramédullaire, (par les espaces de Virchow-Robin), processus qui finirait par dilacerer la substance grise et former des cavités.

· Dans la majorité des observations, les symptômes de la maladie apparaissent après la deuxième décennie. Un des premiers signes caractéristiques est la constatation faite par le malade d'une insensibilité des mains et des doigts à la douleur et à la chaleur (il se blesse, il se brûle sans s'en rendre compte immédiatement). Très souvent également, et pouvant constituer le premier symptôme, il se plaint de douleurs très pénibles entreprenant tantôt la partie proximale, tantôt la partie distale des membres supérieurs d'une manière uni- ou bilatérale.

L'examen clinique objective les limites d'une anesthésie thermodynamique "suspendue" symétrique ou asymétrique, une aréflexie ostéotendineuse, un déficit de force contractile des muscles innervés par les segments médullaires touchés, plus tardivement une amyotrophie.

L'ensemble de ces symptômes résulte de l'atteinte lésionnelle. Les troubles trophiques sont fréquents et en particulier, les arthropathies qui s'observent en fin d'évolution.

La symptomatologie sous-lésionnelle consiste essentiellement en une paraparésie spasmodique d'intensité variable associée à des troubles sensitifs résultant de l'atteinte cordonale latérale et postérieure. Des causalgies continues ou paroxystiques situées paradoxalement dans les territoires anesthésiés constituent le symptôme le plus pénible de l'affection dont l'évolution globale est très lente, pouvant s'étaler sur une vie et se compliquer régulièrement de déformations du rachis qui viennent encore aggraver le handicap.

· Toute lésion cervicodorsale centromédullaire, et en particulier une tumeur, peut déterminer une symptomatologie similaire. La résonance magnétique nucléaire fournit des images saisissantes de ces cavités syringomyéliques en même temps qu'elle met très clairement en évidence les malformations de la charnière atlanto-axoïdienne (impression basilaire ou platybasie) et bulbo-cérébelleuse qui y sont parfois associées.

· La marsupialisation ou le drainage de la cavité kystique dans les espaces arachnoïdiens voisins a parfois été préconisée mais les résultats sont décevants.

En cas de malformation d'Arnold-Chiari ou d'impression basilaire, une craniectomie occipitale et une laminectomie des premières pièces cervicales peuvent être nécessaires à cause du risque de compression aiguë du bulbe rachidien ou à cause de l'intensité des douleurs cervico-occipitales accusées. De plus, la restauration d'un transit normal du LCR à la base du crâne permet dans

certains cas la résorption puis la disparition complète de la cavité syringomyélique.

## B. LA SYRINGOBULBIE

La syringomyélie peut être associée à une syringobulbie. A ce niveau, il ne s'agit plus de cavité, mais de fente gliale épousant fréquemment la topographie rencontrée dans le syndrome de Wallenberg mais s'étendant aux noyaux de l'hypoglosse régulièrement atteints. Amyotrophie linguale, paralysie palato-pharyngo-laryngée, atteinte du trijumeau, paralysie en adduction des cordes vocales (syndrome de Gerhard), nystagmus à prédominance rotatoire sont les symptômes régulièrement observés.

L'atteinte trigéminal n'implique pas nécessairement une lésion bulbaire. En effet, l'extension d'une cavité syringomyélique jusqu'aux premiers segments cervicaux peut à elle seule rendre compte d'une anesthésie thermodouloureuse de la face "en passe-montagne".

## C. LES MALFORMATIONS DE LA CHARNIÈRE CRANIORACHIDIENNE

L'impression basilaire caractérisée par l'invagination à l'intérieur de la boîte crânienne du pourtour du trou occipital et des structures cervicales voisine constitue l'exemple le plus fréquemment rencontré. Très souvent asymptomatique, simple constatation radiologique, l'impression basilaire peut également provoquer chez l'adulte une symptomatologie polymorphe cérébello-bulbo-médullaire proche de la syringobulbie par un mécanisme complexe faisant intervenir la compression directe des structures nerveuses et des troubles circulatoires dans le territoire vertébrobasilaire. C'est plus souvent le cas lorsque la dysplasie osseuse s'inscrit dans un tableau dysmorphique plus large comme la malformation d'Arnold-Chiari qui comporte une invagination des amygdales cérébelleuses à l'arrière du bulbe rachidien, de la moelle cervicale et un déplacement du tronc cérébral vers le bas effilant la partie inférieure du 4<sup>e</sup> ventricule. Ces malformations ainsi que les "épaississements" méningés qui y sont associés ou en sont la conséquence peuvent également provoquer un blocage de la circulation du LCR et une hydrocéphalie de l'adulte avec les symptômes qui lui sont propres.

## VI. LA SCLEROSE COMBINÉE SUBAIGUE DE LA MOELLE

L'anémie mégaloblastique ou anémie pernicieuse (Biermer) est devenue une rareté sous nos latitudes. Le déficit en vitamines B12 détermine à la fois une neuropathie périphérique et une dégénérescence des cordons latéraux et postérieurs de la moelle. La symptomatologie subjective et objective (paresthésies, perte du sens profond, aréflexie ostéotendineuse et signe de Babinski) rend compte de cette atteinte myélinosaxonale qui peut également toucher le nerf optique et la substance blanche hémisphérique provoquant alors des troubles psychointellectuels. Il n'y a pas toujours de parallélisme entre l'intensité du déficit neurologique et le degré d'anémie. La vitamine B12 est le traitement de choix. En dehors de l'anémie Biermérienne, une sclérose combinée de la moelle peut également s'observer dans de graves états de dénutrition exogène ou endogène (syndrome de malabsorption) provoqués par un déficit multivitaminé (pellagre) ainsi que certaines intoxications (tri-ortho-crésyl-phosphate, lathyrisme).

## VII. LES MYELOPATHIES POSTRADIOTHERAPIQUES

Les myélopathies radiques ne sont pas exceptionnelles. C'est dans le cadre des néos thyroïdiens et de la maladie de Hodgkin qu'elles sont le plus fréquemment observées. Les signes d'atteinte nerveuse (paresthésies dans les membres inférieurs - paraparésie spasmodique

progressive pouvant évoluer jusqu'à un véritable syndrome transverse) apparaissent de 6 mois à 4 ou 5 ans après l'irradiation.

Lésions dégénératives, nécroses tissulaires en partie liées à des remaniements vasculaires sont des constatations anatomopathologiques habituelles.

## VIII. LE TABES

Le tabes dorsalis appartient davantage à l'histoire de la médecine qu'à la neurologie moderne. Survenant 10 à 20 ans après l'infection syphilitique initiale, il est dû à l'atteinte des racines postérieures au niveau de leur pénétration intradurémérienne. Les fibres qui véhiculent la sensibilité douloureuse paraissent les plus précocement affectées, provoquant des douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs, dans la région génitale et abdominale. Paradoxalement, comme dans d'autres types de lésions de la voie extralemnisciale, ces décharges douloureuses s'accompagnent d'une insensibilité thermoalgésique occasionnant des maux perforants et des dislocations articulaires indolores.

Le processus gagne ultérieurement les fibres impliquées dans la sensibilité profonde entraînant une ataxie locomotrice majeure (marche tabétique) partiellement corrigée par le contrôle visuel, une aréflexie ostéotendineuse et une hypotonie musculaire spectaculaire.

## IX. LES MYELOPATHIES AIGUES

### A. LES MYÉLITES

Le terme de myélite transverse recouvrait autrefois toute la pathologie médullaire aiguë à l'exclusion des compressions de la moelle et des traumatismes.

Un premier démembrement permet d'isoler les atteintes aiguës du motoneurone (poliomyélite antérieure aiguë) des atteintes globales segmentaires c'est-à-dire des myélites transverses proprement dites.

Les lésions inflammatoires strictement limitées à la moelle épinière sont rares et beaucoup de syndromes dits "transverses" résultent de troubles circulatoires artériels ou veineux (phlébothromboses ou phlébites) secondaires à des méningites ou des épидurites chroniques d'étiologie variée (mycoses, infiltrations néoplasiques et hodgkiniennes). Par ailleurs, une maladie démyélinisante comme la sclérose en plaques, à un moment donné de son évolution, peut être responsable d'un syndrome médullaire transverse. D'autres causes de myélite transverse sont des infections virales (myélite zostérienne, sur Epstein-Barr...) ou auto-immune sur vasculite (lupus érythémateux disséminé).

Les premiers signes d'une symptomatologie dite "transverse" consistent généralement en douleurs rachidiennes (interscapulaires ou dorsolombaires) irradiant en ceinture vers le thorax ou l'abdomen. Après un délai variant entre quelques heures et plusieurs jours, apparaissent des troubles moteurs entreprenant les membres, accompagnés ou non de troubles sensitifs subjectifs et objectifs. C'est à ce stade que le diagnostic doit être établi en se rappelant que la cause la plus fréquente d'un syndrome transverse spontané est la compression médullaire d'origine vertébrale (métastases). Initialement, le niveau des troubles de sensibilité est encore mal délimité; si le mal progresse, la limite se précise et donne fréquemment l'impression de suivre une marche ascendante (des métamères dorsolombaires aux métamères cervicaux) comme si le processus causal adoptait également une progression caudocrânienne.

L'extension vers le haut de l'atteinte médullaire constitue une réalité anatomique dans un certain nombre de cas même si la cause initiale (par exemple compression aiguë) est fixe. En fait, c'est le retentissement sur la circulation veineuse de retour s'étendant de proche en proche et en particulier,

en direction crâniale qui provoque cette ascension lésionnelle débouchant parfois sur une véritable nécrose ou liquéfaction médullaire à distance du point de départ.

Dans d'autres cas, il n'y a pas de véritable extension lésionnelle; le processus responsable comprimant, ischémiant ou envahissant la moelle dans le plan transversal détermine une atteinte successive des contingents sensitifs et moteurs de la région centromédullaire vers la périphérie ou inversement, de la périphérie vers le centre.

Quelle que soit son étiologie, la sémiologie d'un syndrome transverse peut varier et passer d'un stade aigu de paraplégie flasque au stade subaigu ou chronique de spasticité (comme dans beaucoup de traumatismes médullaires). Inversement, le passage du stade initial spastique à la paraplégie flasque s'observe dans les compressions rapidement évolutives pour se fixer définitivement à cette situation ou revenir à une spasmodicité lorsque "l'orage" est passé. Cette évolution est essentiellement conditionnée par l'intégrité ou par l'atteinte du renflement lombaire permettant ou non la reprise d'une activité médullaire autonome.

## B. LES TROUBLES ISCHÉMIQUES MÉDULLAIRES

La moelle épinière est irriguée par l'artère spinale antérieure et par un réseau anastomotique comprenant deux artères spinales postérieures et des artères coronaires. Si anatomiquement, la spinale antérieure qui naît des deux vertébrales paraît un vaisseau continu courant à la face ventrale de la moelle, son régime circulatoire est discontinu car tout le long de son trajet, il reçoit des apports d'importance variable et à des niveaux variés.

Dès lors, le flux sanguin n'est pas unidirectionnel, il s'effectue de haut en bas dans la région cervicale et dorsale haute, de bas en haut dans la région dorsale moyenne et dans la partie supérieure du renflement lombaire et à nouveau de haut en bas, dans sa partie caudale à cause du rôle majeur joué par l'artère d'Adamkiewicz, branche d'une artère intercostale issue de l'aorte à un niveau généralement situé entre D9 et L2.

Dans le sens transversal, l'artère spinale antérieure émet des branches symétriques ou alternantes (artère sulcale) irriguant la partie antérieure de la moelle. Les artères spinales postérieures et les artères coronaires assurent la vascularisation des cordons postérieurs et de la périphérie médullaire. La thrombose ou l'embolisation de la spinale antérieure, d'une ou des deux artères sulcales provoque une ischémie généralement limitée à quelques segments médullaires à cause des apports artériels étagés. Seule la partie antérieure de la moelle est atteinte. Le tableau clinique est caractéristique : installation brutale en cas d'embolisation, plus progressive en cas de thrombose d'une paraplégie et d'une anesthésie thermodynamique entreprenant la partie inférieure du corps à niveau dermatomérique strictement délimité. Les sensibilités profondes et épicritiques sont indemnes.

Lorsque le trouble circulatoire porte sur le renflement cervical, l'atteinte simultanée des cornes antérieures entraîne des symptômes de type périphérique (paralysie, aréflexie, atrophie musculaire) correspondant aux métamères ischémisés. Lorsqu'une seule artère sulcale est impliquée, le tableau clinique peut être celui d'un syndrome de Brown-Séquard.

La thrombose ou l'embolisation d'un tronc essentiel assurant sans compensation collatérale la circulation de la quasi totalité du renflement lombaire (artère d'Adamkiewicz) peut réaliser une symptomatologie de section médullaire totale. Enfin, la lésion vasculaire peut se situer en amont, sur une artère intercostale ou même au niveau de l'aorte à l'ostium de cette artère.

C'est ce qui explique qu'une ischémie médullaire résulte parfois d'un anévrysme disséquant de l'aorte ou d'une intervention chirurgicale qui n'aurait pas respecté l'artère intercostale donnant naissance à l'artère d'Adamkiewicz.

La pathologie vasculaire de la moelle est de loin moins fréquente que celle de l'encéphale.

### C. L'HÉMATOMYÉLIE

L'hémorragie intramédullaire est une éventualité rare en dehors des traumatismes. Elle résulte généralement de la rupture d'une malformation vasculaire (angiome caverneux - angiome dure-mérien artérioveineux) et provoque un syndrome transverse partiel ou complet. Des traitements anticoagulants sont souvent à l'origine d'une hématomyélie ou d'un hématome spinal sous- ou extradural qui provoque une symptomatologie similaire.

### D. LA POLIOMYÉLITE ANTÉRIEURE AIGUË

L'atteinte poliomyélitique doit logiquement trouver sa place dans les maladies infectieuses du système nerveux. Devenue rarissime dans nos contrées depuis la vaccination, la polio ou maladie de Heine-Medin est due à un entérovirus dont il existe 3 variétés antigéniques. Généralement précédées d'un épisode infectieux comportant fièvre et algies diffuses, apparaissent en quelques heures ou en 2, 3 jours des paralysies de type périphérique touchant les 4 membres de manière asymétrique, certaines paires crâniennes ainsi que la musculature respiratoire. Le syndrome méningé est fréquent, la ponction lombaire ramène un liquide contenant un excès de leucocytes (polynucléaires + lymphos) et un léger excès de protéines. La paralysie régresse partiellement ou complètement 15 jours après l'installation des troubles.

## LES HEREDODEGENERESCENCES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Ces affections ont comme caractéristiques générales un début insidieux et une évolution lente étalée sur plusieurs décennies. Les dérèglements biochimiques qui sous-tendent leur expression restent souvent mal connus, même si les anomalies génétiques identifiées causales sont le plus souvent identifiées.

### I. LA CHOREE DE HUNTINGTON

#### A. ETIOPATHOGÉNIE

La prévalence de la chorée de Huntington est de 5 à 8 pour 100.000 habitants en Europe et en Amérique du Nord. Découverte en 1872 par Georges Huntington, l'affection est transmise selon le mode autosomique dominant. Le gène responsable a été localisé sur le chromosome 4. Sur le bras court de ce chromosome, il existe une séquence répétitive de triplets CAG, dont le nombre varie de 11 à 31 chez l'individu normal, de 38 jusqu'à 55 chez les sujets atteints. Le gène porteur de cette séquence répétitive instable code pour une protéine, appelée "Huntingtine", dont la fonction reste inconnue.

La maladie est caractérisée par une dégénérescence progressive du néostriatum (putamen et noyau caudé).

Des perturbations fonctionnelles biochimiques précèdent durant de nombreuses années les modifications anatomiques radiologiquement observables et c'est pourquoi l'examen du cerveau de sujets présentant cliniquement les stigmates de l'affection mais décédés prématurément ne révèle pas d'anomalies grossières. Le défaut biochimique qui sous-tend la perte neuronale est inconnue. Des différents travaux récents consacrés aux neurotransmetteurs, à leurs enzymes de synthèse et à leurs récepteurs semble se dégager la notion d'une diminution de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et de son enzyme de synthèse la glutamic-acide-décarboxylase (GAD), de l'acétylcholine et de la choline-acétyltransférase (CAT) dans les noyaux gris centraux. Les taux de dopamine, de sérotonine, de noradrénaline ne seraient pas modifiés. Le dysfonctionnement, puis la diminution des neurones cholinergiques, normalement inhibés par la voie nigrostriée dopaminergique expliquerait la rupture de l'équilibre dopamine-acétylcholine avec comme conséquence sur le plan clinique l'apparition de mouvements choréiques comme on l'observe dans le Parkinson traité de façon excessive par la lévodopa.

#### B. CLINIQUE

Les premières manifestations de la chorée de Huntington surviennent entre 30 et 50 ans dans 80 % des cas. Les antécédents familiaux sont généralement très nets. Le syndrome choréique est lentement progressif. Les mouvements choréiques sont typiques : brefs, irréguliers, atteignant la face et les membres. Ils sont souvent niés par les patients. Des troubles psychiques sont associés et peuvent être initiaux : modification du caractère, manifestations psychotiques, détérioration intellectuelle progressive. La durée d'évolution est en moyenne de 15 ans.

Des formes juvéniles sont décrites; elles sont essentiellement rigides et sont caractérisées par un nombre élevé de triplets CAG. A l'inverse, il existe des formes tardives plus bénignes.

## C. TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement causal. Le contrôle de l'hyperactivité dopaminergique possible qui caractérise la chorée de Huntington est réalisée par des neuroleptiques : ils ont pour effet d'inhiber non seulement les troubles moteurs mais également d'atténuer la symptomatologie psychotique. Les réserpiniques (Nitoman<sup>R</sup>) sont également régulièrement employés mais leur efficacité se limite aux mouvements choréoathétosiques.

## D. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Dans l'évolution d'un état lacunaire d'origine artériopathique, on peut parfois observer l'apparition de mouvements choréiques qui sont le plus souvent transitoires. On parle cependant de chorée sénile lorsque la situation devient chronique.

Les formes juvéniles de la chorée de Huntington peuvent être confondues avec la maladie de Hallervorden-Spatz, caractérisée par une surcharge ferrique des noyaux gris centraux, et avec la maladie de Wilson.

A côté des chorées chroniques, il existe des chorées acquises comme la chorée de Sydenham ou danse de St Guy. Cette affection s'intègre dans la maladie rhumatismale et sa fréquence a diminué de façon spectaculaire par la prévention des streptocoques. Il est possible que l'affection soit la résultante d'une réaction immunitaire dirigée contre un antigène commun aux streptocoques et à certains neurones des noyaux gris centraux.

Le lupus érythémateux, les intoxications à la phénytoïne, les contraceptifs oraux, le lithium peuvent également déterminer des syndromes choréiques plus ou moins aigus.

## II. LES HEREDODEGENERESCENCES SPINOCEREBELLEUSES

### A. L'ATAXIE DE FRIEDREICH

Il s'agit d'une maladie familiale héréditaire récessive dont l'âge de début se situe régulièrement entre 8 et 16 ans et dont l'évolution progresse assez rapidement puisqu'elle confine généralement le malade au fauteuil roulant à partir de la 3ème décennie de la vie. Grâce à la génétique, on sait maintenant qu'il existe de rares formes plus tardives.

Le gène anormal a été localisé sur le chromosome 9 et appelé "frataxine". Dans 98 % des cas, on y détecte la présence d'une séquence répétitive instable de trinuécléotides GAA dans le premier intron (présence de 130 à 1600 triplets). Dans 2 % des cas, il s'agit de mutations ponctuelles.

L'ataxie de la marche constitue le symptôme initial, l'instabilité des membres supérieurs s'installe ultérieurement ainsi que la dysarthrie. Une torsion scoliosique et une déformation des pieds (pieds creux) sont des signes accompagnateurs fréquents. A la période d'état, la station debout devient difficile, le malade oscille constamment d'avant en arrière et s'effondre dès qu'on lui demande de fermer les yeux. La marche est tabétocérébelleuse, le sujet "lance" les jambes et fait des emardées de droite à gauche.

Les réflexes ostéotendineux sont abolis. La stimulation plantaire évoque un signe de Babinski. La perte du sens vibratoire et du sens de position est précoce.

Les formes abortives sont fréquentes, pouvant se limiter à des pieds creux.

Les cardiomyopathies sont régulièrement observées (arythmie - décompensation). Elles conditionnent la survie des malades.

Les lésions anatomiques permettent de comprendre la symptomatologie : déplétion des ganglions spinaux et dégénérescence secondaire des racines et des cordons postérieurs (troubles de la sensibilité et abolition des réflexes tendineux), des voies spinocérébelleuses (composante cérébelleuse à l'ataxie) et enfin dégénérescence des voies pyramidales (signe de Babinski).



## B. LES ATROPHIES CÉRÉBELLEUSES AUTOSOMALES DOMINANTES

Il s'agit d'un groupe hétérogène de maladies autrefois regroupées sous le vocable "ataxie héréditaire de Pierre Marie", caractérisées par un syndrome cérébelleux progressif associé à une large variété d'anomalies additionnelles. Leur classification a maintenant bénéficié des progrès de la neurogénétique. Pour la plupart, il s'agit de maladies à triplets, avec expansion anormale de séquences répétitives CAG, et phénomène classique d'anticipation d'une génération à d'autres. Elles commencent le plus souvent durant la 2e et 3e décennie.

TABLEAU VII : LES ATROPHIES CEREBELLEUSES AUTOSOMALES DOMINANTES  
(SCA : Spino-cerebellar ataxia)

Type	Chromosome	Caractéristiques cliniques
SCA 1	6	Atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (la 2 <sup>e</sup> en fréquence en Belgique)
SCA 2	12	Ataxie, saccades oculaires lentes
SCA 3	14	Appelée aussi maladie de Machado-Joseph, la plus fréquente en Belgique, ataxie, ophtalmoparésie, signes pyramidaux et extrapyramidaux, amyotrophie
SCA 4	16	Ataxie, signes pyramidaux, neuropathie axonale sensitive
SCA 5	11	Ataxie, dysarthrie
SCA 6	?	Signes frontaux et démence
SCA 7	3	Dystrophie rétinienne pigmentaire
SCA 8	10	Début infantile, neuropathie sensitive

## C. LES ATROPHIES OLIVOPONTOCÉRÉBELLEUSES SPORADIQUES (OLIVO PONTO CEREBELLAR ATROPHY – OPCA)

Le début de l'affection est plus tardif (5e décennie) que dans les cas familiaux. La symptomatologie en est quasi identique : ataxie débutant dans les membres inférieurs, atteignant le tronc, les membres supérieurs, enfin la parole (dysarthrie cérébelleuse). Elle peut se compléter par du nystagmus, des paralysies oculomotrices et du parkinsonisme. Ces formes sporadiques font partie des "Multi-System Atrophy" (MSA) dont l'autre partie du spectre est la dégénérescence striatonigrique, en passant par le syndrome de Shy et Drager (cfr. syndromes parkinsoniens).

La dégénérescence des noyaux propres du pont, de l'olive bulbaire et des pédoncules cérébelleux moyens ainsi que de la substance blanche du cervelet caractérise les atrophies olivo-ponto-cérébelleuses. L'imagerie médicale (CT scan et IRM) contribue au diagnostic différentiel qui doit souvent se faire avec la sclérose en plaques lorsque le caractère familial de la maladie n'est pas évident. Ces explorations révèlent, outre l'atrophie du cervelet, un élargissement de la citerne prépontine et du 4<sup>me</sup> ventricule.

## D. LA PARAPLÉGIE SPASMODIQUE FAMILIALE (MALADIE DE STRUMPELL-LORRAIN)

Le début de l'affection se situe à l'adolescence ou à l'âge adulte. Elle se traduit par l'apparition d'une spasticité progressive des membres inférieurs (les sujets qui en sont atteints sont plus spastiques que parétiques). L'hypertonie des muscles de la loge postérieure des jambes et des cuisses contraint le malade à marcher sur la pointe des pieds, genoux fléchis et en adduction; elle peut être telle que l'obtention des réflexes ostéotendineux en est rendue difficile. Le signe de Babinski est toujours

spectaculaire mais les réflexes abdominaux sont souvent conservés et les troubles sphinctériens absents. Les membres supérieurs sont peu touchés.

L'évolution est très lente et ne modifie par l'espérance de vie.

Dans certaines familles, la paraplégie spasmodique peut être associée à d'autres déficits : visuels (atrophie optique), auditifs (surdité), cérébelleux (ataxie), corticaux (démence) et   de l'épilepsie.

#### E. LA DYSSYNERGIE CÉRÉBELLEUSE MYOCLONIQUE (SYNDROME DE RAMSAY-HUNT OU DÉGÉNÉRESCENCE DENTATORUBRALE)

L'association de myoclonies dont le caractère majeur est d'être intentionnelles et d'un syndrome cérébelleux lentement évolutif sans détérioration intellectuelle caractérise la dyssynergie cérébelleuse myoclonique.

Des manifestations épileptiques généralisées ou partielles complexes complètent souvent le tableau clinique et peuvent être inaugurales .

Des lésions dégénératives similaires à celles qu'on observe au cours des dégénérescences spinocérébelleuses sont fréquemment rencontrées avec une prédilection pour les noyaux dentelés et les pédoncules cérébelleux supérieurs.

Le syndrome de Ramsay-Hunt doit être distingué de l'épilepsie myoclonique d' Unverricht-Lundborg-Lafora qui associe aux manifestations épileptiques et à l'ataxie cérébelleuse, surdité, démence rapidement évolutive et cachexie entraînant le décès avant la 25e année. L'affection est récessive et caractérisée par la présence d'inclusions de polyglycosan (corps de Lafora) dans les neurones des noyaux dentelés, du tronc cérébral et du thalamus ainsi que dans les hépatocytes et les cellules sudoripares. La biopsie cutanée ou hépatique permet de conforter le diagnostic.

Le syndrome de Ramsay-Hunt doit être également distingué de certaines encéphalopathies mitochondriales (comme le MERFF) décrites en pathologie musculaire, desgangliosidoses et des ceroidelipofuscinoses, maladies dont l'âge de début varie considérablement d'une forme à l'autre mais qui ont toutes en commun, outre des manifestations motrices diverses (ataxie-dystonie-chorée-signes pyramidaux) des crises d'épilepsie et un état démentiel évolutif et sévère.

## LES MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES DES ERREURS HEREDITAIRES DU METABOLISME

Les premières manifestations cliniques de ces affections apparaissent dans l'enfance (voir Neurologie Infantile) en gardant cependant à l'esprit qu'exceptionnellement, l'âge d'apparition peut être beaucoup plus tardif. C'est notamment le cas pour la maladie de Wilson et pour les calcifications des noyaux gris centraux (maladie de Fahr).

### *I. LA MALADIE DE WILSON*

La dégénérescence hépatolenticulaire ou maladie de Wilson est liée à une erreur innée du métabolisme du cuivre. Elle est autosomale récessive. Elle résulte de l'accumulation excessive du cuivre dans les tissus soit par anomalie de la protéine de transport, la céruloplasmine, soit par une affinité excessive des protéines tissulaires et en particulier de certaines protéines hépatiques. Les manifestations neurologiques s'observent entre 5 et 40 ans. L'aspect le plus fréquent est la forme dystonique caractérisée par une rigidité, une dysarthrie et une hypertonie du visage. Elle peut également se manifester par l'apparition d'un grand tremblement d'action (pseudosclérose de Westphal). L'anneau péricornéen de Kayser-Fleischer est caractéristique. Le CT scan peut montrer une hypodensité dans la région des noyaux gris centraux. Les stigmates biologiques confirment le diagnostic : baisse du taux céruloplasmique sérique, taux variable de cuivre sérique mais cuprurie nettement excessive. Le traitement par chélateurs (D-pénicillamine) a un effet remarquable sur la symptomatologie nerveuse, elle peut faire disparaître l'anneau de Kayser-Fleischer et les images anormales du CT scan. Il n'en va pas de même pour l'atteinte hépatique et son évolution vers la cirrhose.

### *II. CALCIFICATION DES NOYAUX GRIS CENTRAUX*

La radiographie du crâne et surtout la tomodensitométrie révèlent de façon non exceptionnelle l'existence de calcifications tantôt limitées à la région du globus pallidus, tantôt beaucoup plus étendues entreprenant putamen, noyau caudé, noyau dentelé du cervelet, voire même la substance blanche hémisphérique.

Le plus souvent, il s'agit de découvertes fortuites chez des sujets ne présentant aucun trouble clinique susceptible d'être sous-tendu par ces lésions "radiologiques" dénommées parfois maladie de Fahr. Il faut cependant faire remarquer que dans certains cas, ces calcifications peuvent être secondaires à un trouble du métabolisme phosphocalcique : hypoparathyroïdie primaire ou postchirurgicale et pseudo-hypoparathyroïdie. Dans les hypoparathyroïdies vraies, on peut observer outre la tétanie, de l'épilepsie, des troubles psychiques divers et des symptômes extrapyramidaux.

Le diagnostic différentiel des calcifications ainsi décrites doit toujours être fait avec d'autres pathologies susceptibles de déterminer des calcifications des noyaux gris centraux mais alors le plus souvent asymétriques, à savoir la sclérose tubéreuse de Bourneville, une infection in utero par le cytomégalovirus ou par la toxoplasmose, la cysticercose et même certaines tumeurs (oligodendrogliome).



## LES PHACOMATOSES

Le terme phacomatoses (phacos = taches) permet de regrouper plusieurs affections ayant en commun : une cause héréditaire, une atteinte sélective des organes d'origine ectodermique (système nerveux, rétine, peau), une tendance "blastomateuse" c'est-à-dire une tendance à la formation de tumeurs bénignes évoluant lentement et susceptibles de se maligniser.

### *I. LA SCLEROSE TUBEREUSE DE BOURNEVILLE*

Elle est caractérisée par la triade : adénomes sébacés, épilepsie, retard mental. L'hérédité est évidente dans à peu près un tiers des cas - autosomale dominante, mais à pénétrance variable ce qui explique un nombre considérable de formes frustes.

L'épilepsie constitue une des premières manifestations; le retard mental devient évident avec les années; plus tard apparaissent les lésions cutanées en particulier au niveau de la face. Il s'associe des rhabdomyomes cardiaques ainsi que d'autres tumeurs des reins, du foie, du poumon, de la thyroïde. Des taches "peau de chagrin" sont caractéristiques dans la région lombosacrée. Des fibromes unguéaux s'observent régulièrement. Les lésions cérébrales (tubers) sont constitués par des agglomérats chaotiques d'astrocytes fibreux, de neurones dysmorphiques calcifiés en partie, bordant les ventricules. Ces structures peuvent ultérieurement se maligniser.

### *II. LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN*

C'est la plus fréquente des phacomatoses (1 pour 3000 naissances). Elle se transmet sur un mode autosomique dominant mais également avec une pénétrance variable dans la moitié des cas.

Les signes cliniques sont très nombreux :

- taches "café au lait" présentes dans approximativement 100 % des cas,
- neurofibromes cutanés en nombre variable se développant au cours de la vie.

Les tumeurs cérébrales sont fréquentes, neurinomes de l'acoustique, neurinomes des nerfs rachidiens susceptibles de provoquer des compressions médullaires, gliomes qui peuvent se maligniser.

### *III. L'ANGIOMATOSE TRIGEMINEE DE STURGE-WEBER*

Avec une fréquence d'un cas pour 10.000 naissances, le plus souvent sporadique, elle associe des manifestations cutanéomuqueuses (angiomes plan parfois tubéreux de l'hémiface) à des manifestations neurologiques liées à la présence de lésions angiomateuses leptoméningées. Les manifestations les plus fréquemment observées sont l'épilepsie partielle liée à la topographie des lésions leptoméningées. L'aspect radiologique et tomodynamométrique peut être caractéristique en révélant l'existence de calcifications en "rails de chemin de fer" déterminés par la disposition des dépôts calciques sur les berges des circonvolutions.

#### *IV. LA MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU*

Sa fréquence est du même ordre que la maladie de Sturge-Weber. La transmission est autosomique dominante. Les manifestations ophtalmologiques sont fréquentes : hémangioblastomes rétiniens. Quant aux manifestations neurologiques, elles résultent de l'existence et du développement d'hémangioblastomes cérébelleux ou médullaires. Les manifestations viscérales sont également fréquentes, en particulier rénales (kystes ou tumeurs malignes).

# LA PATHOLOGIE DES NERFS PERIPHERIQUES

## I. INTRODUCTION

Les nerfs périphériques sont constitués de fibres nerveuses groupées et entourées de gaines conjonctives (endonèvre - épinèvre - périnèvre). La fibre nerveuse est formée d'un axone entouré de cellules de Schwann comportant ou non une gaine de myéline. Le corps cellulaire dont dépend l'axone est situé dans les cornes antérieures de la moelle épinière (fibres motrices), dans les ganglions spinaux (fibres sensitives) ou au niveau des ganglions ortho- ou parasymphatiques. Le fonctionnement correct de la fibre nerveuse implique la notion d'un transport axonal antérograde et rétrograde régulier. La vitesse de conduction de l'influx nerveux est conditionnée par l'épaisseur des gaines de myéline et par la distance existant entre les nœuds de Ranvier qui interrompent ces gaines de manière périodique.

En pathologie, on peut distinguer plusieurs types de lésion susceptibles d'affecter d'une manière primitive l'axone ou la gaine de Schwann. Ces diverses actions pathogènes peuvent se combiner. Aussi est-il extrêmement difficile de classer les atteintes du système nerveux périphérique sur des bases strictement physiologiques.

D'une manière générale, on distingue la dégénérescence wallérienne, la dégénérescence axonale (dying back) et la démyélinisation segmentaire (névrite segmentaire périaxiale).

Dans la dégénérescence wallérienne, le cylindre axonal et la myéline se dégradent distalement par rapport au point d'interruption de la fibre nerveuse. Les lésions provoquent également un retentissement sur le corps cellulaire où l'on observe une chromatolyse centrale.

La régénérescence de l'axone s'opère à partir du bout central et elle est facilitée par la persistance de structures collagènes entourant la fibre nerveuse et servant de travée directrice. Les cellules de Schwann restées en place reprennent leur fonction et restructurent une gaine de myéline. Ce processus de réinnervation prend du temps: la croissance axonale est de l'ordre de 1 mm par jour. La restauration de la fonction atteinte (contraction musculaire, perceptivité, vasomotricité) nécessite au préalable une reconnexion anatomique. Si la continuité n'a pas été rétablie, les filaments axonaux en voie de régénérescence vont constituer avec les éléments cellulaires associés (cellules de Schwann, fibroblastes) un névrome.

La dégénérescence axonale ("dying back", littéralement "mort à reculons", ou dégénérescence distale rétrograde) résulte d'une atteinte neuronale primitive mais dans ce cas, il n'y a pas d'interruption localisée de la fibre nerveuse comme dans la dégénérescence wallérienne. Les lésions affectent au départ la partie la plus distale du neurone. Dégénérescence axonale et démyélinisation progressent vers le corps cellulaire. Dans ce type de neuropathie, les vitesses de conduction nerveuse peuvent ne pas être affectées car, à côté des fibres altérées, il en existe d'autres qui ont gardé leur intégrité et qui suffisent à maintenir la vitesse de conduction du nerf dans un ordre normal de grandeur, ce qui ne signifie pas qu'il y ait absence de signes cliniques déficitaires.

Dans la névrite segmentaire périaxiale, la lésion primitive porte sur la cellule de Schwann et/ou la gaine de myéline. L'axone dénudé peut cependant présenter des altérations. Ce type de pathologie se traduit par un ralentissement de la vitesse de conduction nerveuse. La récupération de la fonction peut être plus rapide que dans la dégénérescence wallérienne et le neurone a, en principe, gardé son

intégrité à la différence de la dégénérescence axonale.

## II. LES POLYNEUROPATHIES

### A. ASPECTS CLINIQUES

Par définition, les polyneuropathies affectent les nerfs périphériques dans leur globalité. Les troubles sont régulièrement symétriques altérant par ordre de priorité les fibres les plus vulnérables c'est-à-dire les plus longues; en d'autres termes, touchant les extrémités avant les racines et les membres inférieurs avant les membres supérieurs. Le degré de faiblesse est proportionnel au nombre d'axones lésés. Des perturbations sensibles s'ajoutent aux déficits moteurs et aggravent le désordre fonctionnel.

Cette topographie distale symétrique souffre cependant quelques exceptions. Dans les neuropathies aiguës inflammatoires ou polyradiculonévrites, comme dans le syndrome de Guillain-Barré, l'atteinte des nerfs destinés aux muscles axiaux peut être rapide, entreprenant alors aussi bien la partie proximale que la partie distale des membres ainsi que la musculature respiratoire.

Il est plus exceptionnel que des neuropathies touchent préférentiellement les membres supérieurs mais cette discordance s'observe dans la porphyrinurie aiguë intermittente et dans l'intoxication saturnine. Dans ces deux éventualités, l'atteinte motrice (car les fibres sensibles sont régulièrement épargnées) prédomine non seulement aux membres supérieurs, mais d'une manière plus sélective encore, affecte une topographie de type radial.

· L'atrophie musculaire progresse lentement dans les territoires affectés. Outre l'atteinte motrice se traduisant par une faiblesse ou une paralysie qui prédomine sur les muscles releveurs des pieds, dans une moindre mesure sur les fléchisseurs plantaires et sur les petits muscles de la main, on observe régulièrement :

· une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux,  
· des paresthésies et des dysesthésies dans les mains et dans les pieds, sensations irritantes ou pénibles, qui complètent le tableau clinique. Il peut exister une hyperpathie au moindre contact des zones cutanées impliquées. Des troubles objectifs de la sensibilité vont souvent de pair.

Ils épousent une topographie en "chaussette" ou en "gant". Généralement, le sens vibratoire et la sensibilité tactile épicritique sont plus touchés que les modes de sensibilité thermodouloureuse. Tel n'est cependant pas toujours le cas, certaines neuropathies comme l'amyloïdose primitive des nerfs et certaines affections rares (neuropathie héréditaire sensitive, insensibilité congénitale à la douleur, syndrome de Riley-Day, maladie de Tangier) peuvent provoquer au départ une atteinte assez sélective des fibres pauvrement myélinisées et amyéliniques et dès lors, des perturbations prédominantes du sens douloureux et thermique.

· Lorsque le trouble sensitif prédomine sur les fibres à vitesse de conduction rapide (proprioceptives), le sujet peut présenter une importante ataxie dans la réalisation de ses mouvements ainsi que des tremblements et des mouvements anormaux de type choréoathétosiques lors du maintien des attitudes. Ces mouvements anormaux sont particulièrement marqués lorsque le sujet ne contrôle plus visuellement son activité gestuelle. L'ataxie d'origine périphérique peut s'observer dans le tabès, dans certains cas exceptionnels de neuropathies diabétiques et dans certaines neuropathies sensibles héréditaires ou rentrant dans le cadre de syndromes paranéoplasiques.

· Les polyneuropathies chroniques et spécialement les neuropathies héréditaires peuvent s'accompagner de déformations articulaires. Dans ces cas, on observe régulièrement l'existence de pieds creux, parfois également, mais plus rarement des déformations rachidiennes. Les neuropathies comportant une atteinte préférentielle des fibres véhiculant la douleur et le sens



thermique déterminent l'apparition d'ulcérations torpides et indolores des extrémités (ulcère perforant plantaire).

· Enfin, l'atteinte du système nerveux autonome n'est pas exceptionnelle dans les polyneuropathies. Elle se traduit par une hypotension orthostatique, une anhydre, une hyposalivation, une hypolacrimation et des troubles sphinctériens et sexuels, tout symptôme d'observation courante dans certaines neuropathies diabétiques et neuropathies par amyloïdose primitive.

## B. DIAGNOSTIC

· La première étape du diagnostic consiste à identifier l'existence d'une polyneuropathie. Lorsque le trouble est essentiellement moteur, certaines formes basses de sclérose latérale amyotrophique peuvent être évoquées. Quand l'atteinte se limite aux membres inférieurs, une polyneuropathie peut être confondue avec des compressions pluriradiculaires symétriques d'origine tumorale, dysplasique ou arthrosique localisées au niveau du rachis lombosacré. Cette éventualité doit être envisagée quand la phase de constitution des troubles a été précédée par une période de claudication intermittente des racines nerveuses (syndrome du canal lombaire étroit), très différente de celle qui résulte d'une insuffisance circulatoire des membres inférieurs et qui se traduit essentiellement par des crampes localisées dans les mollets. Certaines compressions lentes du renflement lombaire peuvent également donner le change pour une neuropathie chronique affectant les membres inférieurs. La mise en évidence d'un signe de Babinski oriente parfois le diagnostic.

Il est plus difficile de confondre une neuropathie avec une atteinte primitive des muscles, le caractère proximal du déficit moteur étant plus marqué dans cette dernière éventualité.

· Le diagnostic de polyneuropathie étant considéré comme hautement probable, un certain nombre d'examens paracliniques confortent le clinicien dans son diagnostic :

- l'examen électromyographique (EMG) permet d'affirmer le caractère neurogène de l'atteinte,
- l'étude des vitesses de conduction oriente dans le sens d'une neuropathie axonale ou d'une neuropathie avec participation schwannienne prédominante,
- l'examen du liquide céphalorachidien peut révéler une élévation du taux des protéines totales, un fractionnement oligoclonal des IgG ou l'existence de cellules anormales,
- enfin, dans certains cas, une biopsie du nerf périphérique est utile.
- Il va de soi que des examens biologiques et généraux doivent s'effectuer car les polyneuropathies ressortissent à quantité d'étiologies.

## C. ETIOLOGIE

### 1) Les neuropathies carenciales

L'alcoolisme est certainement une des causes fréquentes de polyneuropathie. Des facteurs d'ordre nutritionnel (régime pauvre en protéines et en principes vitaminiques) jouent très probablement un rôle dans leur apparition. Elles sont à rapprocher des neuropathies observées dans le béribéri et certains auteurs sont convaincus que ce n'est pas l'alcool comme tel qui joue un rôle, mais le manque d'apport et le manque de résorption gastro-intestinal de vitamines du groupe B. L'atteinte axonale prédomine. Paresthésies et douleurs dans les extrémités sont les plaintes essentielles au début de l'affection.

La tableau complet réalise une neuropathie sensitivomotrice. L'association de l'atteinte périphérique avec d'autres manifestations de l'alcoolisme est fréquente: réduction des capacités intellectuelles, crises d'épilepsie, troubles mnésiques pouvant aller jusqu'à un véritable syndrome de Korsakoff.

Le traitement comporte essentiellement, outre un apport nutritionnel satisfaisant, une abstention d'alcool et l'administration de complexes vitaminiques.

## 2) Les neuropathies diabétiques

On peut estimer qu'environ 15 % des patients atteints de diabète présentent à un moment ou l'autre de leur évolution des signes cliniques de neuropathie. 50 % cependant peuvent montrer des signes infracliniques se traduisant par des ralentissements des vitesses de conduction nerveuse. Les neuropathies sont exceptionnelles avant l'âge de 30 ans. Elles s'observent principalement après l'âge de 50 ans. Il n'y a pas de relation franche entre la gravité du trouble métabolique ou son ancienneté et la fréquence d'apparition des signes de neuropathie.

Plusieurs types cliniques ont été décrits qui ne ressortissent pas tous au même mécanisme physiopathologique.

Le type le plus fréquent est représenté par la polyneuropathie sensitive ou sensitivomotrice d'évolution lentement progressive, symétrique, distale, affectant principalement les membres inférieurs.

L'atteinte sensorielle se traduit par des douleurs siégeant aux pieds et à la partie distale des jambes, douleurs parfois très intenses, continues, avec des recrudescences nocturnes de type causalgique pénibles à supporter. L'hypoesthésie tactile n'épouse aucune topographie radiculaire ou tronculaire.

Une diminution de la pallesthésie et l'aréflexie achilléenne sont de règle. Des ulcérations neurotrophiques et des arthropathies touchant les articulations métatarsophalangiennes et médiotarsiennes sont plus rares. Dans ces cas, la sensibilité thermodouloureuse est particulièrement altérée.

La physiopathologie des troubles est sujette à controverse. Des facteurs de nature métabolique affectant tant la cellule de Schwann que l'axone semblent jouer un rôle prépondérant bien que certains arguments plaident en faveur de lésions ischémiques résultant d'une atteinte de la microcirculation des nerfs périphériques.

L'exploration électrophysiologique montre des signes d'atteinte mixte axonale et schwannienne.

D'autres complications nerveuses s'observent dans le diabète :

- des mononeuropathies isolées (nerf facial - nerfs oculomoteurs, plus spécifiquement le III - nerf crural). Dans ces cas, une atteinte des vasa nervorum comme on l'observe de manière très classique dans la panartérite noueuse a pu être démontrée ;
- l'amyotrophie diabétique est caractérisée par un déficit moteur atteignant les muscles proximaux des membres inférieurs. Souvent asymétrique, le trouble détermine très rapidement une amyotrophie. Le malade accuse des douleurs localisées dans la région lombosacrée, dans les hanches, douleurs irradiant vers les cuisses et les genoux. La sensibilité objective est généralement bien conservée. Une aréflexie ostéotendineuse, en particulier des réflexes rotuliens est de règle. Quoique le déficit soit purement moteur, l'amyotrophie diabétique semble bien être la conséquence d'une atteinte ischémique du plexus lombaire ou des racines qui le constituent ;
- l'atteinte du système autonome est fréquente dans le diabète. Elle se traduit par des troubles sphinctériens, par de l'impuissance et par de l'hypotension orthostatique.

Dans beaucoup de formes de neuropathie diabétique, l'examen du liquide céphalorachidien révèle une élévation de la protéinorachie de 50 à 200 mg/100ml. Il semble que cette modification de la protéinorachie soit liée à l'atteinte des racines nerveuses dans leur portion intrathécale et des ganglions spinaux.

Si l'alcoolisme et le diabète représentent les deux causes les plus fréquentes de polyneuropathies, d'autres conditions endogènes ou exogènes peuvent également provoquer l'atteinte du système nerveux périphérique. La plupart d'entre elles (à l'exception des polyradiculonévrites inflammatoires de type Guillain-Barré) sont de type axonal.

## 3) Les neuropathies urémiques

Elles sont sensitivomotrices et évoluent généralement sur un mode subaigu pouvant régresser lentement après hémodialyse. Dans quelques cas exceptionnels, elles apparaissent au moment où est entrepris le traitement.

#### 4) Les neuropathies de la porphyrinurie aiguë intermittente

L'affection est autosomale récessive et ne comporte aucune sensibilité solaire particulière. L'atteinte nerveuse périphérique est en général rapide, s'installant en quelques heures ou en un petit nombre de jours. Les troubles sont essentiellement moteurs. Les paresthésies et les déficit objectifs de la sensibilité sont rares. L'atteinte de la musculature respiratoire et des paires crâniennes est fréquente.

Une des caractéristiques de l'affection et un des éléments importants du diagnostic consistent en l'existence de troubles neuropsychiatriques et de douleurs abdominales régulièrement rapportées dans l'anamnèse de ces patients, douleurs ayant très souvent entraîné des explorations chirurgicales négatives. En phase aiguë, les urines des malades contiennent des quantités excessives d'uroporphyrine de type III leur donnant un aspect rouge-brun.

Ces urines contiennent également du porphobilinogène et de l'acide delta-aminolévulinique.

Une atteinte du système nerveux central et périphérique peut également s'observer dans la porphyrinuria variegata, caractérisée par une sensibilité cutanée à la lumière.

Ces formes dites hépatiques des porphyrinuries doivent être distinguées des formes érythropoïétiques beaucoup plus rares dans lesquelles le système nerveux n'est jamais affecté.

Les polyneuropathies porphyrinuriques peuvent être confondues avec un syndrome de Guillain-Barré mais dans cette dernière éventualité, le liquide céphalorachidien montre de façon régulière une élévation du taux des protéines totales et les vitesses de conduction nerveuses sont ralenties.

Certains médicaments comme les barbituriques et les sulfamidés peuvent précipiter les crises de porphyrinurie aiguë intermittente. Ils doivent être proscrits chez ces patients. La survenue de manifestations épileptiques n'est pas sans poser quelques problèmes thérapeutiques. Aucun des antiépileptiques utilisables, même en dehors des barbituriques, n'offre des garanties suffisantes. La chlorpromazine (Largactil<sup>®</sup>) est une des rares substances sécurisantes. Elle calme les douleurs et atténue les manifestations psychosensorielles.

#### 5) Les neuropathies de l'amylose primitive

L'amylose se définit par le dépôt extracellulaire d'une substance amorphe (amyloïde) de nature protéique, à structure bêta plissée, biréfringente en lumière polarisée après coloration au Rouge Congo.

Il existe plusieurs types de protéines amyloïdes.

Dans les formes sporadiques de la neuropathie amyloïde (amylose AL : A pour amyloïde, L pour chaînes légères), la protéine anormale dérive des chaînes légères des immunoglobulines.

L'affection est par contre familiale autosomale dominante dans certains groupes ethniques (amylose portugaise, japonaise, suédoise, suisse allemande). Elle prédomine alors chez les hommes et elle est d'apparition tardive (après 60 ans); l'analyse de la protéine amyloïde montre qu'elle est constituée de différents mutants de la transthyrétine (anciennement appelée préalbumine).

Les amyloses secondaires à des maladies inflammatoires chroniques n'ont aucune incidence sur le système nerveux et ne provoquent donc pas de neuropathies.

Le tableau clinique de l'amylose primitive sporadique ou familiale est celui d'une neuropathie à prédominance sensitive avec participation importante du système autonome. L'atteinte des modes de sensibilité thermique et douloureux est à l'avant-plan de la symptomatologie dans les premiers temps de la maladie. Cette "dissociation thermodouloureuse" est parfois à ce point marquée qu'elle a fait évoqué l'existence de syringomyélie lombaire.

L'épaississement des gaines neurales qu'entraînent les dépôts amyloïdes peut provoquer les

acroparesthésies caractéristiques du syndrome du canal carpien.

La biopsie nerveuse révèle, outre les infiltrats amyloïdes dans le tissu endo- et péri-neural, une dégénérescence axonale qui prédomine sur les fibres pauvrement myélinisées et sur les fibres amyéliniques.

L'atteinte simultanée du muscle cardiaque et de la fonction rénale constitue le facteur déterminant de mortalité.

#### 6) Les neuropathies dysglobulinémiques (paraprotéïnémiques)

Au sens habituel du terme, une paraprotéine se définit par la présence dans le sang circulant d'une immunoglobuline homogène, de mobilité électrophorétique restreinte, sécrétée par un clone de cellules lymphoplasmocytaires. Le terme de gammopathie monoclonale est régulièrement utilisé pour qualifier cette dyscrasie sanguine subdivisée en formes bénignes ou malignes en fonction du taux plasmatique de la protéine anormale (< ou > à 3 g/L) et du degré d'infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse (< ou > à 10 %).

Les gammopathies monoclonales "bénignes" ou mieux, "de signification indéterminée" s'observent avec une fréquence de l'ordre de 1 % dans la population générale, leur fréquence augmente avec l'âge pour atteindre environ 5 % au delà de 80 ans. Elles sont de la classe IgG dans les 3/4 des cas. Les gammopathies monoclonales malignes témoignent de l'existence d'un myélome multiple (maladie de Kahler), d'un myélome ostéocondensant, d'un plasmocytome solitaire ou d'une maladie de Waldenström.

Les neuropathies dysglobulinémiques sont associées à la présence d'une paraprotéine IgM dans 75 % des observations, le plus souvent dite "bénigne". Par sa présentation clinique assez stéréotypée, la neuropathie associée à une paraprotéine IgM semble constituer une entité nosologique. Les troubles sensitifs sont à l'avant-plan, distaux et prédominant nettement sur les modes profonds. Le déficit moteur est plus tardif, intéressant surtout les loges antéro-externes des jambes. L'évolution est souvent extrêmement lente, s'étalant sur plusieurs années.

Dans plus de la moitié des cas, la paraprotéine IgM possède une activité anticorps dirigée contre une glycoprotéine, appelée "myelin-associated-glycoprotein" (MAG), composant mineur de la myéline périphérique mais qui pourrait jouer un rôle dans la cohésion des lamelles de myéline.

Les neuropathies survenant au cours de la maladie de Waldenström sont plus hétérogènes bien que l'activité anti-MAG se retrouve dans un certain pourcentage de cas.

Les neuropathies associées aux paraprotéines IgG et IgA bénignes ou malignes posent des problèmes de relation causale nettement plus hypothétique d'autant plus que ces dysglobulinémies impliquent parfois une amyloïdose primitive compliquant l'étiopathogénie de l'atteinte nerveuse. Ces neuropathies n'ont pas de caractère sémiologique spécifique, elles sont sensitivomotrices, de type mixte, myéline-axonale, comme en témoigne l'électrophysiologique.

Le myélome ostéocondensant mérite cependant une mention spéciale, associant à la polyneuropathie des manifestations systémiques comme l'œdème des membres, l'hyperpigmentation cutanée, l'hypertrichose, des troubles endocriniens et une organomégalie justifiant l'acronyme POEMS (polyneuropathy - organomegaly - endocrinopathy - monoclonal protein - skin changes). La paraprotéine est de type IgG1 ou IgA1.

#### 7) Les neuropathies paranéoplasiques

Le terme de syndrome neurologique paranéoplasique se réfère à des troubles du système nerveux central et/ou périphérique associés à un cancer identifié ou occulte, ne résultant pas d'un envahissement par le tissu tumoral et n'étant pas la conséquence de son traitement.

Si un grand nombre de symptômes observés au décours d'une affection néoplasique sont aspécifiques et donnent le change pour des maladies variées du système nerveux, d'autres sont à ce point caractéristiques qu'ils évoquent immédiatement l'éventualité d'un cancer sous-jacent.

Un des plus remarquables progrès dans la compréhension de ces "effets à distance" a été la mise en évidence d'auto-anticorps dirigés à la fois contre les structures neuronales et contre les cellules tumorales (antigènes onconeuraux).

Le syndrome de Lambert-Eaton, la dégénérescence cérébelleuse subaiguë, l'opsoclonus-myoclonus, l'encéphalite limbique, la neuropathie sensitive subaiguë font partie de cette catégorie de syndromes régulièrement associés à un cancer et à des auto-anticorps.

Les encéphalites du tronc cérébral, les myélites, toutes les variétés de neuropathies sensitivomotrices, les mononévrites multiples et les polyradiculonévrites sont occasionnellement de nature paranéoplasique.

Seule la neuropathie sensitive subaiguë de Denny-Brown fait l'objet d'une description dans ce chapitre consacré aux polyneuropathies. Elle comporte des paresthésies douloureuses distales, ascendantes en quelques semaines, associées à une ataxie proprioceptive intense.

Les réflexes ostéotendineux sont abolis mais la fonction motrice reste intacte et l'EMG ne montre aucune signe de dénervation. L'examen histopathologique des ganglions spinaux révèle une déplétion neuronale massive et celui de la moelle, une dégénérescence secondaire des cordons postérieurs. Des signes d'encéphalomyélite complètent l'atteinte périphérique dans la moitié des cas.

Des anticorps reconnaissant des nucléoprotéines des neurones et appelés anti-HU (initiales du premier malade chez qui ils ont été mis en évidence) ont été identifiés dans le sérum et dans le LCR de ces patients. Ces anticorps de classe IgG sont dirigés contre une protéine de 37 Kd présente dans tous les noyaux neuronaux et tous les cancers bronchiques à petites cellules.

L'atteinte nerveuse constitue le trouble initial dans 80 % des cas. Elle contraint le clinicien à une exploration systématique qui lui fait découvrir ce type de cancer bronchique. A quelques exceptions près, le traitement du cancer n'infléchit pas la progression de la neuropathie et de l'encéphalomyélite qui lui est souvent associée.

Par sa fréquence basse (1 % des cancéreux), le diagnostic de neuropathie paranéoplasique, toutes variétés confondues, reste un diagnostic d'exclusion. Des infiltrats diffus, méningoradiculaires de nature leucémique ou carcinomateuse peuvent mimer à s'y méprendre des neuropathies paranéoplasiques. L'examen du LCR apporte une contribution décisive dans ce diagnostic différentiel mais il doit être parfois répété car la desquamation des cellules néoplasiques n'est pas toujours évidente.

#### 8) Les neuropathies des connectivites

C'est essentiellement dans le cadre de la panartérite noueuse qu'on observe des atteintes du système nerveux périphérique. Celles-ci se présentent le plus souvent sous forme de mononévrite multiple dont la nature ischémique est bien documentée (atteinte des vasa nervorum). La succession des lésions élémentaires peut aboutir à une atteinte symétrique des extrémités et dès lors, mimer une polynévrite.

Le diagnostic se base sur l'existence de douleurs abdominales, d'hématurie, de fièvre, d'éosinophilie, d'hypertension, d'un syndrome biologique inflammatoire. La preuve ne peut être donnée que par la mise en évidence de lésions caractéristiques ce qui nécessite souvent le prélèvement de plusieurs fragments musculaires, les lésions de panartérite noueuse étant par définition disséminées sur les trajets artériels.

La maladie de Wegener a un tableau entièrement superposable à celui de la panartérite noueuse avec une prédilection toute spéciale pour les paires crâniennes.

Au cours de la polyarthrite chronique évolutive, du lupus érythémateux, de la sclérodermie et de la sarcoïdose, on peut également observer des atteintes nerveuses périphériques, mais elles sont beaucoup plus rares que dans la panartérite noueuse.

#### 9) Les neuropathies toxiques

Les intoxications par arsenic, plomb, thallium, mercure, certains solvants industriels (n-hexane, E-methyl-n-butyl-kétone) et acrylamide peuvent provoquer des neuropathies sensitivomotrices. Dans l'intoxication saturnine, l'atteinte motrice est prédominante et le trouble peut se limiter aux membres supérieurs.

Ces intoxications sont le plus souvent professionnelles et les contrôles médicaux effectués dans ce cadre ont rendu ce type de polynévrite extrêmement rare.

Les neuropathies médicamenteuses sont par contre beaucoup plus fréquentes : l'isoniazide, la nitrofurantoïne, le disulfiram, la vincristine, les dérivés de l'iodoquinoléine, le maléate de perhexiline, le métronidazol sont les causes les plus fréquentes de neuropathies sensitivomotrices.

#### 10) Les neuropathies et polyneuropathies inflammatoires

Ø Les polyradiculonévrites aiguës ou syndrome de Guillain Barré

Elles affectent tant l'enfant que l'adulte.

La première description mais incomplète de l'affection semble être celle de Landry qui rapporte l'observation de sujets présentant une paralysie ascendante aiguë avec des troubles respiratoires entraînant la mort. Ultérieurement, Guillain, Barré et Strohl décrivent un syndrome similaire et mettent en évidence l'existence d'une dissociation protéinocytologique dans le LCR (augmentation du taux de protéines sans augmentation du nombre de cellules).

Dans les semaines qui précèdent l'apparition des troubles, on relève dans approximativement deux tiers des cas, des commémoratifs d'infection des voies aériennes supérieures ou des troubles intestinaux (fréquence des diarrhées dues à *Campylobacter jejuni*). Le syndrome de Guillain-Barré peut également constituer une des expressions initiales de l'infection par HIV.

- L'atteinte motrice est aussi bien proximale que distale. C'est pourquoi le terme de polyradiculonévrite est préférentiellement utilisé.
- Les nerfs crâniens, et en particulier le nerf facial, sont très souvent affectés.
- Le trouble moteur peut progresser jusqu'à une atteinte totale de la musculature respiratoire .
- Les malades accusent souvent des paresthésies parfois très douloureuses, plus rarement une hyposensibilité. Les troubles sensitifs sont donc nettement à l'arrière-plan des troubles moteurs.
- L'hypotonie et l'aréflexie tendineuse sont la règle.

La pression des troncs nerveux et leur élévation au cours de la manœuvre de Lasègue sont douloureuses. L'atteinte sphinctérienne est peu fréquente et très transitoire. La perturbation des fonctions autonomiques est rare, mais peut être redoutable : poussée hypertensive, tachy- ou bradycardie, ce qui peut nécessiter une surveillance en soins intensifs.

En règle générale, le déficit moteur est maximal vers le 10<sup>e</sup> ou le 14<sup>e</sup> jour pour se stabiliser et régresser ensuite. Il existe des formes hyperaiguës qui s'installent en 24 heures.

On parlera de formes chroniques si la symptomatologie continue à évoluer au-delà de 4 à 8 semaines (voir ci-dessous).

Dans la forme aiguë classique, la plus généralement observée, la régression des troubles est quasi totale dans 90 % des observations.

Certaines formes sont extrêmement bénignes et se traduisent par des troubles parétiques légers. L'atteinte peut prédominer sur les nerfs oculomoteurs provoquant une ophtalmoplégie complète souvent accompagnée d'ataxie, l'aréflexie tendineuse constituant le seul déficit périphérique. Cette forme particulière est souvent appelée syndrome de Miller Fisher , et elle est associée à la présence d'anticorps anti-glycolipides GQ1b dans 90 % des cas.

Dans le syndrome de Guillain-Barré, les vitesses de conduction nerveuse sont régulièrement effondrées mais comme pour la dissociation protéinocytologique du LCR, il faut parfois attendre le 10<sup>e</sup> ou le 15<sup>e</sup> jour pour constater ces anomalies. Sur le plan histopathologique, le syndrome est caractérisé par une infiltration lymphocytaire des racines nerveuses et par des lésions de démyélinisation. Il s'agit bien d'une schwannopathie mais l'atteinte de la cellule de Schwann ne laisse pas intact l'axone qui peut également être altéré. Il semble bien que sa pathogénie soit

immunitaire et il a été possible de reproduire l'affection chez des animaux en leur inoculant du sérum prélevé chez des patients présentant le syndrome de Guillain-Barré.

Comme il s'agit d'une maladie généralement bénigne et résolutive, la surveillance médicale, l'assistance respiratoire et le nursing ainsi que la physiothérapie et la kinésithérapie constituent l'essentiel de la thérapeutique. Un traitement par plasmaphérèse est d'emblée instauré dès la perte de la marche autonome et en particulier, dès l'apparition du moindre trouble respiratoire.

L'administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse (0,4 g/kg/jour durant 5 jours) est au moins aussi efficace que le traitement par plasmaphérèse, et est plus confortable et aisé pour le patient. Ces deux types de traitement accélèrent le processus de récupération.

#### Ø Les polyradiculonévrites chroniques inflammatoires démyélinisantes (CIDP)

Ces polyradiculonévrites sont considérées comme une forme chronique de syndrome de Guillain-Barré, leur début étant plus lent et insidieux, avec aggravation progressive des déficits au-delà de 8 semaines d'évolution. En effet, de manière un peu arbitraire, on considère que dans la forme aiguë du syndrome de Guillain-Barré, le plateau des déficits est atteint avant 4 semaines, et on distingue en outre une forme subaiguë où le plateau est atteint entre 4 et 8 semaines.

La forme chronique ne touche pratiquement jamais les paires crâniennes. Les patients présentent une faiblesse musculaire progressive à la fois des muscles distaux et proximaux des quatre membres. Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou abolis. Les symptômes sensitifs sont variables, parfois importants, prédominant alors sur les voies proprioceptives et induisant une ataxie sensitive. Le LCR révèle une dissociation albuminocytologique et l'examen neurophysiologique révèle un ralentissement des vitesses de conduction, des blocs de conduction et des augmentations de latence distale.

Le traitement consiste en corticostéroïdes et/ou plasmaphérèses, ou immunoglobulines intraveineuses, ou immunosuppresseurs. Il améliore le plus grand nombre de patients mais la fréquence des rechutes est élevée.

Une variante des "CIDP" nouvellement reconnue est la neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction, qui peut mimer une forme débutante de sclérose latérale amyotrophique. Dans cette neuropathie, les symptômes sont uniquement moteurs et commencent généralement aux membres supérieurs. Des troncs nerveux touchés par le processus démyélinisant peuvent coexister avec des troncs nerveux voisins indemnes. L'amyotrophie est nette. Il n'y a jamais d'atteinte bulbaire. Le LCR est le plus souvent normal.

L'examen neurophysiologique révèle un processus démyélinisant, avec blocs de conduction qui sont parfois très proximaux et qu'il faut rechercher spécifiquement. Des anticorps IgM antigangliosides Gm1 sont présents dans près de 80 % des cas. Le traitement se fait essentiellement par immunoglobulines intraveineuses et/ou immunosuppresseurs.

#### Ø La lèpre nerveuse

Les neuropathies lépreuses sont dues à l'envahissement direct des nerfs périphériques par le mycobacterium leprae (bacille de Hanssen). Des taches cutanées ou des papules dépigmentées et insensibles constituent les symptômes initiaux d'atteinte des nerfs périphériques. L'infection et les granulomes qu'elles provoquent gagnent de proche en proche les troncs nerveux qui s'hypertrophient. Les zones d'anesthésie thermodouloureuse s'étendent avec une topographie multi-ou polynévritique entraînant des ulcérations cutanées torpides, des maux perforants, des arthropathies et des mutilations indolores. Par contiguïté lésionnelle, des nerfs moteurs peuvent également être affectés.

#### Ø La neuropathie sensitive disséminée de Wartenberg

Cette neuropathie purement sensitive est caractérisée par l'atteinte multiple, simultanée ou

consécutive de nerfs ou de filets nerveux cutanés. Elle se traduit par des dysesthésies parfois douloureuses, par une diminution objective de la sensibilité dans des territoires strictement délimités répartis sur toute la surface corporelle, face comprise.

La percussion de ces zones provoque souvent une sensation de décharge électrique (signe de Tinel). Une sensation identique peut être obtenue par l'extension brutale d'un membre affecté. Chaque atteinte évolue pour son propre compte. L'inflammation périnévrétique de nature indéterminée pourrait être responsable de l'affection qui est bénigne, mais la disparition des symptômes prend un temps très variable.

#### 11) Les neuropathies chroniques génétiquement déterminées

À côté de polyneuropathies acquises, il existe un groupe de neuropathies chroniques génétiquement déterminées à hérédité tantôt dominante, tantôt récessive, groupées sous les éponymes de maladie de Charcot-Marie-Tooth (la plus fréquente, touchant environ une personne sur 2500), de névrite hypertrophique de Déjérine-Sottas et d'acropathie ulcéromutilante.

L'atteinte du système nerveux périphérique est parfois associée à des symptômes médullaires, optiques et cérébelleux.

Se basant sur l'hérédité, la clinique et des études neurophysiologiques et neuropathologiques, Dyck a proposé une classification nettement plus proche de la réalité. Il subdivise les neuropathies héréditaires en neuropathies héréditaires sensitivomotrices (NHSM) de type I à VI et en neuropathies héréditaires sensitives (NHS). Par tradition, nous garderons cependant les dénominations classiques en indiquant les correspondances dans la classification de Dyck. Plus récemment, les acquisitions de la neurogénétique ont révélé le caractère hétérogène des phénotypes décrits et permis une meilleure classification.

##### Ø La maladie de Charcot-Marie-Tooth ou atrophie péronière de type I (NHSM I)

Elle est la plus fréquente et l'hérédité en est autosomique dominante. Le début de l'affection se situe généralement dans l'adolescence. Des formes infracliniques existent. L'affection détermine une amyotrophie très lentement progressive atteignant les extrémités distales des membres inférieurs puis les mains. L'atteinte motrice prédomine très nettement sur l'atteinte sensitive. Les réflexes achilléens disparaissent précocement. Les pieds sont généralement creux (en griffes) et les mains acquièrent une déformation de même type. Après plusieurs années d'évolution, les membres inférieurs présentent une morphologie particulière, "en patte de coq" ou encore en "bouteille de champagne renversée". L'affection s'étale sur toute une vie. Les difficultés de la marche s'accroissent au fil des décennies.

Le type I est caractérisé par une hypertrophie des troncs nerveux correspondant à une augmentation de volume du tissu collagène endo- et épineural et à la formation de bulbes d'oignons schwanniens. Les vitesses de conduction sont nettement ralenties comme dans toutes les schwannopathies.

La génétique moléculaire a permis de subdiviser ce type 1 en trois formes appelées CMT1a, CMT1b et CMT X (CMT pour Charcot-Marie-Tooth). Dans la forme 1a, la plus fréquente, il existe généralement une duplication, parfois une mutation, dans le gène 17p11.2 du chromosome 17, codant pour une protéine de la myéline périphérique appelée PMP-22. La sur-expression ou la mutation de ce gène conduit à la neuropathie démyélinisante. Dans la forme 1b, différentes mutations affectent le gène 1q21-q23 sur le chromosome 1, codant pour la protéine Po; celle-ci représente 50 % des protéines de la myéline périphérique. Dans la forme CMT X, la mutation est localisée sur le gène CX 32 du chromosome X codant pour la connexine 32. L'hérédité est alors liée à l'X.

##### Ø La maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2

Le type II ne se distingue du type I que par l'absence d'hypertrophie nerveuse et par l'absence de modification des vitesses de conduction. Son début est plus tardif et le handicap moins sévère que



dans le type I. Le type II est parfois dénommé forme neuronale de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Sur le plan génétique, on distingue trois formes (CMT 2a, 2b, 2c) dont les deux premières sont liées à des mutations sur les chromosomes 1 et 3. Les protéines codées par les gènes mutés sont inconnues.

Ø La névrite hypertrophique ou maladie de Déjérine-Sottas (NHSM III)  
L'hérédité est habituellement récessive. La maladie apparaît dès l'enfance. Douleurs et paresthésies dans les pieds sont les symptômes initiaux. Les déficits sensitifs distaux sont évidents alors qu'ils sont discrets dans les deux formes précédentes. Les troubles moteurs évoluent parallèlement. Des déformations des pieds apparaissent ainsi qu'une cyphoscoliose. Le handicap est sévère dès l'âge de 30 ou 40 ans. L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente (anomalies pupillaires et signe d'Argyll-Robertson). Certains malades se plaignent de douleurs fulgurantes. L'hypertrophie des troncs nerveux peut être considérable et les vitesses de conduction sont effondrées. Le LCR montre régulièrement une dissociation protéinocytologique, modification qui n'est pas observée dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth. Les études génétiques ont montré qu'il s'agissait de mutations aux conséquences sévères des gènes de la PMP-22 ou de la Po, sur les chromosomes 17 et 1, respectivement.

Proche de ces affections, il faut citer la maladie de Refsum ou heredopathia atactica polyneuritiformis (type IV dans la classification de Dyck) due à une surcharge en acide phytanique. Elle se présente cliniquement de façon fort semblable à celle des névrites hypertrophiques.

Une surdité par atteinte auditive et une rétinite pigmentaire en complètent le tableau. Le diagnostic est confirmé par la présence de taux élevés d'acide phytanique dans le sérum.

Les types V, VI et VII associent à l'atteinte périphérique des signes de paraparésie spasmodique (type V), d'atrophie optique (type VI), et de rétinite pigmentaire (type VII).

Certains troubles métaboliques liés à l'absence de bêtalipoprotéine (maladie de Bassen-Kornzweig), de déficience en alphalipoprotéine (maladie de Tangier), de surcharge en glycolipides (maladie de Fabry) ou en sulfatides (leucodystrophie métachromatique) peuvent également provoquer des signes de neuropathie sensitivomotrice chronique héréditaire.

Ø Les acropathies ulcéromutilantes (neuropathie héréditaire sensitive ou NHS dans la classification de Dyck).

L'acropathie ulcéromutilante parfois appelée maladie de Thévenard-Dennny-Brown est transmise sur un mode autosomal dominant.

La lésion initiale porte sur les cellules des ganglions spinaux, elle détermine des troubles portant sur tous les modes sensitifs et en particulier thermodouloureux avec comme conséquence l'apparition de troubles trophiques (mal perforant plantaire et arthropathies). L'indifférence congénitale à la douleur, la dysautonomie familiale (syndrome de Riley-Day) sont des affections proches et exceptionnelles.

### *III. LES LÉSIONS DES RACINES, DES PLEXUS, ET DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES*

L'atteinte isolée d'un nerf périphérique, d'une racine ou d'un plexus résulte, à quelques exceptions près, de causes mécaniques, soit brutales (traumatiques), soit progressives (compression), plus exceptionnellement de cause inflammatoire (plexite - panartérite noueuse).

La compression même transitoire d'un nerf entraîne rapidement des désordres fonctionnels et en particulier, des paresthésies qui sont entièrement réversibles si la compression est de brève durée. Si elle se prolonge, la réversibilité des troubles est moins assurée. L'étirement, l'ischémie majeure du nerf, sa section non corrigée chirurgicalement peuvent provoquer des lésions définitives.

## A. PATHOLOGIE RADICULAIRE

La symptomatologie radiculaire est surtout sensitive et régulièrement douloureuse. En effet, la plupart des muscles dépendent de plusieurs racines pour leur innervation. La douleur a un trajet défini, elle peut être exacerbée par toutes les manoeuvres qui étirent ou accentuent la compression de la racine (toux - mobilisation du rachis). L'abolition de certains réflexes ostéotendineux complète la symptomatologie nerveuse.

### 1) Les névralgies cervicobrachiales

Les conflits radiculodiscaux ou les tumeurs envahissant les trous de conjugaison (neurinomes) se manifestent par des névralgies cervicobrachiales :

- C5 : du moignon de l'épaule pouvant s'accompagner d'un déficit du deltoïde
- C6 : localisée à la face antérieure du bras, irradiant au bord externe de l'avant-bras et au pouce, entraînant parfois un déficit moteur du long supinateur, du biceps, du brachial antérieur et une abolition ou diminution possible du réflexe bicipital et stylo-radial
- C7 : occupant la face postérieure du bras et de l'avant-bras qu'elle parcourt jusqu'aux trois doigts moyens, s'accompagnant d'un déficit de l'extenseur commun des doigts, parfois du triceps et d'un affaiblissement du réflexe tricipital
- C8 : située à la face interne du bras et de l'avant-bras, irradiant dans l'auriculaire et comportant un déficit moteur éventuel des fléchisseurs des doigts et des muscles de la main ainsi qu'une abolition possible du réflexe cubitopronateur.

Que le conflit radiculodiscal soit aigu (hernie discale) ou chronique (arthrose), la topographie qui vient d'être décrite s'accompagne régulièrement d'un enraidissement de la nuque, bloquée par la douleur. Pour les motifs signalés plus haut, une atteinte monoradiculaire provoque rarement de l'amyotrophie.

En dehors d'une modification des réflexes ou d'une topographie douloureuse clairement définie, il n'est pas toujours aisé de distinguer les cervicobrachialgies de douleurs dont l'origine se situe au niveau de l'articulation scapulo-humérale (généralement arthrite scapulo-humérale).

La limitation de certains mouvements passifs et actifs, en particulier, la rotation interne et l'abduction du bras sont des signes de désordre articulaire qui ne s'accompagnent jamais de modifications des réflexes ostéotendineux, de troubles sensitifs objectifs, même si dans certains cas, la douleur parcourt le bras et la main.

Les atteintes radiculaires cervicales nécessitent souvent une exploration par résonance magnétique (IRM) pour en préciser l'étiologie.

La mise en évidence d'une hernie discale cervicale n'implique pas nécessairement une intervention chirurgicale, l'immobilisation du rachis par le port de minerve ou de collier a souvent raison de ce type de douleur. En cas de douleurs rebelles, une infiltration péri-durale cervicale peut être très efficace.

### 2) Les névralgies intercostales

En dehors des atteintes radiculaires du zona et dans certaines méningoradiculites à Borrélia, les névralgies intercostales sont mal définies. Elles ne constituent très souvent qu'un diagnostic d'exclusion après avoir éliminé une pathologie cardiaque ou pulmonaire.

### 3) La névralgie sciatique

La névralgie sciatique commune résulte d'un conflit entre l'une des racines du sciatique (L5 ou S1, plus rarement L4) et le disque correspondant.

La dégénérescence des ligaments longitudinaux postérieurs et de l'anneau fibreux discal qui apparaît chez l'adulte au début de la sénescence est souvent asymptomatique mais elle peut être source de lombalgies récurrentes. Un faux mouvement, parfois un banal éternuement entraînent une protrusion du nucleus pulposus au travers des surtout ligamenteux dégénérés et provoquent la

compression d'une racine nerveuse. Certaines hernies discales se réduisent spontanément, d'autres déterminent une irritation radiculaire chronique.

Au stade aigu, la compression radiculaire se traduit par une rigidité et par une déformation rachidienne, par une irradiation douloureuse qui suit le trajet topographique sensitif de la racine impliquée : fesse, face postérieure de la cuisse, jambe et pied. La douleur est exacerbée par toute augmentation de la pression intrarachidienne (toux, défécation). La position adoptée par le sujet pour en calmer l'acuité est très variable : chien de fusil, décubitus ou au contraire, station debout. L'élongation du nerf par certaines manœuvres (manœuvre de Lasègue) exacerbe la douleur.

Dans la sciatique de type L5, la névralgie est ressentie dans la région postéro-externe de la cuisse, à la face externe de la jambe, au dos du pied et au gros orteil. Des paresthésies et une hyposensibilité de ce territoire sont parfois associées au symptôme douloureux. Si la compression radiculaire est majeure, un déficit moteur entreprenant l'extenseur commun des orteils, l'extenseur propre du gros orteil et les péroniers latéraux mais respectant généralement le jambier antérieur (L4) complète le tableau clinique.

Dans la sciatique de type S1, la douleur se localise à la face postérieure de la cuisse, au mollet, dans le talon et la plante du pied. Le trouble sensitif porte sur le bord externe du pied. Le déficit moteur est plus rare, il entreprend essentiellement le triceps sural. Le réflexe achilléen peut être aboli. Les névralgies de type L4 sont moins fréquentes. L'irradiation douloureuse se fait à la face antérieure de la cuisse et au bord interne de la jambe.

Le déficit moteur possible porte sur le jambier antérieur et sur le quadriceps. Le réflexe rotulien est généralement affaibli.

Si l'anamnèse et l'examen clinique permettent régulièrement de préciser la racine impliquée dans la symptomatologie du malade, ces données n'autorisent cependant pas d'en déduire le niveau discal de la compression.

En effet, un prolapsus discal latéral localisé en L4-L5 peut comprimer préférentiellement la racine L5 sans toucher la racine L4; faisant encore davantage saillie, il peut également comprimer la racine sous-jacente S1, ce qui explique la complexité de certaines observations qui associent des signes ressortissant à la fois à une atteinte L5 et S1.

Exceptionnellement, une hernie discale ou un quelconque processus compressif (neurinome) peut se situer au niveau des disques L2-L3, L3-L4 et déterminer une symptomatologie de type radiculaire L5-S1 par compression sélective de l'une ou l'autre racine. C'est pourquoi l'exploration myélographique réalisée dans le cadre d'une pathologie sciatique ne se limite pas aux deux derniers segments discaux L4-L5, L5-S1; le produit de contraste doit être "basculé" jusqu'à la charnière dorsolombaire (renflement lombaire) afin d'éviter des résultats faussement normaux ou négatifs. Actuellement cependant, la RMN du rachis dorsolombaire permet de visualiser facilement l'ensemble de la région.

Par ailleurs, une hernie discale médiane peut comprimer un ensemble de racines localisées dans le fourreau dural entraînant une symptomatologie douloureuse et déficitaire bilatérale associée à d'éventuels troubles sphinctériens (syndrome de la queue de cheval).

Dans la sciatique classique par hernie discale, les moyens thérapeutiques à mettre en œuvre sont conditionnés par la durée, le caractère récidivant des symptômes, l'importance du handicap moteur, l'intensité de la douleur.

La règle générale cependant - à l'exception des sciatiques paralysantes et des hernies expulsées comprimant les racines de la queue de cheval, où l'intervention chirurgicale s'impose plus rapidement - est de temporiser et d'utiliser tous les moyens médicaux à la disposition.

À côté de cette symptomatologie sciatique classique due à l'existence d'une hernie discale, le praticien est confronté régulièrement à un nombre considérable de lombalgies chroniques n'ayant aucune tendance à l'irradiation douloureuse dans les membres inférieurs. Il est possible que certaines d'entre elles soient liées à l'existence de hernie discale limitée aux surtout ligamentaires intervertébraux sans compression des racines nerveuses.

L'exploration radiologique du segment rachidien impliqué permet également de mettre en évidence des spondyloses, des spondylolisthésis, des anomalies transitionnelles, des spina bifida occulta ou simplement des lésions d'arthrose plus ou moins marquées. D'une façon générale, il faut se garder d'interventions chirurgicales dont l'indication est mal précisée, ce type d'agression ayant le plus souvent comme résultant l'aggravation du syndrome douloureux décrit.

#### 4) Le syndrome du canal lombaire étroit

La pathologie des racines lombosacrées n'est pas toujours la résultante d'une compression aiguë par hernie discale latérale ou médiane. Dans certains cas, elle est la conséquence de l'association de deux processus : une étroitesse congénitale du canal rachidien et un processus arthrosique lié à la sénescence.

C'est généralement à la hauteur des disques L3-L4 et L4-L5 que la sténose est la plus serrée tant dans le plan antéropostérieur par les barres arthrosiques qui réduisent le calibre du canal à moins d'1 cm que dans le plan transversal par l'épaisseur anormale des lames vertébrales.

Ce conflit neurorachidien offre quelques similitudes avec la myélopathie cervicarthrosique, conséquence également d'une étroitesse congénitale du canal cervical aggravée par l'arthrose.

Il existe cependant une différence fondamentale entre les deux situations, à savoir que dans la seconde, c'est la moelle épinière qui est comprimée avec pour conséquence une symptomatologie motrice pyramidale associée à des troubles sensitifs.

Dans le syndrome du canal lombaire étroit et d'une manière générale, dans tout processus lésionnel situé en dessous du corps vertébral de L1, les symptômes ne peuvent résulter que d'une atteinte motrice périphérique.

Le syndrome du canal lombaire étroit peut se présenter sous la forme de claudication intermittente ou à un stade plus avancé, sous l'aspect d'un déficit sensitivo-moteur mimant une neuropathie chronique, voire une atteinte des motoneurons du renflement lombaire. Il peut également ne constituer qu'une simple image radiologique sans aucune expression clinique (les symptômes résultent en effet du rapport contenant/contenu). Dans ce cas, l'abstention chirurgicale s'impose. Les malades qui présentent une symptomatologie subjective et/ou objective du canal lombaire étroit décrivent dans leurs commémoratifs des lombalgies récidivantes; ils accusent parfois des difficultés de dérouillage rachidien matinal. Au repos, ils n'éprouvent aucun trouble. Après une station debout prolongée ou après une marche de longueur variable, apparaissent une lourdeur, une faiblesse des membres inférieurs, parfois un endormissement douloureux limité aux pieds ou remontant à la face postérieure des cuisses et entreprenant les régions fessières. Certains précisent qu'à ce moment, ils perçoivent mal la consistance du sol ce qui les oblige à contrôler visuellement la position des pieds. Bientôt, ils se voient contraints de s'arrêter, de s'asseoir et d'attendre la disparition des sensations anormales avant de repartir. A ce stade, l'examen clinique est généralement pauvre mais c'est à ce moment que le diagnostic doit être évoqué, confirmé et traité chirurgicalement par laminectomie décompressive avec un maximum de succès.

## B. PATHOLOGIE DES PLEXUS

### 1) Le plexus brachial

Le plexus brachial est particulièrement vulnérable aux traumatismes par hyperabduction du bras ou par abaissement violent de l'épaule mais il peut également être affecté par des processus inflammatoires, tumoraux, radiques, malformatifs.

Le plexus brachial est formé par les racines cervicales C5, C6, C7, C8 et par la première racine thoracique. Les deux premières racines s'unissent pour constituer le tronc supérieur, les deux dernières, C8, D1, le tronc inférieur. Au niveau de la première côte se constitue le chef postérieur du plexus brachial formé par la racine C7 et par des branches en provenance du tronc supérieur et du tronc inférieur.

Le chef postérieur devient le nerf radial après l'émergence du nerf circonflexe. Le tronc supérieur et le tronc inférieur fusionnent approximativement à la hauteur de la 2e et 3e côte pour donner naissance au nerf musculocutané, médian, cubital et aux nerfs cutanés brachiaux et antébrachiaux. D'autres branches nerveuses issues du plexus brachial sont décrites dans les atteintes des nerfs périphériques.

#### Ø Atteinte traumatique du plexus brachial

Une naissance difficile peut entraîner des lésions du plexus brachial mais les accidents de la route en constituent de loin la cause la plus fréquente. Fractures ou luxations de l'épaule y sont régulièrement associées.

L'atteinte du plexus résulte le plus souvent d'un étirement et d'un effilochage de ses racines constitutives allant jusqu'à une véritable désinsertion médullaire.

L'abaissement forcé de l'épaule provoque un syndrome radiculaire supérieur, type Duchenne-Erb entreprenant tant sur le plan sensitif que moteur les zones d'innervation C5-C6 ce qui entraîne une paralysie très invalidante des muscles deltoïdes, de l'ensemble des muscles périscapulaires, du biceps brachial, du long supinateur. L'hypoesthésie porte sur la région deltoïde et sur le bord externe du bras.

Les réflexes bicipital et stylo-radial sont généralement abolis. L'atteinte de la partie inférieure du plexus brachial par abduction forcée provoque un syndrome radiculaire inférieur de type Déjérine-Klumpke comportant une paralysie des muscles de la main, un trouble sensitif à la face interne de l'avant-bras et du bras ainsi qu'une abolition du réflexe cubitopronateur. Le syndrome radiculaire moyen de Remak est plus rare en pathologie traumatique. Il comporte un déficit d'extension du coude, du poignet et des doigts, une hypoesthésie de la région postérieure du bras et de l'avant-bras, du dos de la main et une abolition du réflexe tricipital.

Enfin, le plexus brachial peut être lésé dans sa globalité.

L'atteinte traumatique du plexus brachial se complique très fréquemment de causalgies dont la thérapeutique est extrêmement décevante.

#### Ø La névralgie amyotrophique de la ceinture scapulaire (syndrome de Parsonage et Turner - névrite brachiale)

Ce syndrome dont l'étiologie est mal définie peut survenir brutalement chez un individu en parfaite santé ou compliquer une infection, une injection de sérum ou de vaccin. Des facteurs traumatiques (port de charges excessives, sac à dos) et l'exposition à un froid humide jouent parfois un rôle déterminant.

L'affection se caractérise par l'apparition d'une douleur extrêmement vive localisée à l'épaule et à la nuque, douleur térébrante qui nécessite souvent l'usage d'opiacés. Dans les jours qui suivent, se manifestent une paralysie des muscles périscapulaires et une amyotrophie rapidement progressive. Les troubles sensitifs objectifs sont discrets. La symptomatologie est généralement unilatérale, mais elle peut atteindre successivement les deux épaules. La douleur s'atténue avant la régression des déficits moteurs, mais la restitution ad integrum est lente et parfois incomplète.

La névrite brachiale doit être distinguée des bursites et du syndrome de la coiffe des rotateurs ainsi que de la polymyalgie rhumatisante (artérite à cellules géantes) caractérisée par l'intensité du syndrome inflammatoire.

#### Ø Les infiltrations néoplasiques du plexus brachial

L'envahissement tumoral du dôme pleural ou les métastases d'un néo du sein sont les causes les plus fréquentes d'infiltrations néoplasiques du plexus brachial. La symptomatologie douloureuse est à l'avant-plan du déficit sensitivomoteur. Elle constitue un élément de diagnostic différentiel important avec les atteintes postradiques qui sont généralement indolores.

Dans cette dernière éventualité, les troubles peuvent survenir une à plusieurs années après

l'irradiation qui provoque une fibrose dense du tissu nerveux.

#### Ø Le syndrome du défilé costoscalénique

Il résulte d'un étirement ou d'une compression du plexus brachial au niveau du défilé réalisé par l'insertion des muscles scalènes sur la première côte. L'existence d'une côte cervicale ou d'un tractus fibreux joignant l'apophyse transverse de C7 à la première côte peut être un facteur déterminant. Les signes cliniques correspondent toujours à une atteinte du tronc inférieur du plexus brachial (C8-D1). Ils consistent en l'apparition de douleurs ou de paresthésies très souvent nocturnes, localisées dans les derniers doigts de la main et au bord interne de celle-ci. Une amyotrophie de la main peut s'installer ainsi que des troubles vasomoteurs de type Raynaud.

Certaines manoeuvres (Adson) apportent des éléments au diagnostic mais en définitive, ce sont les explorations radiologiques (artériographie) qui permettent de préciser la compression du plexus brachial et très souvent de l'artère sous-clavière. Une intervention chirurgicale visant à libérer le plexus brachial est parfois indiquée.

#### 2) Le plexus lombaire

Il est composé de la 12<sup>me</sup> racine thoracique et des 4 premières racines lombaires. Appliqué contre le psoas, il est peu vulnérable aux atteintes traumatiques.

Par contre, les abcès, les épanchements ou tumeurs localisés dans cette région peuvent comprimer le plexus et l'envahir pour déterminer un syndrome qui se marque essentiellement par des cruralgies et par un déficit moteur portant sur la flexion de la cuisse sur le bassin et sur l'extension de la jambe sur la cuisse. Les plexites lombaires sont beaucoup plus rares que les névralgies amyotrophiques de la ceinture scapulaire. Pour ce motif, elles constituent un diagnostic d'exclusion.

Le réflexe rotulien est régulièrement altéré. Le psoïtis (attitude en flexion irréductible de la cuisse sur le bassin) constitue également un des signes fréquents d'atteinte du plexus.

#### 3) Le plexus lombosacré

Il est composé des racines L5 et des 3 premières racines sacrées ainsi que d'un contingent important de la racine L4 se rassemblant au niveau du petit bassin pour constituer le tronc sciatique. Une atteinte globale détermine des signes correspondant à la fois à des lésions des racines L4, L5, S1 et S2.

Certaines fractures pelviennes peuvent provoquer une contusion du plexus lombosacré. Toutes les tumeurs du petit bassin (utérines, prostatiques, vésicales) sont susceptibles de l'envahir.

### C. PATHOLOGIE DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES

#### · Le nerf phrénique (C3-C4)

Son irritation peut provoquer des douleurs à la base du cou et entraîner du hoquet. Son interruption se traduit par une paralysie de l'hémi-diaphragme. Les principales causes d'atteinte du nerf phrénique sont les néoformations médiastinales.

#### · Le nerf scapulaire (C4-C5-C6)

Son atteinte détermine une faiblesse et une atrophie des muscles sus-épineux (abduction déficitaire) et du muscle sous-épineux (déficit de la rotation externe du bras).

#### · Le nerf du grand dentelé (C5-C6-C7)

La paralysie de ce muscle provoque un décollement d'une omoplate surtout marquée lorsque le sujet est invité, bras tendus, à appuyer contre résistance. L'atteinte du nerf grand dentelé s'observe avec une fréquence toute particulière dans la névralgie amyotrophique de Parsonage et Turner.

· Le nerf circonflexe (C5-C6)

Ce nerf dérive du chef postérieur du plexus brachial principalement de la racine C5 avec une certaine contribution de C6. Il innerve le muscle petit rond et le deltoïde. Il peut être lésé dans les dislocations de l'épaule et les fractures du col de l'humérus. La paralysie du muscle deltoïde entraîne une impossibilité d'élever le bras au-dessus de 15°.

· Le nerf musculocutané (C5-C6)

Ce nerf innerve le biceps et le brachial antérieur. Il est responsable de la sensibilité du bord externe de l'avant-bras. Les lésions isolées de ce nerf sont peu fréquentes. Elles résultent en général d'une fracture de l'humérus.

· Le nerf radial (C5-C6-C7-C8)

Le nerf radial est formé par les racines C6, C7 et C8 (principalement de la 7<sup>me</sup>). Il innerve le triceps, le long supinateur, les extenseurs des poignets et des doigts. Une section complète du nerf détermine une faiblesse d'extension du coude, dans une moindre mesure, de la flexion de l'avant-bras sur le bras (rôle du long supinateur), une paralysie de la supination de l'avant-bras, de l'extension du poignet et des doigts et de l'abduction du pouce.

Les troubles sensitifs que l'atteinte du nerf radial détermine se localisent à la face postérieure de l'avant-bras et à la partie radiale du dos de la main. Lorsque l'atteinte sensitive est discrète, le déficit se limite à la face postérieure du premier espace interosseux.

Le nerf peut être atteint dans la région axillaire (lésion classique dans l'utilisation des anciennes béquilles) mais c'est surtout au niveau de la gouttière de torsion de l'humérus qu'il est le plus vulnérable à la compression (paralysie du samedi soir - paralysie des amoureux).

L'atteinte du radial au niveau du tiers moyen du bras se distingue des paralysies hautes par la conservation de la force du triceps et du réflexe tricipital.

L'atteinte du nerf radial en dessous du coude respecte le long supinateur et le réflexe stylo-radial.

Le nerf radial est particulièrement sensible à l'intoxication saturnine.

· Le nerf médian (C6-C7-C8-D1)

La 6<sup>ème</sup> racine cervicale constitue l'apport le plus important. Le nerf médian innerve les muscles pronateurs de l'avant-bras, les longs fléchisseurs des doigts, abducteur et opposant du pouce. Son territoire d'innervation cutanée implique la face palmaire de la main, les trois premiers doigts et la moitié de l'annulaire. Une atteinte complète du nerf médian provoque une impossibilité de placer l'avant-bras en pronation et de fléchir la main dans une direction radiale. Elle détermine également une paralysie de la flexion de l'index et de la dernière phalange du pouce ainsi qu'une impossibilité d'abduction et d'opposition de ce doigt.

Le nerf peut être atteint au niveau axillaire par une dislocation de l'épaule mais le site habituel de compression est le poignet.

Le syndrome du canal carpien peut résulter de traumatismes occupationnels répétés, d'infiltrations du ligament transverse du carpe par des dépôts d'amyloïdes ou par un épaissement des tissus de soutien dans les cas d'arthrite rhumatoïde, d'acromégalie et d'hypothyroïdisme. Le plus souvent cependant, la compression du nerf au niveau du canal carpien semble résulter d'un œdème plus ou moins chronique, peut-être lié à des facteurs hormonaux. En effet, c'est chez la femme d'âge moyen qu'on observe le plus fréquemment le syndrome du canal carpien. Il se traduit par l'apparition d'acroparesthésies nocturnes, ressenties dans toute la main ou seulement dans le territoire du médian.

L'examen objectif permet parfois de déceler une hypoesthésie dans le territoire d'innervation cutanée du nerf. Dans d'autres cas, essentiellement après une évolution prolongée, c'est l'amyotrophie de la base de l'éminence thénar et le déficit moteur du court abducteur et de l'opposant du pouce qui frappent l'observateur. La douleur et la sensation de décharge électrique

dans les trois premiers doigts provoquée par la percussion du canal carpien constituent un bon signe de compression du nerf au même titre que la manœuvre de Phalen.

L'existence d'un bloc de conduction motrice ou sensitive révélée par l'exploration neurophysiologique constitue un argument important dans le diagnostic de syndrome du canal carpien. L'infiltration locale de corticoïdes peut apporter une sédation aux symptômes. Dans certains cas cependant, le recours à la neurolyse chirurgicale est indispensable.

· Le nerf cubital (C8-D1)

Le nerf cubital innerve le muscle cubital antérieur, la partie du muscle fléchisseur commun profond destiné aux 4e et 5e doigts, les interosseux, les 3e et 4e lombricaux, les muscles de l'éminence hypothénar, l'adducteur du pouce.

L'atteinte complète du nerf provoque une attitude particulière de la main dite "en griffe" qui se marque spécialement pour les 4e et 5e doigts, les 2e et 3e lombricaux innervés par le médian compensant en partie le déficit des interosseux.

La paralysie de l'adducteur du pouce se met en évidence par la manœuvre de Froment - le sujet corrigeant le déficit de l'atteinte pouce-index par une flexion du pouce.

L'amyotrophie de la plus grande partie des petits muscles de la main lui donne un aspect particulier de main plate dite "main de singe". L'innervation sensitive et cubitale est limitée au bord interne de la main, au dernier doigt et à la partie interne de la face palmaire du 4e.

Le nerf cubital peut être atteint sur tout son trajet. La gouttière épitrochléo-olécrânienne est cependant un endroit de prédilection pour la compression du nerf.

Une compression prolongée de la partie terminale du nerf cubital au niveau du canal de Guyon ou de la paume de la main provoque une atteinte motrice pure des petits muscles sans aucun trouble de sensibilité.

Le diagnostic différentiel des amyotrophies isolées de la main peut poser de réels problèmes quant à la localisation du niveau de compression (paume de la main - canal de Guyon - partie inférieure du plexus brachial - racine C8-D1 - corne antérieure de la moelle épinière).

· Le nerf fémorocutané latéral (L2-L3)

Nerf purement sensitif, il innerve le territoire cutané de la face antérolatérale de la cuisse depuis la région inguinale jusqu'au genou. Son trajet le situe en dessous du ligament inguinal et il émerge de la paroi abdominale à la hauteur de l'épine iliaque antérieure et supérieure. C'est à ce niveau qu'il peut être comprimé ou étiré, c'est notamment le cas chez les obèses et chez la femme enceinte comme conséquence probable de l'hyperlordose compensatoire que ces sujets adoptent.

La symptomatologie se traduit par des paresthésies ou une impression d'endormissement dans le territoire de distribution cutanée du nerf (néralgie paresthésique de Roth). Ce trouble est le plus souvent bien toléré. Dans certains cas cependant, il nécessite des infiltrations de corticoïdes et exceptionnellement une neurolyse du nerf.

· Le nerf crural (L1-L2-L3-L4)

Après sa formation, le nerf crural chemine le long du bord latéral du psoas, atteint la cuisse en dessous du ligament de Poupert, latéralement par rapport à l'artère fémorale. Dans son trajet intrapelvien, il donne l'innervation du psoas iliaque. Immédiatement en dessous du ligament de Poupert, il se divise en une branche antérieure et une branche postérieure. La branche antérieure innerve le muscle pectiné, le couturier et assure la sensibilité de la face antéromédiane de la cuisse. La branche postérieure innerve le quadriceps et donne la sensibilité à la face interne de la jambe depuis le genou jusqu'à la malléole interne (nerf saphène interne).

L'atteinte du nerf crural provoque une faiblesse de l'extension de la jambe sur le genou par atteinte du quadriceps.



Si la lésion est située avant l'émergence des branches destinées au psoas iliaque, on observe également un déficit de la flexion de la cuisse sur le bassin.

Le réflexe rotulien est aboli.

Le nerf peut être atteint au cours d'interventions chirurgicales portant sur le petit bassin (mauvais placement d'un écarteur). Il peut également être comprimé par des tumeurs pelviennes et par des hématomes rétropéritonéaux. La prédilection du diabète pour le nerf crural a été signalée plus haut. La distinction entre l'atteinte du nerf crural proprement dite et l'atteinte du plexus lombaire est parfois malaisée.

· Le nerf obturateur (L2-L3-L4)

Le nerf obturateur innerve les adducteurs de la cuisse et assure la sensibilité de sa face interne. Il peut être comprimé au cours de l'accouchement ou par une tumeur pelvienne.

· Le nerf sciatique (L4-L5-S1-S2-S3)

La 5<sup>me</sup> racine lombaire et la première racine sacrée ont la part prépondérante dans la constitution du nerf sciatique qui se forme au niveau de l'échancrure sciatique.

Ce nerf assure l'innervation de l'ensemble des muscles du plan postérieur de la cuisse et tous les muscles de la jambe. Etant relativement bien protégé, c'est en pathologie traumatique et iatrogène (injections intramusculaires) que son atteinte est la plus fréquemment observée.

Au niveau du creux poplité, le nerf sciatique se divise en deux branches terminales (sciatique poplité externe et sciatique poplité interne).

Ø Le sciatique poplité externe

Ce nerf contourne la tête du péroné et se divise ultérieurement en une branche musculocutanée pour les muscles péroniers et en une branche profonde. Cette dernière donne l'innervation aux jambiers antérieurs, à l'extenseur propre du gros orteil, aux extenseurs communs des orteils. Sur le plan sensitif, la branche musculocutanée du sciatique poplité externe assure l'innervation du dos du pied et de la partie inférieure de la face antéro-externe de la jambe.

La branche profonde n'assure l'innervation que du premier espace interosseux.

La disposition anatomique du nerf au niveau du col du péroné le rend particulièrement sensible à la compression (contre le plan du lit chez les malades grabataires dénutris).

Cette compression peut être observée dans des circonstances très banales de la vie (attitude prolongée les genoux croisés). Ce nerf peut également se trouver coincé entre la tête du péroné et les muscles ischiojambiers chez des sujets ayant gardé longtemps une position accroupie.

La branche profonde peut être électivement atteinte dans le syndrome du tibial antérieur (syndrome des loges) qui résulte d'un œdème pouvant aboutir à une nécrose ischémique du muscle dû au caractère inextensible de son aponévrose. Cette pathologie s'observe après des marches forcées chez des personnes non entraînées.

L'atteinte du sciatique poplité externe dans sa totalité entraîne une paralysie des releveurs du pied provoquant un steppage ainsi qu'une perte des mouvements de latéralité.

Il est parfois difficile de distinguer l'atteinte de la racine L5 qui respecte le jambier antérieur.

Ø Le sciatique poplité interne

Ce nerf donne l'innervation à l'ensemble des muscles du plan postérieur de la jambe ainsi que des muscles de la plante du pied. Il est rarement atteint sauf en cas de lésions traumatiques localisées au creux poplité.

La sémiologie clinique consiste en une paralysie de la flexion plantaire du pied et une anesthésie plantaire. Le réflexe achilléen est aboli.

Une des branches du sciatique poplité interne, le nerf tibial postérieur peut être comprimé au niveau du canal tarsien provoquant des douleurs et parfois un trouble sensitif localisé à la plante du pied.

Les nerfs interdigitaux peuvent également être atteints par un étirement excessif entraînant des paresthésies ou des douleurs dans les orteils. Cette symptomatologie s'observe parfois chez les femmes qui utilisent des souliers à talons trop élevés. La métatarsalgie de Morton rentre également dans ce cadre.

Le terme myopathie couvre un ensemble d'affections caractérisées par une atteinte primitive de la fibre musculaire et/ou du tissu interstitiel en écartant ainsi toute affection musculaire secondaire à une lésion du système nerveux central ou périphérique.

Il s'agit d'affections relativement rares dont les expressions cliniques peuvent être variées (Tableau VIII).

## LA PATHOLOGIE MUSCULAIRE

Le terme myopathie couvre un ensemble d'affections caractérisées par une atteinte primitive de la fibre musculaire et/ou du tissu interstitiel en écartant ainsi toute affection musculaire secondaire à une lésion du système nerveux central ou périphérique.

Il s'agit d'affections relativement rares dont les expressions cliniques peuvent être variées (Tableau VIII).

### *I. LES DYSTROPHIES MUSCULAIRES PROGRESSIVES*

Il s'agit d'un groupe d'affections caractérisées par une atteinte primitive de la fibre musculaire, sans atteinte du système nerveux. Ces maladies sont héréditaires avec une transmission soit autosomale récessive, soit liée au sexe, soit dominante. Le défaut génétique a pu être mieux précisé pour certaines, pour d'autres il reste encore inconnu.

#### A. ASPECTS CLINIQUES COMMUNS

L'atteinte primitive diffuse de la fibre musculaire entraîne un tableau clinique caractéristique, dont les éléments signent pratiquement l'existence d'une maladie musculaire.

- La faiblesse ou diminution de la force musculaire est accompagnée d'une atrophie ou de pseudo-hypertrophie des masses musculaires. La faiblesse musculaire, intéressant préférentiellement les groupes musculaires proximaux (ceinture pelvienne et/ou ceinture scapulaire) donnent très tôt dans l'évolution une sémiologie clinique particulière (lordose accentuée, démarche en canard, épaules décollées, faciès triste). Le scanner des muscles révèle l'atrophie et la dégénérescence graisseuse des muscles concernés.
- L'évolution se fait de façon insidieuse, lentement progressive.
- La réponse idiomusculaire diminue progressivement et est bientôt abolie, tandis que les réflexes ostéotendineux persistent jusqu'à un stade avancé de la maladie.
- La sensibilité reste intacte durant toute l'évolution et il n'y a pas de fasciculations.
- Signes électriques de processus myopathiques mis en évidence à l'électromyographie (EMG).
- Anomalies biologiques : augmentation dans le sang des enzymes musculaires (créatine kinase, aldolase, LDH, probablement par anomalie de la perméabilité de la membrane sarcolemmale).
- Biopsie musculaire : anomalies pathognomoniques.

TABLEAU VIII - CLASSIFICATION DES MYOPATHIES

I. DYSTROPHIES MUSCULAIRES

- a) Mutations du gène de la dystrophine et déficience de son expression :
  - . Myopathie de Duchenne
  - . Myopathie de Becker
  - . Myalgies-crampes musculaires - myoglobulinurie
  - . cardiopathie dilatée
- b) avec myotonie :
  - . Maladie de Steinert
  - . Maladie de Thomsen
  - . Myotonie congénitale type Becker
  - . Paramyotonie congénitale de von Eulenburg
  - . Myotonie chondro-dystrophique (syndrome de Schwartz-Jampel)
- c) autres :
  - . Myopathie facio-scapulo-humérale
  - . Myopathies des ceintures
  - . Myopathies oculaires
  - . Myopathies congénitales
  - . Myopathies distales

II. METABOLIQUES

Glycogénoses  
Troubles des lipides  
Paralysies périodiques  
Myopathies mitochondriales

III. TOXIQUES ET MEDICAMENTEUSES

Hyperthermie maligne  
Médicaments

IV. ENDOCRINIENNES

Hypothyroïdie  
Hyperthyroïdie

V. INFLAMMATOIRES

Myosites  
Dermatomyosites  
Polymyosites

## B. LES "DYSTROPHINOPATHIES"

### 1. Myopathie de Duchenne de Boulogne

Affection à début précoce, touchant d'abord la ceinture pelvienne, survenant chez le garçon d'environ 4 à 5 ans. La marche devient dandinante, en canard. Les mollets peuvent s'hypertrophier et prendre un volume important, contrastant avec l'atrophie de la ceinture pelvienne. La lordose s'accroît; l'atteinte se généralise, entraînant des déformations orthopédiques importantes surtout au niveau rachidien et thoracique et pouvant nécessiter une intervention chirurgicale correctrice. L'atteinte myocardique est fréquente. La mort survient après 10 à 15 ans d'évolution et est souvent secondaire à l'atteinte cardiaque et aux déformations thoraciques entraînant des difficultés respiratoires. La transmission est liée au sexe. Les mères porteuses peuvent être difficiles à reconnaître, mais actuellement, par l'application des techniques de biologie moléculaire, on peut arriver à un conseil génétique valable.

### 2. Myopathie de Becker

Cette affection est considérée souvent, mais à tort, comme une forme "bénigne" de la maladie de Duchenne. Il s'agit d'une entité particulière, dont le début est plus tardif et l'évolution plus lente. La marche peut rester possible jusqu'à l'âge de 20-30 ans. L'atteinte cardiaque est rare. Dans les deux cas, le gène de la dystrophine, localisé sur le chromosome X, présente des délétions, et parfois des duplications, chez 70 à 85 % des patients. Chez les autres patients, il s'agit de mutations ponctuelles ou de microdélétions qui ne sont pas toujours détectables par l'analyse génétique. Dans tous les cas, l'expression de dystrophine dans le muscle est nulle ou effondrée, et la protéine n'est pas détectable par immunocoloration d'une biopsie musculaire.

## C. LES MYOPATHIES AVEC MYOTONIE

La réaction myotonique consiste en une lenteur particulière de la décontraction musculaire. Elle peut être mise en évidence soit volontairement, soit secondairement à une stimulation mécanique ou électrique. Ce phénomène myotonique persiste après section du nerf ou curarisation et constitue donc une particularité liée à une altération de la fibre musculaire elle-même.

### 1. Maladie de Steinert

La maladie de Steinert est la plus fréquente des maladies musculaires de l'adulte. Elle touche les deux sexes et se transmet sur un mode dominant à pénétrance variable. Sa prévalence est d'environ 3 à 5 pour 100.000 habitants. Elle débute généralement entre la 2<sup>e</sup> et la 3<sup>e</sup> décennie.

L'âge de début peut cependant être très variable. L'atrophie musculaire est au premier plan. La distribution de l'atteinte isole cette affection des autres dystrophies musculaires. L'atrophie commence aux petits muscles de la main et aux avant-bras. L'extrémité céphalique est atteinte de façon constante, donnant à ces patients un aspect particulier : ptosis, visage émacié, faiblesse des sterno-cléido-mastoïdiens. Ultérieurement, l'extension se fait vers les muscles scapulaires. La dysphagie et les troubles de la phonation sont fréquents en cours d'évolution.

L'atteinte musculaire particulière est souvent associée à une atteinte systémique : calvitie frontale, cataracte postérieure, perturbations des fonctions surrénaliennes, pancréatiques et gonadiques (atrophie testiculaire, stérilité chez la femme) et fréquemment atteinte cardiaque (65 %) sous forme de troubles de la conduction. L'évolution est longue (environ 20 ans).

L'EMG met en évidence l'association de signes de dystrophie musculaire et de phénomènes myotoniques.

La biopsie musculaire ne met pas en évidence de modifications strictement spécifiques, on retrouve les stigmates d'un muscle dystrophique.

Le gène de la dystrophie myotonique de Steinert est localisé sur le bras long du chromosome 19 (19q13). La mutation est due à l'expansion d'un triplet de nucléotides cytosine-thymine-guanine (CTG). Chez le sujet normal, le nombre de triplets varie de 5 à 37, mais est supérieur à 50 (jusqu'à plusieurs milliers) chez l'individu atteint. Ce gène code pour une protéine kinase, appelée myotonine-protéine kinase, exprimée dans le muscle, le cœur et le cerveau, et localisée sur la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire.

Traitement : si la myotonie est trop gênante pour le patient, on peut proposer de la diphantoïne à la dose de 200-300 mg par jour.

Certains de ces patients peuvent mourir brutalement de troubles du rythme cardiaque, et un suivi cardiologique est donc nécessaire.

## 2. Maladie de Thomsen

Affection caractérisée par une myotonie importante et une hypertrophie des masses musculaires donnant à ces patients un aspect athlétique. Paradoxalement, ces muscles sont faibles ! Elle débute surtout à la puberté et évolue lentement. Les enzymes musculaires dans le sang circulant ont un taux normal. La transmission de la maladie est dominante et il n'y a pas d'atteinte systémique.

## 3. Myotonie congénitale récessive de type Becker

Plus fréquente que la précédente. Le début se fait par les membres inférieurs et l'affection s'étend ultérieurement aux membres supérieurs.

## 4. Paramyotonie congénitale de von Eulenburg

Cette affection à transmission dominante se caractérise par une myotonie passagère, déclenchée par le froid et survenant préférentiellement aux muscles des mains, à la face, la langue et au cou. Elle peut débiter très tôt, même chez le nourrisson. L'espérance de vie est normale. Le traitement consiste essentiellement à éviter les facteurs favorisants et à traiter par la chaleur lorsque la myotonie est déclenchée.

## 5. Myotonie chondro-dystrophique (syndrome de Schwartz-Jampel)

Affection associant nanisme, myotonie et anomalies oculaires, faciales et osseuses.

# D. LES MYOPATHIES SANS MYOTONIE

## 1. Myopathie facio-scapulo-humérale de Landouzy-Déjérine

L'affection peut débiter dans l'enfance, mais c'est en général à l'âge adulte que les signes deviennent évidents. Ils se localisent surtout à la face et à la ceinture scapulaire : diminution de la mimique, effacement des rides, atrophie des muscles de la ceinture scapulaire. Le décollement des omoplates est typique. La ceinture pelvienne est discrètement et plus tardivement touchée. L'évolution très lente se fait par paliers et est tout à fait compatible avec une vie normale. La transmission se fait selon le mode autosomal dominant. Le gène est localisé sur le bras long du chromosome 4 (4 q 35) et présente une délétion.

## 2. Myopathies des ceintures

Groupe hétérogène qui se caractérise par une atteinte essentiellement proximale débutant le plus souvent entre la 2ème et la 3e décennie et commençant par la ceinture pelvienne (type Leyden-Moebius) ou la ceinture scapulaire (type Erb).

Les deux sexes sont également touchés. Le caractère peu spécifique des signes cliniques nécessite de faire un diagnostic différentiel entre les myopathies métaboliques, les myosites ou polymyosites, les atteintes médullaires secondaires à une affection systémique (sarcoïdose) ou encore certaines atrophies neurogènes type Kugelberg-Welander. L'EMG, la biologie sanguine et la biopsie

musculaire permettent d'établir un diagnostic correct. La base génétique de certaines formes a été découverte : déficit en adhaline (chromosome 17, transmission récessive); déficit en calpaïne (chromosome 15, transmission récessive)...

### 3. Myopathies oculaires

Les myopathies oculaires constituent également un groupe hétérogène d'affections pour lesquelles les signes oculaires peuvent être à l'avant-plan.

Il s'agit en général de patients présentant un ptosis le plus souvent bilatéral débutant à un âge variable (20 à 30 ans) et associé à une limitation de mouvements oculaires. Des débuts plus tardifs ont été rapportés. L'attitude compensatoire du patient est assez illustrative. Des signes associés se retrouvent mais il s'agit alors dans ces cas de manifestations oculaires des myopathies mitochondriales (cfr plus bas). L'entité ne comprenant qu'une dystrophie des muscles oculaires est contestée par certains.

### 4. Myopathies congénitales

Le développement de techniques enzymologiques et de l'examen au microscope électronique de tissu musculaire a permis de détacher certaines affections héréditaires du large groupe des dystrophies musculaires. Le tableau peut être différent chez l'adulte et chez l'enfant.

Chez l'enfant, on regroupe les myopathies bénignes caractérisées par une faiblesse musculaire, un retard de l'âge de la marche et une hypotonie musculaire. L'évolution est en général favorable, mais un déficit discret peut persister.

Chez l'adulte, le tableau clinique rappelle celui des myopathies des ceintures ou d'une myopathie oculaire.

L'examen morphologique d'un fragment de tissu musculaire permet de retrouver des anomalies particulières, qui ont amené les auteurs à parler de myopathies à "central core" par maturation anormale des myofibrilles, de myopathies à bâtonnets ("nemaline myopathy"), de myopathies centronucléaires, à multicore, à impression digitale ("finger print") ou encore de myopathies pleioconiales ou mégaconiales, si le nombre ou la taille des mitochondries est anormale. Certaines formes, récessives, sont liées à un défaut du gène 6q2 codant pour la mérosine, une protéine couplant le sarcolemme à la membrane basale.

### 5. Myopathies distales

Contrairement à toutes les myopathies primitives dites dégénératives, certaines commencent par les extrémités des membres supérieurs ou inférieurs. Il s'agit d'un groupe hétérogène des myopathies, certaines à début tardif et autosomiques dominantes (myopathie de Welander), d'autres à début précoce et récessives (myopathies de Miyoshi).

Plus tard, l'atteinte s'étend aux quatre membres. L'EMG et la biopsie musculaire confirment l'origine myopathique du processus. Des taux extrêmement élevés de créatine kinase sérique sont observés dans la forme récessive de Miyoshi.

## II. MYOPATHIES METABOLIQUES

Dans le chapitre des myopathies métaboliques, l'on regroupe habituellement les affections musculaires dont la pathogénie est en relation directe avec un trouble biochimique reconnu.

### A. TROUBLES DU MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

La dégradation phosphorolytique du glycogène musculaire en lactate constitue pour le muscle une source énergétique importante lors d'efforts musculaires intenses et de courte durée.

On a isolé plusieurs déficits enzymatiques héréditaires, les uns touchant la glycogénolyse, les autres

la glycolyse. Une voie de dégradation parallèle du glycogène, la voie lysosomiale ou hydrolytique est touchée en cas de déficience en alpha-glucosidase acide.

### 1. La glycogénose type II

La déficience en alpha-glucosidase acide donne lieu à l'accumulation de glycogène dans les lysosomes.

L'expression clinique se fait suivant trois modes différents :

- la forme infantile (maladie de Pompe)
- la forme juvénile
- la forme adulte.

La forme infantile se caractérise par un cortège de signes cliniques assez riches : début dans les premiers mois de la vie par une hypotonie musculaire généralisée (attitude de batraciens), macroglossie, signes de souffrance respiratoire, cardiomégalie et hépatomégalie.

Le développement psychique est normal. Le décès survient avant l'âge de deux ans.

Les examens complémentaires (RX thorax , E.C.G., tests hépatiques, E.M.G., et biopsie musculaire) donnent les éléments du diagnostic.

La forme juvénile commence dans l'adolescence et est caractérisée surtout par un tableau de myopathie des ceintures associée à une viscéromégalie (hépatomégalie, parfois cardiomégalie).

L'évolution plus longue et à bas bruit peut se poursuivre durant plusieurs années.

La forme adulte représente l'expression clinique touchant uniquement les tissus musculaires squelettiques et s'exprimera donc par une myopathie des ceintures débutant au cours de la deuxième décennie et évoluant durant plusieurs dizaines d'années.

La continuité de l'expression clinique entre la forme infantile et la forme adulte est pratiquement complète.

Les études récentes de biologie moléculaire tentent à expliquer la variabilité de l'expression clinique par un déficit enzymatique unique mais pour lequel des anomalies à différents stades de maturation de la protéine pourraient intervenir.

L'affection est héréditaire et transmise selon un mode autosomal récessif.

Le diagnostic prénatal est réalisable par des laboratoires spécialisés. Actuellement, il n'y a pas de thérapeutique spécifique.

### 2. La glycogénose type III (maladie de Forbes)

Elle se caractérise par un déficit en amylo-1,6-glycosidase, enzyme intervenant sur la voie phosphorolytique de la dégradation du glycogène. Elle survient plus fréquemment chez l'enfant, chez lequel le tableau clinique comprend des épisodes d'hypoglycémie, une hépatomégalie et une faiblesse musculaire surtout proximale.

Chez l'adulte, il s'agit avant tout d'un tableau clinique de myopathie des ceintures.

L'électromyographie est de type myogène.

La biopsie musculaire est très contributive et permet par la mise en évidence d'un excès de glycogène cytoplasmique de mieux orienter l'examen biochimique.

La détermination de l'activité enzymatique peut également se faire à partir des érythrocytes, ce qui est important si plusieurs membres d'une même fratrie présentent des signes cliniques analogues.

La transmission est autosomale récessive.

Chez l'enfant, le traitement consiste à contrôler de façon très stricte les épisodes d'hypoglycémie.

Dans ce cas, l'évolution peut être bonne : l'hépatomégalie et la faiblesse musculaire diminuent de façon très notable vers la puberté.

### 3. La glycogénose type VI (maladie de McArdle)

Elle se caractérise par un déficit en phosphorylase musculaire.



L'absence de cette enzyme empêche la dégradation du glycogène musculaire, ressource énergétique nécessaire pour un travail musculaire rapide et intense.

La symptomatologie, débutant surtout après 20 ans, sera dominée par les contractures musculaires douloureuses survenant à l'effort. On relève chez ces patients l'existence d'un phénomène de "second souffle" caractérisé par la reprise possible d'un travail musculaire après une période d'arrêt et avec une intensité moins grande. La myoglobulinurie survient souvent après l'effort musculaire intense et prolongé.

L'épreuve d'effort sous ischémie ne s'accompagne pas d'une montée du lactate sanguin.

Les enzymes musculaires sont augmentées dans le sérum et l'électromyographie est de type myogène le plus souvent.

L'affection se transmet selon le mode autosomal récessif.

#### 4. La glycogénose type VII (maladie de Tarvi).

Elle est secondaire à une déficience en phosphofructokinase, enzyme limitant au niveau de la glycolyse.

Le tableau clinique rappelle celui de la maladie de McArdle.

Le diagnostic différentiel se fera par l'examen biochimique de la biopsie musculaire.

#### 5. Autres déficits

D'autres enzymes peuvent être déficientes : sont connus actuellement le déficit en phosphoglycérate-kinase, en phosphoglucomatase, et en lacticodéshydrogénase.

Le tableau clinique comprend essentiellement une fatigabilité musculaire accrue et des myalgies.

### B. LES TROUBLES DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

Les lipides interviennent de façon importante dans les ressources énergétiques du muscle au repos ou à l'effort soutenu.

Ils sont oxydés au niveau des mitochondries par la bêta-oxydation, après leur passage du cytoplasme au travers des membranes mitochondriales. Le transport de certains d'entre eux est assuré par la carnitine et la carnitine-palmytil-transférase, nécessaire au couplage lipide-carnitine. Le tableau clinique de la déficience en carnitine musculaire est hétérogène : faiblesse musculaire, fatigabilité sans âge de début précis, associés ou non à l'ophtalmoplégie ou aux douleurs musculaires. La démonstration du déficit se fait par l'examen biochimique du muscle après mise en évidence de la surcharge lipidique à l'examen morphologique. Un traitement de substitution per os associé à un régime M.C.T.(Medium Chain Triglycerides) a été proposé et est efficace dans un certain nombre de cas.

Le tableau clinique de la déficience en carnitine-palmytil-transférase rappelle par certains aspects la glycogénose type V ou maladie de McArdle : contractures musculaires à l'effort, myoglobulinurie, mais pas de phénomènes de "second souffle", atteinte des muscles respiratoires avec parfois détresse respiratoire importante mais transitoire.

La confirmation du diagnostic se fera uniquement par l'examen biochimique.

La transmission de ces affections se fait sur un mode autosomal récessif.

### C. PARALYSIES PÉRIODIQUES

Ce groupe d'affections comprend des maladies se caractérisant par une paralysie flasque récidivante. On les subdivise en paralysies périodiques hypo- et hyperkaliémiques.

Dans ces deux formes de paralysies, on note que les manifestations cliniques sont liées à des

modifications du taux sanguin de potassium, soit une hypo-, soit une hyperpotassémie, secondaires à des mouvements d'électrolytes au niveau de la fibre musculaire. Le rapport avec le métabolisme des hydrates de carbone semble évident.

#### · Paralysies hypokaliémiques

L'affection peut exister sous une forme soit héréditaire avec une transmission autosomale dominante, soit sous une forme sporadique. La mutation affecte un gène sur le chromosome 1 (1q 31-32), codant pour la sous-unité  $\alpha 1$  d'un canal calcique du muscle squelettique. Les signes cliniques débutent souvent la nuit ou le matin au réveil, ou encore après un exercice violent, un repas riche en hydrates de carbone et/ou un repos prolongé. La faiblesse musculaire débute aux membres inférieurs et peut remonter jusqu'au cou assez rapidement. Le tableau peut durer quelques heures à quelques jours et est suivi d'une récupération progressive. L'hypokaliémie est nette ( $< 3$  mEq/l). L'électrocardiogramme et l'électromyogramme au moment d'une crise sont perturbés; en dehors des épisodes, ils sont normaux.

Le traitement de la crise consiste à administrer du potassium per os (2.5-7 g de KCl) éventuellement à répéter. Certains conseillent de l'acétazolamide (Diamox) (0.25g-1,25g/j). Un régime pauvre en sodium peut être préventif.

#### · Paralysies hyperkaliémiques (ou adynamie épisodique héréditaire de Gamstorp)

Cette affection est rare et est transmise sur un mode dominant. Elle apparaît en général avant l'âge de 10 ans et survient au cours de la journée après une période de repos de courte durée.

Les facteurs favorisants rappellent ceux de la paralysie avec hypokaliémie. Au moment de la crise, le taux de potassium oscille entre 5 et 6 mEq/l ou peut également être normal (20 % des cas).

Le traitement est rarement nécessaire, l'évolution étant spontanément favorable; sinon l'administration de gluconate de calcium intraveineux peut être prescrite.

Le traitement préventif consiste en une hygiène de vie ou la prescription de l'acétazolamide (Diamox) 250 mg une à deux fois par jour.

### D. MYOPATHIES MITOCHONDRIALES

Il s'agit de maladies généralisées caractérisées par une anomalie mitochondriale s'exprimant par une atteinte du S.N.C. et des muscles. On parle aisément dès lors d'"encéphalomyopathie" pour définir ces affections. Plusieurs entités ont été isolées : la déficience en cytochrome-C-oxydase (complexe IV), en ATPase, le syndrome de Kearns-Sayre, l'épilepsie myoclonique avec "ragged red fibers" ou "fibres déchiquetées" (MERF) et la myopathie mitochondriale avec encéphalopathie, acidose lactique, épilepsie et épisodes de déficit moteur transitoires (MELAS).

#### 1. Le syndrome de Kearns-Sayre

Ce syndrome associe une faiblesse des muscles extra-oculaires, un déficit neurologique global et une atteinte cardiaque. Souvent sporadique, de rares cas familiaux ont cependant été rapportés. La maladie débute à tout âge par une faiblesse des muscles extra-oculaires, associée à une dégénérescence pigmentaire de la rétine, de la surdité, une atteinte des voies longues (faisceau pyramidal) et du cervelet avec une hyperprotéinorachie, des anomalies endocriniennes (aménorrhée et hypoparathyroïdie), des troubles cardiaques et si le début se fait dans l'enfance, un retard psychomoteur. Le taux de lactate et de pyruvate sanguin à jeun est augmenté. La biopsie musculaire confirme le diagnostic par la présence de fibres déchiquetées ("ragged red fibers") en microscopie optique et de mitochondries de structure anormale en microscopie électronique.

#### 2. Epilepsie myoclonique avec "ragged red fibers" (MERF)

Cliniquement très proche du syndrome de Kearns-Sayre, on ne retrouve pas ici l'ophtalmoplégie, la

dégénérescence rétinienne et l'atteinte cardiaque. L'affection est plus souvent familiale, débute dans l'adolescence par des myoclonies, suivies d'une ataxie, surdité et démence. L'épilepsie est un signe constant. La biopsie musculaire confirme le diagnostic d'encéphalomyopathie par la présence de "ragged red fibers" et de mitochondries de structure anormale.

### 3. Myopathie mitochondriale, encéphalopathie, acidose lactique avec épilepsie et déficit moteur transitoire (MELAS)

Cette affection survient surtout dans l'enfance et débute par des épisodes de vomissements et de signes encéphalopathiques telle l'épilepsie. Il s'y ajoute des épisodes rappelant un accident ischémique transitoire. La taille des patients est en générale petite, ils peuvent avoir des déficits auditifs, développer une démence et le taux d'acide lactique à jeun est augmenté. Le CT scan est en général normal. La biopsie musculaire mettra à nouveau en évidence des anomalies des structures mitochondriales.

## III. LES MYOPATHIES TOXIQUES

### A. HYPERTHERMIE MALIGNE

Il s'agit d'une affection héréditaire dominante dont les premières observations ont été rapportées en 1960 par DENBOROUGH et LOVEL.

Les symptômes sont les suivants : dès l'induction d'une anesthésie générale, le plus souvent effectuée à l'halothane ou à la succinyl-choline, apparaît une contracture d'abord au niveau des muscles massétéris puis généralisée à la musculature squelettique accompagnée d'une hyperthermie. On note en outre cyanose, tachycardie, et acidose respiratoire métabolique.

Il s'en suit une nécrose musculaire importante entraînant une myoglobinurie et pouvant entraîner un blocage rénal. Les CK sont très élevés. Si le diagnostic n'est pas fait suffisamment tôt, l'issue est fatale. D'autres anesthésiques peuvent entraîner de telles situations chez des sujets sensibles mais on retient surtout l'halothane et la succinyl-choline. Un accident survenu chez un patient justifie une investigation de tous les membres de la famille. Chez les sujets apparemment sains, on peut détecter des myopathies frustes avec augmentation légère des CK et altérations électromyographiques ainsi que des anomalies morphologiques du tissu musculaire.

La physiopathogénie de la maladie semble résider dans le fait que les muscles de ces patients présentent des modifications de la concentration des ions calcium sarcoplasmiques. Les progrès pharmacologiques ont pu mettre en évidence l'efficacité du dantrolène sodique (Dantrium) conjointement à tout le cortège des mesures indispensables qui, si elles sont effectuées suffisamment tôt, peuvent éviter les conséquences fatales pour le malade.

### B. MÉDICAMENTS ET TOXIQUES

Un grand nombre de médications peuvent entraîner des myopathies tels les corticoïdes, la chloroquine, le clofibrate, la cimetidine, le lithium et comme toxiques, l'alcool.

## IV. MYOPATHIES ENDOCRINIENNES

Une anomalie des glandes endocrines peut s'accompagner de myopathies en général "curables". Ainsi, l'hyperthyroïdie ou maladie de Basedow peut entraîner une faiblesse musculaire des membres inférieurs réalisant un tableau clinique de myopathie parfois subaiguë ou chronique.

Le traitement causal améliore les manifestations musculaires.

L'hypothyroïdie peut entraîner un déficit musculaire proximal chez l'adulte associé à des crampes et à des phénomènes pseudomyotoniques (syndrome de Hoffmann).

L'hyperparathyroïdie, l'hyperaldostéronisme et le syndrome de Cushing peuvent s'accompagner de faiblesse musculaire.

## V. MYOPATHIES INFLAMMATOIRES

Les maladies les plus fréquentes rencontrées dans ce cadre sont les polymyosites, les myosites à inclusions (inclusion body myositis ou IBM), et les dermatomyosites (chez l'enfant surtout entre 5 et 15 ans). Dans cette dernière entité, des signes cutanés sont associés à l'atteinte musculaire. Il s'agit probablement de maladies auto-immunitaires.

Les caractéristiques cliniques des polymyosites et des dermatomyosites sont très semblables, à l'exception du rash cutané caractéristique de la dermatomyosite. Le tableau est largement dominé par le déficit moteur surtout proximal avec atteinte des muscles de la nuque dans 2/3 des cas. La dysphagie se retrouve dans la moitié des cas. Il peut exister des douleurs à la pression des masses musculaires. L'atrophie est peu prononcée. Les manifestations cutanées peuvent être concomitantes ou non au déficit musculaire. La biologie sanguine révèle l'existence d'un syndrome inflammatoire avec élévation des enzymes musculaires sériques et de la vitesse de sédimentation des globules rouges. L'électromyographie de repos est de type myogène, avec salves myotoniques mais dans 10 % des cas, cet examen est normal.

La biopsie musculaire est caractéristique dans 60 % des cas et révèle une nécrose musculaire disséminée avec aspect de régénération et infiltrats inflammatoires. Dans la dermatomyosite, l'aspect typique est celui d'une atrophie périfasciculaire.

Le diagnostic repose sur l'existence de signes cliniques, les modifications biologiques et sur la biopsie musculaire si elle est positive. On peut considérer qu'une réponse positive à l'épreuve thérapeutique aux corticoïdes a une valeur diagnostique.

Le traitement consiste en la prescription de corticoïdes avec les précautions d'usage.

La posologie moyenne d'attaque est de 1 à 2mg de prednisone par kg et par jour, à diminuer ultérieurement. La normalisation des CK précède souvent l'amélioration du tableau clinique. Un traitement d'entretien prolongé est à conseiller car les rechutes sont difficilement contrôlables.

Un échec du traitement aux corticoïdes peut amener à la prescription d'immunosuppresseurs.

L'évolution générale est bonne mais laisse souvent des séquelles. Ces myopathies sont fréquemment associées à d'autres affections, maladie du collagène, cancer viscéral, affection thyroïdienne, etc. qui doivent être recherchées systématiquement et peuvent dès lors modifier le pronostic.

La myosite à inclusions a une progression beaucoup plus lente sur de nombreuses années. La maladie est plus fréquente chez l'homme au-delà de 50 ans (3 hommes pour une femme) et commence généralement au niveau du psoas iliaques. Elle s'étend ensuite aux quadriceps, biceps brachial, triceps et peut toucher les muscles des avant-bras et des mains. Par contre, les fléchisseurs de la nuque sont beaucoup mieux préservés. Le taux de créatine kinase sérique est légèrement élevé. La biopsie musculaire est essentielle pour le diagnostic et révélera des vacuoles bordées ("rimmed vacuoles") remplies d'un matériel filamentueux basophile. En règle générale, la maladie ne répond pas aux traitements par corticoïdes et/ou par immunosuppresseurs et évolue progressivement vers une perte d'autonomie totale (utilisation d'un fauteuil roulant en moyenne après 10 ans d'évolution).

D'autres myopathies inflammatoires ont été reconnues : les myosites virales, accompagnant des

affections virales, la maladie de Bornholm (virus à Coxsackie) et des myosites parasitaires (trichinose, cysticerose) diagnostiquées par biopsie uniquement.

## LA MYASTHENIE

La myasthénie est une affection autoimmune de la jonction neuromusculaire due à la fixation d'anticorps spécifiquement dirigés contre le récepteur de l'acétylcholine (AChR) situé sur la partie post-synaptique de cette jonction. La nature exacte du trouble de l'immunorégulation est encore mal connue et en particulier, le rôle du thymus dans l'initiation et dans la rémanence du processus autoimmunitaire. Le blocage ou la perte d'un certain pourcentage de récepteurs de l'acétylcholine a comme conséquence une fatigabilité et une diminution rapide de la force contractile de certains groupes musculaires après un effort plus ou moins soutenu.

Ces manifestations cliniques de la myasthénie peuvent être artificiellement provoquées par le curare qui se fixe d'une manière similaire et réversible sur les récepteurs de l'acétylcholine. Le curare est antagonisé par les drogues anticholinestérasiques qui sont également capables d'améliorer la faiblesse myasthénique.

La production et le stockage de l'acétylcholine au niveau de la partie présynaptique de la jonction neuromusculaire est normale.

La prédilection pour la maladie de toucher certains groupes musculaires et en particulier ceux dont l'innervation dépend des nerfs crâniens est imparfaitement comprise (richesse de leur innervation - activité plus ou moins continue - vascularisation particulièrement développée favorisant l'apport d'anticorps sériques circulants).

### *I. ASPECTS CLINIQUES*

L'affection peut apparaître à n'importe quel âge, mais un début avant la première décennie ou après la septième est exceptionnelle. C'est généralement entre 20 et 30 ans que s'observent les premières manifestations. A cette période de la vie, les femmes en sont atteintes trois fois plus souvent que les hommes; plus tard, l'équilibre des sexes est respecté.

Le début est généralement insidieux.

La diplopie est une des plaintes les plus fréquemment exprimées par les malades et on peut affirmer que 90 % des myasthéniques présentent à l'un ou l'autre moment de leur évolution une parésie ou une paralysie des muscles extra-oculaires ou/et un ptosis.

Les muscles impliqués dans l'expression faciale, dans la mastication, dans la déglutition et dans la parole sont également fréquemment affectés. Enfin, les ceintures scapulaire et pelvienne peuvent être également touchées dans les formes généralisées de myasthénie. Les troubles respiratoires liés à l'atteinte du diaphragme et des muscles intercostaux conditionnent la gravité du déficit et nécessitent parfois une respiration assistée.

Les deux caractéristiques sémiologiques essentielles de la myasthénie sont l'asymétrie des déficits et surtout leur caractère fluctuant, conditionné par l'état de fatigue ou au contraire, le repos. Beaucoup de malades décrivent l'aggravation de leurs troubles en fin de journée, des troubles phonatoires (nasonnement) en fin de phrase, des troubles masticatoires en fin de repas. Si l'atteinte de la musculature extrinsèque des yeux est de règle, la musculature intrinsèque est toujours épargnée et l'existence d'une anisocorie doit généralement faire réviser le diagnostic.

Les réflexes ostéotendineux ne sont pas affectés par la maladie. Le muscle cardiaque est intact et les muscles lisses sont indemnes de tout trouble.

## II. EVOLUTION ET ASSOCIATIONS MORBIDES

L'évolution de la maladie est extrêmement variable. Des rémissions spontanées peuvent survenir sans explication, elles peuvent être de longue durée (plusieurs années). Le caractère capricieux et la bénignité relative de certaines formes justifient la prudence avec laquelle doivent être appliquées des thérapeutiques agressives. C'est le cas chez des hommes après la 5e ou 6e décennie et dont la symptomatologie se limite à un trouble de motilité oculaire.

L'existence d'un thymome est rapportée dans 9 à 16 % des cas de myasthénie alors que leur fréquence dans les autopsies de routine ne paraît pas dépasser 0,1 %. Par ailleurs, des phénomènes myasthéniques sont observés dans 30 à 40 % des sujets présentant un thymome. Même en l'absence de thymome au sens strict du terme, l'histologie des restes thymiques révèle des anomalies chez 50 à 80 % des sujets ayant subi une thymectomie. D'une manière générale, le pronostic de la myasthénie est meilleur dans la catégorie des sujets n'ayant pas de thymome.

L'association de la myasthénie à d'autres affections dont l'étiologie autoimmune a été démontrée ou suspectée est connue depuis de nombreuses années. Il n'est cependant pas toujours facile d'en démontrer statistiquement la relation qui pourrait ne représenter que l'incidence fortuite de deux maladies.

L'hyper- ou l'hypothyroïdie sur thyroïdite de Hashimoto, le lupus érythémateux et l'arthrite rhumatoïde sont les entités les plus fréquemment représentées.

On y ajoutera la myasthénie induite par la pénicillamine utilisée largement dans l'arthrite rhumatoïde et dans la maladie de Wilson. Le mécanisme d'action de la pénicillamine est mal connu : changement de structure de l'AChR ou modification de l'immunorégulation (T-helper - T-suppressor cells).

## III. DIAGNOSTIC

### A. LES CRITÈRES DE DIAGNOSTIC

Plusieurs tests pharmacologiques ou neurophysiologiques sont susceptibles d'apporter des éléments décisifs dans le diagnostic de la myasthénie.

Ø La réduction rapide d'amplitude des potentiels musculaires évoqués au cours d'une stimulation répétitive d'un nerf périphérique au rythme de 3 par seconde (décrément) est caractéristique de la réaction myasthénique.

Comme indiqué plus haut, certaines formes de myasthénie se limitent à la musculature périoculaire; dès lors, le test réalisé dans un couple neuromusculaire périphérique peut livrer des résultats douteux ou normaux en présence d'une authentique myasthénie.

Ø L'injection intraveineuse d'édrophonium (Tensilon<sup>R</sup>), anticholinestérasique d'action brève (2-5 minutes) à la dose de 10 mg (1ml) peut être une aide au diagnostic en atténuant ou en supprimant de manière fugace certains symptômes. Ce produit peut également être utilisé pour apprécier la thérapeutique optimale par les anticholinestérasiques (voir plus loin).

Ø Le dosage des anticorps anti-AChR est d'un très grand intérêt dans le diagnostic de la myasthénie mais, à ce jour, il est réservé à quelques laboratoires spécialisés. La présence d'anticorps anti-AChR peut être détectée dans le sérum de 70 à 90 % des sujets atteints de myasthénie. Il existe une corrélation mais elle est faible entre le taux d'anticorps et la gravité de la maladie. Il faut à ce propos faire remarquer que les taux les plus faibles ou l'absence totale d'anticorps sont la règle dans les formes purement oculomotrices de l'affection.

Ø Finalement, le traitement d'épreuve par les anticholinestérasiques peut parfois constituer le seul test diagnostique et en particulier dans les troubles purs de l'oculomotricité.

## B. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL - FAUX POSITIFS - FAUX NÉGATIFS

Ø La fatigue chronique, l'asthénie donnent rarement le change à une authentique myasthénie. Ces syndromes s'inscrivent régulièrement sur un fond dépressif, mélancolique, hypocondriaque et anxieux. Aucune faiblesse musculaire n'est détectable au cours de l'examen clinique et les explorations électrophysiologiques sont normales.

En fonction de son mode de présentation (optalmoplégie - atteinte de la musculature bulbaire - déficit moteur des ceintures scapulaires et/ou pelviennes), diverses possibilités sont à envisager.

Ø C'est l'atteinte oculomotrice pure qui pose les problèmes diagnostiques les plus sérieux, d'autant plus que dans cette forme clinique, les tests neurophysiologiques et neuropharmacologiques sont souvent défailants et l'absence d'anticorps sériques anti-AChR est de règle. OOSTERHUIS résume ces difficultés dans un tableau synthétique que nous lui empruntons (Tableau IX).

On se rappellera également que certains médicaments utilisés dans l'épilepsie (la phénytoïne et la carbamazépine) administrés à trop fortes doses ou chez des sujets particulièrement sensibles sont susceptibles de provoquer de la diplopie par parésie oculomotrice.

Ø Lorsque la myasthénie grave se présente sous la forme d'une atteinte bulbaire, le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique ou de tumeur du tronc cérébral doit parfois être envisagé.

Ø Dans sa présentation généralisée sous l'aspect d'une faiblesse des muscles des ceintures, plusieurs éventualités sont à envisager et à écarter successivement. Parmi celles-ci, les polymyosites sont d'un diagnostic parfois délicat car elles s'accompagnent rarement d'un syndrome biologique inflammatoire.

Des myopathies métaboliques et endocriniennes (hyper - hypothyroïdie, hyperparathyroïdie, syndrome de Cushing et maladie d'Addison - déficit en maltase acide - déficit en carnitine), les paralysies périodiques et les hypokaliémies provoquées par certaines drogues (laxatifs, diurétiques, réglisse...) peuvent également être confondues avec la myasthénie.

Certaines amyotrophies spinales, contrairement à la règle, atteignent préférentiellement la musculature proximale.

Enfin, le syndrome myasthénique ou syndrome de Lambert-Eaton fait l'objet d'un paragraphe complémentaire.

## IV. TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement standard de la myasthénie, maladie chronique et capricieuse. La thérapeutique s'adapte continuellement aux variations de l'état clinique du malade. Ce dernier doit être averti du caractère fluctuant de son affection et des facteurs qui peuvent aggraver les symptômes (émotions - fatigue - médications de toute espèce dont la liste non exhaustive est reprise dans le tableau X).

### A. LES ANTICHOLINESTÉRASIQUES

La pyridostigmine (Mestinon<sup>R</sup>) est le traitement de choix (comprimés à 10 mg ou dragées à 60 mg). L'administration perorale de Mestinon révèle son efficacité dans les 15 à 30 minutes et son action se prolonge de 3 à 4 h.

La majorité des malades prennent de 30 à 120 mg de Mestinon 5 à 6 fois par jour. Administré de façon progressive, la pyridostigmine provoque peu d'effets secondaires parasymphatiques (muscariniques) qui sont facilement contrôlés par les atropiniques.

Les signes de surdosage consistent en fasciculations musculaires, sensations de raideur et de faiblesse des membres, dyspnée, sudation profuse, diarrhées, parfois rougeur de la face. Certains de



ces signes, en particulier la faiblesse musculaire ou les troubles respiratoires, peuvent donner l'impression que le malade est sous-dosé en anticholinestérasiques.

Un test au Tensilon<sup>R</sup> permet parfois de trancher : en effet, dans l'éventualité d'un sous-dosage, la symptomatologie est corrigée en quelques secondes, dans le cas contraire, elle s'aggrave, mais de façon extrêmement brève.

La réponse aux anticholinestérasiques est variable d'un muscle ou d'un groupe musculaire à un autre, optimale pour certains, insuffisante pour d'autres ou au contraire, excessive entraînant des signes de surdosage.

D'une manière générale, il est exceptionnel qu'un myasthénique retrouve une force musculaire normale par la seule action des anticholinestérasiques.

La plupart des muscles impliqués dans le processus réagissent bien au traitement, mais la réponse des oculomoteurs est souvent incomplète. Cette situation explique la tendance manifestée par beaucoup de malades et par certains médecins à augmenter la posologie des anticholinestérasiques à des doses qui risquent d'être toxiques. Il importe de raison garder et d'apprécier le plus objectivement possible la nécessité de faire appel à des thérapeutiques plus agressives (immunosuppresseurs) devant un handicap certain comme une diplopie et un ptosis résiduel mais néanmoins compatible avec un mode de vie relativement proche de la normale.

L'éphédrine à la dose de 25 mg, 3 à 4 fois par jour peut aider certains malades. Il ne constitue cependant qu'une médication adjuvante.

## B. LA THYMECTOMIE ET LES THÉRAPEUTIQUES IMMUNOSUPPRESSIVES

La thymectomie modifie l'évolution de la maladie si elle est réalisée chez des sujets sans thymome, entre l'âge de 20 et 40 ans, chez des malades présentant une forme généralisée de la maladie et dont l'évolution depuis les premiers signes cliniques n'est pas supérieure à 3 ans. L'ensemble de ces conditions étant remplies, l'intervention procure une amélioration des symptômes ou une rémission de la maladie chez 60 à 70 % des malades.

Par contre, l'efficacité de la thymectomie sur les symptômes de la myasthénie est beaucoup plus limitée et elle ne doit pas être réalisée chez des sujets présentant une symptomatologie grave ou des patients trop âgés à moins que le volume de la masse tumorale ne l'exige .

Les corticostéroïdes et les drogues immunosuppresseives produisent des effets positifs avec un certain délai (4 à 6 semaines pour les corticoïdes, plusieurs mois pour les immunosuppresseurs). Ce traitement est à réserver aux malades gravement handicapés répondant très insuffisamment aux anticholinestérasiques, même après une thymectomie. L'administration de corticoïdes peut aggraver transitoirement les signes de myasthénie et c'est pourquoi ces types de traitement sont à initier en clinique.

Dans les cas de crises myasthéniques graves, les plasmaphèreses sont régulièrement indiquées.

## LE SYNDROME DE LAMBERT-EATON

Le syndrome de Lambert-Eaton constitue également une affection autoimmune mais différente de la myasthénie tant sur le plan clinique que neurophysiologique. La lésion est présynaptique, liée à un défaut de libération de l'acétylcholine. Le syndrome de Lambert-Eaton est un des nombreux syndromes paranéoplasiques. Environ 70 % des malades qui en sont atteints souffrent de tumeurs malignes au premier plan desquelles des cancers bronchiques à petites cellules. Dans plus de la moitié des cas, le sérum des malades contient des anticorps dirigés contre certains constituants des canaux calciques des terminaisons nerveuses.

La principale manifestation est une faiblesse proximale prédominant aux membres inférieurs; l'atteinte de la musculature extra-oculaire et bulbaire est beaucoup plus discrète que dans la myasthénie. Des troubles parasymphatiques peuvent y être associés: sécheresse de bouche, constipation, impuissance sexuelle, troubles sphinctériens, aréflexie pupillaire, absence de transpiration.

Contrairement à ce qui est observé dans la myasthénie, la répétition des mouvements améliore les performances; les réflexes ostéotendineux sont fréquemment diminués ou abolis.

Le diagnostic repose essentiellement sur l'examen neurophysiologique : des stimulations répétitives de 10 à 50 cycles par seconde potentialisent de façon caractéristique les réponses musculaires (incrément) .

Le traitement symptomatique est la guanidine en doses fractionnées de 20 à 35 mg par kg et par jour et la 3,4 - diaminopyridine.

Le syndrome peut régresser avec le traitement de la tumeur primitive. Il peut également être favorablement influencé par les immunosuppresseurs, les plasmaphèreses et les corticoïdes.

TABLEAU IX. OPHTALMOPLÉGIES SUSCEPTIBLES D'ÊTRE CONFONDUES AVEC

	Evolution	Fluctuation	U/D côtés*	Ptosis	Diplopie	Paralyse muscles oculaires	
						Horizontale	Verticale
Sclérose en plaques	aiguë	-	U/D	-	+	+	-
Ophthalmoplégie dysthyroïdienne	mois/années	corticoïdes	U/D	-	+	+	++
Ophthalmoplégie chronique progressive (myopathie)	10-30 ans	-	D	+	-/±	+	+
Ophthalmoplégie douloureuse (Tolosa-Hunt)	semaines	corticoïdes	U	+	+	+	+
Syndrome de Miller Fisher	aiguë	-	D	+/-	+	+	+
Tumeur de l'orbite	mois	-	U	+/-	+	+	++
Atteinte ischémique nerfs oculomoteurs	aiguë	-	U	++	++	+	++
Atteinte nerf III par anévrisme	aiguë	-	U	++	++	+	+
Dystrophie myotonique (Steinert)	10-20 ans	-	D	+	-/±	±	-
Spasme de la convergence	aiguë	+	D	-	+	+	-
Insuffisance vertébrobasilaire	aiguë	+	D	+/-	+	+	±
Tumeur tronc cérébral	mois/années	-	U/D	+/-	+	+	±
Encéphalopathie de Gayet-Wernicke	aiguë	injections vit. B1	D	-	+	++	-

\* U : un côté atteint ; D : deux côtés atteints

\*\* n : normal ; a : anormal (dilatées, sans réaction à la lumière)

TABLEAU X. MEDICATIONS A UTILISER AVEC PRECAUTION  
en cas de myasthénie

1. ANTIBIOTIQUES

aminoglycosides : streptomycine, kanamycine, néomycine, gentamycine,  
tobramycine

polypeptides : colistine, polymixine B<sup>1000</sup>

tétracyclines

2. QUININE ET MEDICATIONS APPARENTEES

antimalaria, e.a. chloroquine

antiarythmiques, e.a. procainamide, quinidine

antihelminthiques, e.a. piperazine

antirhumastismaux, e.a. resochine

anesthésiques locaux, e.a. lidocaine

3. DROGUES PSYCHOTROPES

benzodiazépines, en particulier diazépam

chlorpromazine, phénelzine

carbonate de lithium

4. BETABLOQUANTS

propranolol

5. ANTIEPILEPTIQUES

diphénylhydantoïne

diazépam, triméthadione

6. CORTICOSTEROIDES et ACTH

détérioration au début du traitement

7. D-PENICILLAMINE

8. DIURETIQUES

e.a. acétazolamide