

Neurologie



Retrouvez tous
nos derniers
ouvrages

Sur le site www.elsevier-masson.fr et découvrez
l'ensemble de notre catalogue.

Scannez-moi pour accéder à
notre librairie en ligne



www.elsevier-masson.fr

Neurologie

Jean Cambier †

Membre de l'Académie de médecine
Professeur de clinique neurologique

Maurice Masson

Neurologue
Professeur des universités

Catherine Masson

Neurologue
Praticien hospitalier

Henri Dehen †

Professeur de neurologie

14^e édition



ELSEVIER
MASSON

ELSEVIER

Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France
Neurologie, 14^e édition, de Jean Cambier †, Maurice Masson, Catherine Masson et Henri Dehen †.

© 2024 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés, y compris ceux relatifs à l'exploration de textes et de données, à la formation en intelligence artificielle et aux technologies similaires.

Note de l'éditeur : Elsevier adopte une position neutre en ce qui concerne les conflits territoriaux ou les revendications juridictionnelles dans le contenu qu'il publie, y compris dans les cartes et les affiliations institutionnelles.

ISBN : 978-2-294-78318-0
e-ISBN : 978-2-294-78363-0

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée. Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Table des matières

	Abréviations	XIII
	Préface	XVII
	Avant-propos à la 14^e édition	XIX
1	Somesthésie et nociception	1
	Sensibilité	1
	Détection du message sensitif (1). Système lemniscal (2).	
	Système extralemniscal (3)	
	Sémiologie des troubles sensitifs	4
	Troubles sensitifs subjectifs (4). Examen des modalités élémentaires de la sensibilité (6). Examen des capacités de discrimination sensitive (6). Potentiels évoqués somesthésiques (7)	
	Syndromes sensitifs topographiques	7
	Lésions du système nerveux périphérique (7). Lésions de la moelle (8). Lésions du tronc cérébral (9). Syndrome thalamique (9). Lésions du cortex pariétal (11)	
	Douleur — nociception	11
	Définition (11). Évaluation de la douleur (11). Composantes de la douleur (12). Afférences nociceptives (12). Classification des douleurs (14). Absence de nociception (19)	
2	Motricité : de l'unité motrice au mouvement propositionnel	23
	Unité motrice	23
	Fibre musculaire (24). Plaque motrice (24). Sémiologie (24).	
	Activités anormales de l'unité motrice (26)	
	Activités réflexes	28
	Réflexes proprioceptifs (29). Réflexes extéroceptifs (30)	
	Marche	32
	Redressement	33
	Mouvement propositionnel	34
	Syndrome pseudobulbaire	38
	Noyaux de la base — syndrome extrapyramidaux	39
3	Cervelet — Ataxies cérébelleuses	43
	Systématisation	43
	Cortex cérébelleux (43). Connexions cérébelleuses (44). Divisions fonctionnelles du cervelet (45)	
	Sémiologie cérébelleuse	46
	Ataxie cérébelleuse (46). Syndromes cérébelleux (47)	
	Causes des ataxies cérébelleuses	48
	Ataxies cérébelleuses acquises (48). Ataxies cérébelleuses dégénératives sporadiques (49). Ataxies cérébelleuses dégénératives héréditaires (49)	
4	Mouvements anormaux	55
	Tremblement	55
	Divers types de tremblement (55). Tremblement essentiel (56).	
	Tremblements symptomatiques de maladies neurologiques (57).	
	Tremblement fonctionnel (psychogène) (58)	
	Myoclonies	58

Tics	60
Mouvements choréiques, balliques et athétosiques	61
Maladie de Huntington (61)	
Dystonies	64
Dystonies primitives (64). Dystonies symptomatiques (67).	
Dystonies/dyskinésies paroxystiques (67)	
5 Nerfs crâniens — Olfaction (I) ; vision : nerf optique (II) et nerfs oculomoteurs (III, IV et VI) ; audition et équilibre (VIII)	71
Olfaction	71
Vision	73
Évaluation clinique (73). Rétine (74). Nerf optique (77). Neuropathies optiques (77). Chiasma optique (80). En aval du chiasma (81). Cortex visuel (81)	
Motilité oculaire	82
Muscles oculomoteurs (82). Nerfs oculomoteurs (84). Mouvements conjugués des yeux (85). Regard (89)	
Audition (VIII : nerf cochléaire)	90
Voies de l'audition (90). Sémiologie de l'audition (90)	
Système vestibulaire (VIII : nerf vestibulaire)	93
Syndrome vestibulaire (94)	
6 Nerfs crâniens	99
Face (V et VII) ; bouche, pharynx, larynx (IX, X et XII) ; cou (XI)	99
Nerf trijumeau (V)	99
Trijumeau sensitif (99). Trijumeau moteur (101). Névralgie « essentielle » du trijumeau (102)	
Nerf facial (VII)	105
Systématisation (105). Paralyse faciale périphérique (106). Hémispasme facial primitif (109). Névralgie du nerf intermédiaire de Wrisberg (109)	
Nerf glossopharyngien (IX)	109
Systématisation (110). Sémiologie (110)	
Nerf vague (X)	110
Systématisation (110). Sémiologie (111)	
Nerf spinal/nerf accessoire (XI)	111
Nerf hypoglosse (XII)	112
Paralysies multiples des nerfs crâniens	112
7 Fonctions végétatives – Dysautonomies	115
Système nerveux autonome	115
Effecteurs du système autonome (115). Contrôle central des neurones effecteurs (116). Sémiologie du système autonome (116)	
Syndromes hypothalamiques	124
Rôle endocrinien (124). Régulation thermique (126). Soif (127). Faim (127)	
Respiration	128
8 Coma et confusion mentale aiguë	131
Coma	131
Examen neurologique du malade comateux (132). Diagnostic différentiel (135). Profondeur du coma (136). Évolution (137)	
Confusion mentale aiguë	138
Sémiologie de la confusion mentale aiguë (139)	
Causes du coma et de la confusion mentale aiguë	140
Encéphalopathies métaboliques (140). Encéphalopathies toxiques (144)	

9	Troubles du cycle veille-sommeil	149
	Éveil	149
	Tronc cérébral et éveil (149). Électroencéphalogramme de veille (150)	
	Sommeil	150
	Rêves	151
	Alternance veille-sommeil	152
	Troubles de l'éveil : somnolence diurne, hypersomnie	152
	Syndrome des apnées du sommeil (152). Narcolepsie avec cataplexie (syndrome de Gélinau) (153). Hypersomnie idiopathique (154). Syndrome de Kleine-Levin (154)	
	Troubles du sommeil	154
	Parasomnies (154). Insomnies (155)	
10	Émotion, motivation, comportement et cognition	159
	Émotion	159
	Fonctions cognitives	160
	Syndrome préfrontal	160
	Le langage	163
	Genèse du langage (163). Organisation cérébrale du langage (164). Régulation du langage (164)	
	Aphasies	167
	Sémiologie de l'aphasie (167). Principales variétés de l'aphasie (170). Causes des aphasies (173)	
	Mémoire	174
	Mémoire déclarative et mémoire procédurale (174). Mémoire immédiate et mémoire de travail (175). Mémoire à long terme (175). Évaluation de la mémoire déclarative (176). Passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (stockage) (177). Syndromes amnésiques (178)	
	Activités gestuelles — Apraxies	180
	Agnosies	183
	Connaissance du corps — Troubles somatognosiques (183). Connaissance de l'espace — Agnosies spatiales (184). Agnosies visuelles (186). Agnosie tactile (188). Agnosie auditive (188). Anosognosie (189)	
	Syndrome de dysconnexion calleuse	189
11	Épilepsie	191
	Crises épileptiques	191
	Crises généralisées (191). Crises partielles (192). Diagnostic (195). États de mal épileptique (197)	
	Syndromes épileptiques	198
	Chez le nouveau-né et le nourrisson (198). Chez l'enfant (199). Chez l'adolescent ou l'adulte jeune (199). Épilepsies réflexes (200). Encéphalopathies épileptiques de la première enfance (201). Épilepsies myocloniques progressives (EMP) (203)	
	Épilepsie et troubles cognitifs	203
	Troubles psychiatriques	204
	Causes de l'épilepsie	204
	Crises occasionnelles (204). Épilepsies symptomatiques (205). Syndromes neurocutanés (phacomatoses) (206). Épilepsies auto-immunes (207). Encéphalite de Rasmussen (208). Épilepsie idiopathique (208)	
	Physiopathologie	208
	Crises focales (partielles) (209). Crises généralisées (210)	

	Traitement	210
	Médicaments antiépileptiques (211). Décision de traiter (211). Choix du traitement (211). Surveillance et adaptation du traitement (212). Continuité du traitement (213). Épilepsies pharmacorésistantes (213). Épilepsie et surmortalité (213). Médicaments antiépileptiques et grossesse (214). Traitement chirurgical (214). Neuromodulation (215)	
12	Céphalées	217
	Céphalées aiguës récentes	217
	Céphalées persistantes /récurrentes symptomatiques	219
	Céphalées persistantes/récurrentes primitives	220
	Céphalée de tension (220). Migraine (221). Migraine sans aura (222). Migraine avec aura (222)	
	Céphalées trigémino-autonomiques	228
	<i>Cluster headache</i> (aussi nommé « algie vasculaire de la face ») (228). Hémicrânie paroxystique chronique et hémicrânie continue (230). Syndrome SUNCT (230). Céphalée hypnique (230)	
13	Neuropathies périphériques I : neuropathies focales et multifocales	233
	Système nerveux périphérique — Généralités	233
	Constitution (233). Transport axonal (233). Cellules de Schwann (234). Dégénérescence et régénération des fibres nerveuses (236). Neuropathies démyélinisantes (237). Ganglionopathies (237). Étiologie des neuropathies périphériques (238)	
	Neuropathies focales	238
	Radiculopathies (238). Plexopathies (242)	
	Neuropathies tronculaires	246
	Causes des neuropathies tronculaires (246). Neuropathies tronculaires du membre supérieur (248). Neuropathies tronculaires du membre inférieur (252)	
	Neuropathies multifocales	255
	Vascularites (255). Neuropathies focales et multifocales du diabète (256). Sarcoidose (257). Neuropathies hanséniennes (257). Neuropathies multifocales avec bloc de conduction (258)	
14	Neuropathies périphériques II : polyneuropathies	261
	Classification	261
	Polyneuropathies aiguës et subaiguës	262
	Polyneuroradiculopathies inflammatoires aiguës (262). Porphyrries aiguës (265). Neuropathies paranéoplasiques (266)	
	Polyneuropathies chroniques	267
	Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (267). Neuropathies des dysglobulinémies et des proliférations lymphoplasmocytaires (268). Neuropathies amyloïdes (269). Neuropathies toxi-infectieuses (271). Neuropathies iatrogènes (271). Neuropathies toxiques (272). Causes nutritionnelles (273). Causes métaboliques (274). Polyneuropathies dégénératives génétiques (276)	
15	Le canal rachidien et son contenu	281
	Anomalies du développement	281
	Fermeture incomplète du tube neural (281). Moelle basse (283). Anomalie de Chiari (283). Impression basilaire (284)	
	Compressions de la moelle et de la queue de cheval	284
	Syndrome de compression médullaire (285). Syndrome de compression de la queue de cheval (286). Causes de compression de la moelle et de la queue de cheval (286)	
	Sténose du canal rachidien	290

Syringomyélie	291
Pathologie vasculaire de la moelle	295
Dispositif vasculaire (295). Infarctus médullaires (297). Ischémie médullaire chronique (301). Infarctus veineux (301). Hématomes intrarachidiens (302)	
Myélites transverses	302
Dégénérescence combinée de la moelle	303
Carence en vitamine B12 (303). Carence en cuivre (305)	
Myélopathies postradiques	305
16 Maladies inflammatoires primitives du système nerveux central	309
Sclérose en plaques	309
Neuropathologie (309). Causes (310). Étude clinique (311). Diagnostic — Examens complémentaires (318). Traitement (321)	
Neuromyérite optique de Devic (NMO)	325
Encéphalomyélite aiguë disséminée	326
Maladie démyélinisante associée à des anticorps anti-MOG	327
Encéphalites auto-immunes idiopathiques et paranéoplasiques	327
Angéites cérébrales primitives	330
Maladies inflammatoires systémiques	330
Lupus érythémateux disséminé (330). Syndrome de Sjögren (331). Neuro-Behçet (331). Granulomatoses (332)	
17 Maladies dégénératives du motoneurone central et/ou périphérique	335
Sclérose latérale amyotrophique	335
Étude clinique (336). Examens complémentaires (338). Diagnostic différentiel (338). Étiologie (339). Traitement (340)	
Sclérose latérale primitive (SLP)	340
Amyotrophie bulbo-spinale progressive (maladie de Kennedy)	341
Amyotrophies spinales progressives de l'enfant	342
Amyotrophies spinales progressives de l'adulte	343
Paraplégies spastiques familiales	343
18 Syndromes parkinsoniens	347
Syndromes parkinsoniens dégénératifs	347
Maladie de Parkinson (347). Dégénérescence corticobasale (DCB) (361). Paralyse supranucléaire progressive (PSP) (362). Atrophie multisystématisée (MSA) (363)	
Syndromes parkinsoniens non dégénératifs	363
Surcharge en cuivre : la maladie de Wilson (363). Surcharge en manganèse (366). Surcharge en fer (366). Encéphalites (367). Ischémie — Anoxie (368). Calcifications des noyaux de la base (368). Traumatismes crâniens (368)	
19 Pathologie vasculaire cérébrale — Ischémie d'origine artérielle	371
Dispositif artériel	371
Système carotidien (371). Système vertébro-basilaire (374). Territoires artériels du tronc cérébral (375). Voies de suppléance (375). Débit sanguin cérébral (376).	
Accidents ischémiques cérébraux	379
Accidents ischémiques transitoires (379). Accidents ischémiques constitués : infarctus cérébraux (381).	
Prise en charge à la phase aiguë : l'urgence vasculaire cérébrale	391
Diagnostic (391). Traitement (392).	

	Causes des accidents ischémiques cérébraux	393
	Embolies cérébrales d'origine cardiaque (394). Maladies des artères cérébrales de gros et moyen calibre (395). États préthrombotiques (402).	
	Prévention secondaire	402
	Contrôle des facteurs de risque (403). Traitement antithrombotique (403). Traitement d'une sténose de l'artère carotide interne (404). Traitement des sténoses des artères cérébrales intracrâniennes (404).	
	Maladies des petits vaisseaux	404
	Démence artériopathique (406). Angiopathies cérébrales aiguës réversibles (407).	
20	Pathologie vasculaire cérébrale — Accidents hémorragiques — Thromboses veineuses cérébrales	409
	Hémorragie cérébrale	409
	Sémiologie générale, diagnostic (409). Formes anatomo-cliniques (410). Traitement (412). Étiologie (413)	
	Hémorragie sous-arachnoidienne	417
	Sémiologie, diagnostic (417). Anévrismes artériels intracrâniens (419). Sidérose superficielle du système nerveux central (422)	
	Thromboses veineuses cérébrales	422
	Dispositif veineux (422). Étiologie (424). Physiopathologie (424). Manifestations cliniques (424). Imagerie (425). Traitement (425)	
	Fistules carotido-caverneuses	426
21	La boîte crânienne et son contenu — Liquide céphalorachidien — Hydrocéphalies — Hyper- et hypotension intracrâniennes — Engagements cérébraux.	429
	Liquide céphalorachidien	429
	Hydrocéphalie	430
	Hypotension intracrânienne	432
	Hypertension intracrânienne	432
	Physiopathologie (432). Signes cliniques (432). Causes (433)	
	Engagements cérébraux	434
22	Tumeurs intracrâniennes	437
	Diagnostic	437
	Classification des tumeurs cérébrales	438
	Tumeurs extracérébrales (439). Tumeurs intracérébrales (443). Tumeurs intraventriculaires (447). Tumeurs de la région pinéale (447). Médulloblastome (448). Maladies génétiques et tumeurs du système nerveux (448)	
23	Infections du système nerveux	453
	Barrière sang-cerveau	453
	Infections bactérienne	453
	Méningites bactériennes aiguës (453). Abscess du cerveau (455). Empyème sous-dural (457). Tuberculose cérébro-méningée (457). Spirochétoses (458). Maladie de Whipple (461). Neurobrucellose (462). Rickettsioses (462)	
	Infections virales	462
	Entérovirus (463). Encéphalites de la rougeole (464). Herpes virus (465). Cytomégalovirus (CMV) (469). Encéphalomyéloradiculites virales transmises par des insectes (469). Coronavirus — Covid-19 (470). Encéphalite rabique (470). Virus JC — Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) (471). Rétrovirus (472). Orthopoxvirus simien (474)	

Infections fongiques	474
Infections parasitaires	474
Neuropaludisme (475). Toxoplasmose (475). Trypanosomiase (476).	
Amibiases cérébrales (477). Neurocysticercose (477). Échinococcose	
kystique (kyste hydatique) (478). Échinococcose alvéolaire (478).	
Cénurose (478). Bilharzioses (schistosomiase) (478). Filarioses (479).	
Trichinoses (479). Larva migrans (480)	
24 Démences neurodégénératives.	483
Maladie d'Alzheimer	483
Diagnostic (485). Formes atypiques (486). Diagnostic différentiel (486).	
Évolution (487). Étiologie (487). Traitement (488)	
Démence à corps de Lewy	489
Dégénérescence frontotemporale (DFT)	490
Variante comportementale (490). Variante aphasie primaire progressive	
(490). Association à la sclérose latérale amyotrophique (491). Lésions de	
la dégénérescence frontotemporale (491). Génétique (491)	
Encéphalopathies à prions — Maladie de Creutzfeldt-Jakob	492
Maladie de Creutzfeldt-Jakob (492). Insomnie familiale fatale (493).	
Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (494). Kuru (494)	
25 Traumatismes craniocérébraux	497
Commotion cérébrale	497
Contusions cérébrales	498
Hématomes intracrâniens	498
Hématome extradural (499). Hématome sous-dural (499).	
Hématome intracérébral (500)	
Examen initial	500
Facteurs d'aggravation secondaire	501
Séquelles neurologiques des traumatismes crâniens	502
Séquelles cognitives (503). Épilepsie post-traumatique (503). Syndrome	
postcommotionnel (504). Encéphalopathie traumatique chronique (505)	
26 Maladies neurologiques dues à une erreur innée	
du métabolisme	507
Physiopathologie.	507
Modes de révélation	507
Aminoacidopathies	508
Acidémies/aciduries organiques	509
Anomalies du cycle de l'urée.	509
Anomalies du métabolisme des purines	510
Anomalies du métabolisme des neuromédiateurs	510
Déficit héréditaire en cuivre : la maladie de Menkes	510
Déficits héréditaires en lipoprotéines	510
Anomalies du métabolisme énergétique.	511
Glycogénoses (511). Déficit en pyruvate déshydrogénase (511).	
Mitochondriopathies (511)	
Maladies lysosomales	515
Sphingolipidoses (515). Céroïdes-lipofuscinoses neuronales (517).	
Sialidoses (518). Mucopolysaccharidoses (518)	
Maladies peroxysomales	518
Adrénoleucodystrophie/Adrénomyélonéuropathie (518). Maladie	
de Refsum (519)	
Leucodystrophies.	519

27	Maladies du muscle	523
	Sémiologie générale.	523
	Dystrophies musculaires progressives.	524
	Dystrophie de Duchenne (524). Dystrophie de Becker (525). Dystrophie myotonique de type 1 : maladie de Steinert (525). Dystrophie musculaire myotonique de type 2 (527). Dystrophie facio-scapulo-humérale (527). Dystrophies des ceintures (527). Dystrophie type Emery-Dreifuss (528). Dystrophies musculaires distales (529). Dystrophie oculopharyngée (529). Myopathies myofibrillaires (529). Dystrophies musculaires congénitales et myopathies congénitales (529)	
	Myopathies métaboliques.	531
	Glycogénoses musculaires (531). Myopathies lipidiques (532). Myopathies mitochondriales (533)	
	Myopathies inflammatoires	533
	Polymyosites et dermatomyosites (533). Myosites nécrosantes auto-immunes (534). Myosite à inclusion (535)	
	Canalopathies musculaires	535
	Paralysie périodique familiale avec hypokaliémie (535). Paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique (536). Paralysie périodique familiale hyperkaliémique (536). Syndrome d'Andersen (536). Myotonies congénitales (536)	
	Myopathies endocriniennes	537
	Hyperthyroïdie (537). Hypothyroïdie (537). Hypercorticisme (537). Maladie d'Addison (537). Myopathie des affections osseuses métaboliques (538)	
	Myopathies toxiques et médicamenteuses	538
	Syndromes musculaires aigus	538
	Rhabdomyolyse (538). Hyperthermie maligne (538)	
28	Maladies de la jonction neuromusculaire	541
	Transmission neuromusculaire	541
	Blocs neuromusculaires.	542
	Myasthénie auto-immune (542). Syndrome de Lambert-Eaton (548). Syndromes myasthéniques congénitaux non auto-immuns (548)	
29	Troubles neurodéveloppementaux	551
	Développement psychomoteur.	551
	Encéphalopathie hypoxique/ischémique périnatale	551
	Agénésie du corps calleux	552
	Anomalies de la migration neuronale.	553
	Retards mentaux liés à l'X.	554
	Syndrome de l'X fragile (554). Syndrome de Rett (554). Insuffisance en créatine liée à l'X (555)	
	Trisomie 21	555
	Syndrome d'Angelman	555
	Syndrome de Williams	556
	Troubles spécifiques de l'acquisition du langage	556
	Troubles du développement relationnel : « spectre de l'autisme ».	556
	Syndrome d'Asperger (557)	
	Syndrome trouble de l'attention-hyperactivité	557
	Index	559

Préface

Lorsque le Pr Jean Cambier fut amené à prendre la direction du service de neurologie de l'hôpital Beaujon, il ressentit la nécessité d'écrire pour ses étudiants un ouvrage moderne de neurologie qui serait également utile aux praticiens. La création par la librairie Masson de la série des *Abrégés* lui permit de concrétiser son projet. Pourquoi le succès de cette première version, préfacée par le Pr Paul Castaigne en 1969, fut-il si immédiat, sans se départir au cours des éditions successives ? Ce succès tient essentiellement aux qualités pédagogiques de Jean Cambier. Jeune agrégé du Pr Alajouanine à la Clinique des maladies du système nerveux de la Salpêtrière, il faisait découvrir aux internes que nous étions une nouvelle conception de la neurologie. Certes, la séméiologie classique n'était pas oubliée, mais elle donnait lieu à des explications neurophysiologiques qui dépassaient de loin les traditionnelles corrélations anatomocliniques. En insistant sur la notion de fonction lésée, on peut dire que Jean Cambier a renouvelé la neurologie française, non seulement dans ses articles originaux, mais encore dans une publication périodique modestement appelée *Propédeutique neurologique*, qui était déjà l'ébauche de l'*Abrégé* à venir.

En 55 ans, la neurologie s'est considérablement enrichie, dans de nombreux domaines, comme ceux de l'imagerie, de la génétique, de l'immunologie ou de la neuropathologie. Celui qui voudrait retracer son histoire pendant cette période le ferait aisément en consultant les 14 éditions successives de cet *Abrégé* !

Le plus ancien collaborateur de Jean Cambier, le Pr Maurice Masson, a suivi le maître depuis son internat. Devenu professeur, il lui a succédé à l'hôpital Beaujon. Il a toujours fait preuve des qualités d'un clinicien remarquable, alimentées par une mise à jour constante de sa documentation neurologique. Maurice Masson a été l'infatigable continuateur de l'œuvre pédagogique qu'il avait entreprise avec Jean Cambier, rédigeant seul les dix dernières éditions de cet ouvrage. Maurice Masson y a chaque fois intégré l'essentiel des progrès accomplis au fil des années, complétés d'une bibliographie actualisée. C'est avec l'aide de sa fille Catherine Masson, neurologue de l'hôpital Bichat, qu'il a rédigé la présente édition de cet ouvrage.

En neurologie, l'*Abrégé* reste aujourd'hui, pour le praticien francophone, le manuel de référence, lui permettant d'aborder sereinement le patient souvent désorienté par un foisonnement d'informations médicales incontrôlées. Les étudiants et les enseignants y trouveront une approche structurée et raisonnée des affections du système nerveux, et une aide à la sélection des connaissances à acquérir et à transmettre.

Le Pr Jean Cambier s'est éteint en novembre 2022. Trois des rédacteurs de la première édition, Henri Dehen, Pierre Delaporte et Pierre Creissard, nous ont également quittés. C'est aujourd'hui, de la part de Maurice Masson, un honneur et un témoignage de reconnaissance pour deux anciens chefs de clinique de Jean

XVIII

Cambier, dont le premier fut l'un des premiers contributeurs de l'*Abrégé*, de se voir confier le soin de rédiger cette préface. Puisse cette nouvelle édition de l'*Abrégé de neurologie* connaître, pour le plus grand bénéfice de ses lecteurs, le succès des précédentes.

Bernard Lechevalier et Fausto Viader
Membres de l'Académie de médecine

Avant-propos à la 14^e édition

Les auteurs, en préparant cette 14^e édition de leur livre, ont eu manifestement à l'esprit cette citation de Nicolas Boileau :

*Hâtez-vous lentement, et sans perdre courage,
Vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage,
Polissez-le sans cesse, et le repolissez,
Ajoutez quelquefois, et souvent effacez.*
Nicolas Boileau — *L'Art poétique*

L'ouvrage a été remis sur le métier, restructuré, avec la mise à jour de tous les chapitres et la création de nouveaux chapitres, notamment : « Mouvements anormaux » ; « Ataxies cérébelleuses » ; « Émotions, motivation, comportement et cognition ».

Ce qui a été maintenu, c'est la tradition anatomo-clinique qui a fait la réputation de la neurologie française et européenne. L'apport essentiel de l'imagerie et de la génétique ne doit pas faire négliger ces bases fondamentales qui sont essentielles à la bonne orientation des investigations complémentaires.

Une navigation à l'écoute des vents portants, tout en maintenant le cap, est probablement une explication de la longévité de l'*Abrégé de neurologie*. La passion des neurologues pour leur spécialité, qui fait que leur appétence pour la formation continue a largement anticipé les textes réglementaires, a consolidé sa réputation. L'accueil qu'il a reçu auprès des étudiants a fait le reste. Conçu à leur intention, l'*Abrégé* a démystifié une sémiologie et une pathologie réputées difficiles. La satisfaction des auteurs est de constater que bon nombre de praticiens l'ont gardé comme référence.

Jean Cambier, Maurice Masson, Catherine Masson

Sensibilité

La sensibilité a pour l'organisme deux significations correspondant sensiblement aux concepts définis par H. Head distinguant une modalité protopathique et une modalité épicrotique. La sensibilité protopathique a une fonction d'alarme, reposant sur des informations « brutes » à l'origine de réactions d'évitement (douleur) ou au contraire d'orientation vers des stimulations non douloureuses. La sensibilité épicrotique a une finalité cognitive ; elle repose sur des informations précises indispensables à l'analyse des caractères physiques des objets, à leur identification et à l'adaptation des gestes propositionnels.

Ces deux modalités reposent sur deux dispositifs séparés et complémentaires :

- le *système lemniscal* — ainsi désigné parce qu'il emprunte le ruban de Reil, ou lemnisque médian — est une voie directe, rapide, paucisynaptique, dont les relais sont construits pour accentuer les caractères discriminatifs spatiaux et temporels de l'information ;
- le *système extralemniscal* utilise des voies de conduction plus lentes, multisynaptiques, avec survenue à chaque niveau de phénomènes de sommation spatiale et temporelle.

Détection du message sensitif

La détection du message sensitif repose sur l'activation de terminaisons nerveuses réparties au sein des téguments et des structures profondes — tendons, muscles, vaisseaux, viscères. Ces terminaisons, libres ou associées à des récepteurs spécifiques, transforment une stimulation mécanique, thermique ou nociceptive en un message afférent.

La stimulation entraîne tout d'abord une dépolarisation localisée au récepteur (potentiel de récepteur). Lorsque ce potentiel atteint une valeur critique, il déclenche la propagation d'influx sur la fibre sensitive (potentiel propagé). La fréquence des potentiels propagés permet au système nerveux central de reconnaître l'intensité du message. Lors d'une stimulation d'intensité constante, la fréquence des influx présente généralement une diminution. Les messages nociceptifs échappent dans une large mesure à ce phénomène d'adaptation et peuvent même donner lieu à une sensibilisation.

Toutes les afférences sensitives gagnent la moelle par les racines postérieures. Chaque racine postérieure correspond à une région déterminée des téguments (dermatome) et à un secteur des structures profondes. Le ganglion rachidien, situé sur la racine postérieure, renferme le corps cellulaire du premier neurone pour toutes les afférences du segment correspondant.

Système lemniscal

De ce système dépendent les capacités discriminatives concernant le tact épiermique, la pression, la sensibilité vibratoire, le sens de position et la perception du mouvement (figure 1.1). Les afférences sont issues de récepteurs spécialisés situés dans la peau, le tissu sous-cutané, les capsules articulaires (corpuscules de Meissner, disques de Merkel, de Pacini, terminaisons associées à la base d'un poil). Ces récepteurs confèrent à la fibre la capacité de répondre à une stimulation par une décharge intense et de brève durée.

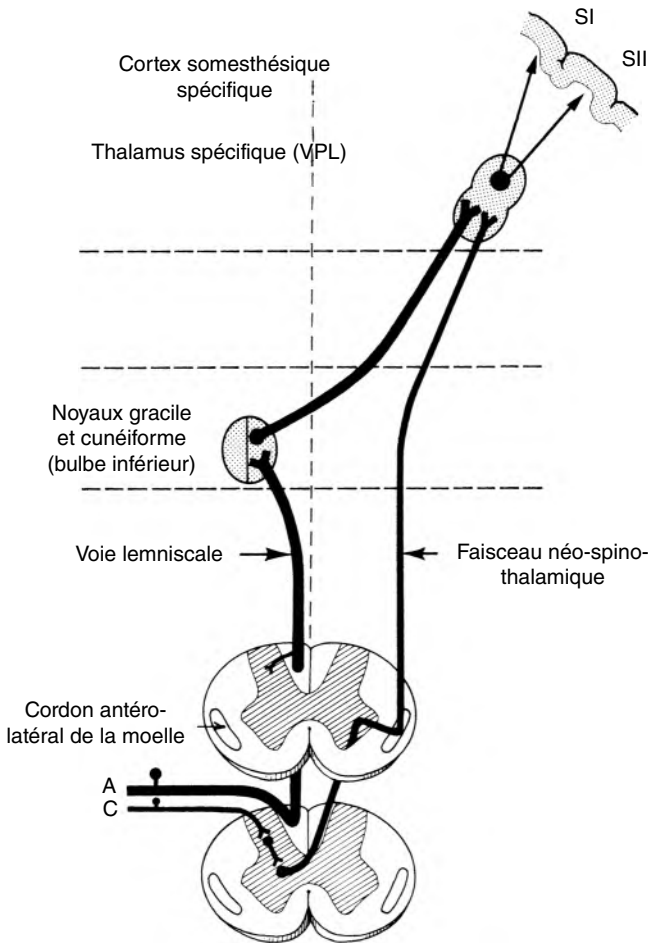


Figure 1.1. Représentation schématique de la voie lemniscale, dont on doit rapprocher fonctionnellement la voie néo-spinothalamique.

SI : somesthésie I ; SII : somesthésie II ; VPL : ventro-postéro-latéral.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Les fibres afférentes sont des fibres myélinisées de diamètre moyen ($A\beta$), de conduction relativement rapide (30-70 m/s). Le prolongement central des neurones monte dans le cordon postérieur homolatéral. Le premier relais sur cette voie se situe au niveau bulbaire dans les noyaux gracile et cunéiforme. Le deuxième neurone, après décussation, constitue le ruban de Reil ou lemnisque médian, qui gagne le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus. De là, un troisième neurone assure la projection aux aires corticales somesthésiques. L'aire somesthésique I (SI) est constituée par la circonvolution pariétale ascendante sur laquelle la sensibilité de l'hémicorps controlatéral dessine l'*homunculus* inversé avec la tête à la partie basse de la circonvolution et le membre inférieur à la face interne de l'hémisphère. L'aire somesthésique II (SII) est située au niveau du versant supérieur de la scissure de Sylvius.

Tout au long de cette voie, l'organisation somatotopique est parfaitement respectée et le fonctionnement des relais est tel qu'il accentue le caractère discriminatif de l'information. Chaque stimulus, en même temps qu'il active un groupe de neurones, en inhibe un autre situé aux alentours (inhibition latérale). Ce phénomène se répète à tous les étages du système nerveux central. En interdisant la fusion des zones excitées, ce processus d'inhibition permet de percevoir que des stimuli distincts ont été délivrés.

Système extralemniscal

Du système extralemniscal dépendent les sensations douloureuses, thermiques, le tact grossier non discriminatif, les sensations de démangeaison, de chatouillement et les sensations sexuelles (figure 1.2).

La détection de ces sensations est assurée par des terminaisons libres et par des récepteurs électivement sensibles au chaud ou au froid (corpuscules de Krause et de Ruffini). Leur transmission se fait par des fibres fines, peu myélinisées (fibres $A\delta$: 5-30 m/s), ou par des fibres non myélinisées (fibres C : 0,5-2 m/s). Ces fibres se terminent dans la corne postérieure de la moelle de façon variable. Certaines atteignent directement le deuxième neurone sensitif situé dans les couches IV, V et VI. D'autres font relais sur les interneurons de la substance gélatineuse de Rolando (couche II) qui est une zone de convergence et d'intégration de nombreux influx.

Quelles que soient les modalités de relais dans la corne postérieure, le deuxième neurone sensitif croise la ligne médiane et gagne le cordon antérolatéral du côté opposé. Deux composantes peuvent être distinguées au sein de ce système :

- la voie néo-spinothalamique, particulière aux primates, est peu importante sur le plan quantitatif. Il s'agit d'une voie oligosynaptique très semblable à la voie lemniscale sur le plan fonctionnel. Elle se termine comme elle dans le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus puis se projette sur le cortex somatosensitif SI et surtout SII. Cette voie conduit des messages tactiles, thermiques et douloureux (douleur localisée) ;
- la voie spino-réticulo-thalamique (figure 1.3) est le support de la douleur diffuse transmise par les terminaisons périphériques libres des fibres C amyéliniques.

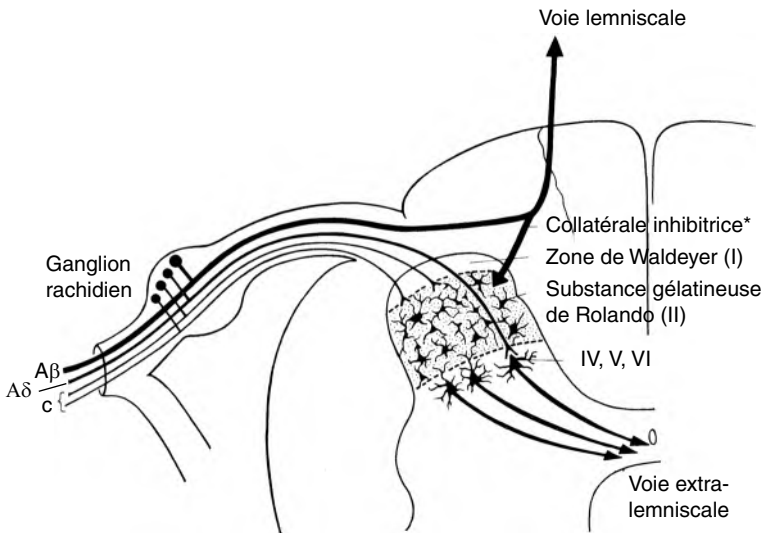


Figure 1.2. Artulations synaptiques au niveau de la corne postérieure de la moelle.

Les fibres myélinisées de petit diamètre (Aδ) font relais sur les neurones nociceptifs à l'origine de la voie néo-spinothalamique.

Les fibres C amyéliniques se terminent sur des interneurons de la corne postérieure qui :

1) mettent en jeu les réflexes nociceptifs segmentaires ; 2) projettent sur les neurones nocicepteurs à l'origine de la voie spino-réticulo-thalamique.

Les fibres myélinisées à conduction rapide (Aβ), à l'origine de la voie lemniscale homolatérale, ont des projections collatérales sur les interneurons de la corne postérieure. Ils ont une action inhibitrice sur les neurones nociceptifs à l'origine de la voie spino-réticulo-thalamique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Il s'agit d'un système multisynaptique où s'effectue à chaque niveau une sommation spatiale et temporelle des informations afférentes, opération opposée à la discrimination. Très peu de fibres sont spinothalamiques, se terminant dans les noyaux intralaminaires (système paléo-spinothalamique). La majorité des fibres se termine dans des noyaux réticulaires du tronc cérébral : noyau parabrachial, substance grise périaqueducule. Au-delà du tronc cérébral, cette voie possède des projections sur l'amygdale, l'hypothalamus, le cortex insulaire et le cortex cingulaire antérieur.

Sémiologie des troubles sensitifs

Troubles sensitifs subjectifs

Il peut s'agir de douleurs, de dysesthésies ou de paresthésies :

- les douleurs seront étudiées dans la section nociception. On peut en rapprocher les dysesthésies qui sont des sensations anormales non douloureuses mais désagréables, habituellement stimulus-dépendantes ;

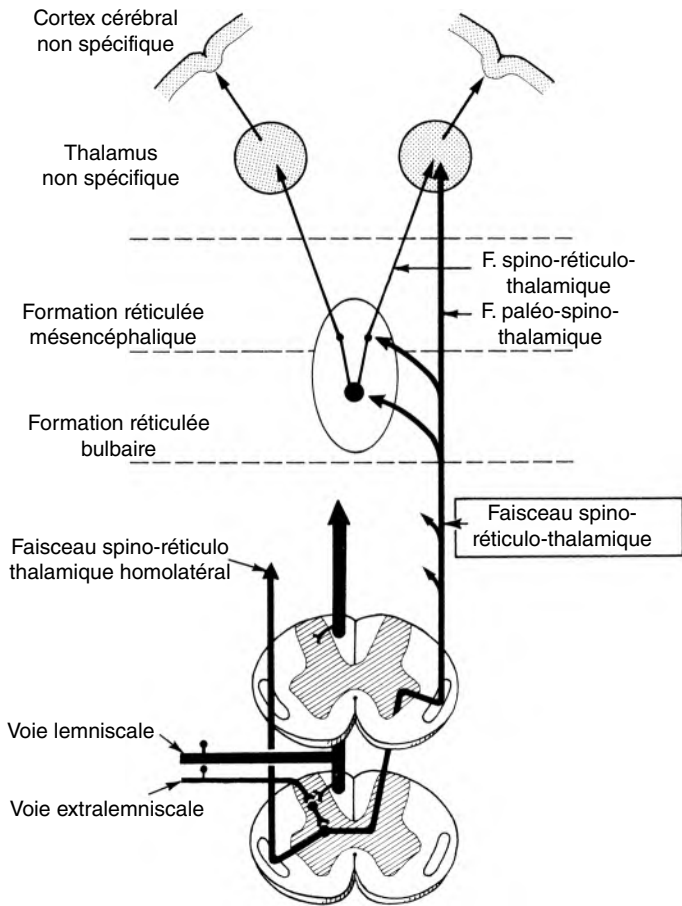


Figure 1.3. Représentation schématique des afférences somesthésiques du système extralemniscal.

Les voies sont essentiellement contralatérales mais il existe également un contingent homolatéral. La majorité des fibres se terminent dans la formation réticulée du tronc cérébral. À noter, par ailleurs, la projection corticale bilatérale.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- les paresthésies sont des sensations anormales non douloureuses de qualité variable : fourmillement, picotement, sensation d'enraidissement cutané (peau cartonnée), parfois aussi sensations thermiques. Elles peuvent être provoquées par le frôlement superficiel des téguments ou être en apparence spontanées. Le mécanisme des paresthésies est imparfaitement connu. Dans les atteintes des nerfs périphériques (compression d'un tronc nerveux, polyneuropathie), comme dans les lésions de la moelle (dégénérescence combinée, sclérose en plaques), on note une relation entre les paresthésies et l'atteinte des fibres à conduction rapide du système lemniscal.

Examen des modalités élémentaires de la sensibilité

Leur atteinte peut être évaluée dans l'absolu (perception ou non-perception) lorsqu'il s'agit d'une anesthésie, ou par comparaison avec une zone de sensibilité normale lorsqu'il y a seulement une hypoesthésie.

- La sensibilité tactile est explorée avec un coton ou à la rigueur au doigt ; on peut également utiliser comme stimulus la mobilisation d'un poil.
- La sensibilité à la douleur des téguments est examinée à l'aide d'une épingle. On étudie la sensibilité douloureuse des structures profondes par la pression (tendon d'Achille, testicule, troncs nerveux, etc.).
- La sensibilité thermique est étudiée à l'aide de tubes contenant de l'eau chaude ou froide ; le tube froid doit être autour de 5 à 15 °C, le tube chaud aux environs de 40 à 45 °C. Des températures plus basses ou plus élevées risqueraient de provoquer une sensation douloureuse plus que thermique. Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte des inégalités de sensibilité qui existent normalement sur les différentes parties du corps. Ainsi, la pulpe des doigts, dont la sensibilité tactile est très développée, est en revanche relativement insensible à la douleur. D'un autre côté, on note une modification brusque de l'intensité de la perception lorsque l'on passe, sur le thorax, du dermatome C4 au dermatome D3 et, à la face postérieure de la cuisse, du dermatome L2 au dermatome S2.

Au terme de cette analyse des sensibilités élémentaires, il est possible de préciser la topographie des troubles sensitifs, leur intensité et leur formule, qui peut être globale ou dissociée, par exemple perte des sensibilités thermique et douloureuse contrastant avec la conservation de la sensibilité tactile.

Examen des capacités de discrimination sensitive

Ce temps de l'examen s'adresse à des modalités plus fines de la sensibilité qui mettent en jeu principalement le système lemniscal : notion de position des articulations, discrimination de sensations itératives ou simultanées.

- Les *notions de position et de mouvement* peuvent être étudiées à la racine des membres, mais c'est plus spécialement à l'extrémité distale que l'examen permet de déceler des altérations encore discrètes. On demande au patient, dont on mobilise passivement un doigt ou un orteil, d'identifier, sans le contrôle de la vue, la position dans laquelle le segment de membre a été placé ou de signaler le déplacement dès qu'il le perçoit ou d'en indiquer la direction. On peut aussi placer l'articulation à explorer dans une certaine position et demander que la même attitude soit reproduite par l'articulation symétrique.
- L'*ataxie sensitive* résulte d'un déficit du contrôle sensitif du mouvement. C'est un trouble qui est aggravé par la fermeture des yeux. Les mouvements sont dysmétriques. La marche est instable et talonnante. Le patient est incapable de tenir debout les pieds joints et les yeux fermés (signe de Romberg). Le signe de la main instable ataxique consiste en des mouvements pseudo-athétosiques des doigts quand le patient maintient ses membres supérieurs étendus devant lui sans le contrôle visuel. Le contrôle sensitif du mouvement peut être altéré par des lésions intéressant le système nerveux périphérique, les cordons postérieurs, le thalamus ou le cortex somatosensitif.

- La *sensibilité vibratoire* (pallesthésie) est explorée à l'aide du diapason appliqué sur une surface osseuse. Pour déceler une simple diminution de la pallesthésie, on maintient le diapason en regard de la région explorée jusqu'à ce que le sujet cesse de percevoir la vibration, puis on s'assure que la vibration est encore perceptible par l'observateur. La conservation de la pallesthésie dépend de la capacité des fibres myélinisées à conduction rapide de transmettre de façon distincte des stimulations très brèves et rapprochées. La sensibilité vibratoire distale est souvent altérée chez les sujets âgés.
- La *discrimination de deux points* est étudiée au moyen d'un compas. La distance minimale entre deux stimulations tactiles pour qu'elles soient perçues comme étant distinctes est de quelques millimètres à la pulpe des doigts, de plusieurs centimètres sur la cuisse. D'autres capacités discriminatives comprennent la localisation précise d'un stimulus (*topoesthésie*), l'évaluation du poids (*baresthésie*), la reconnaissance d'une forme géométrique, d'une lettre ou d'un nombre tracés sur la peau (*graphesthésie*).
- La *stéréognosie* est la faculté d'identifier des objets par la palpation. Plusieurs étapes peuvent apparaître dans le processus de reconnaissance concernant la taille, la forme et la texture de l'objet. Des perturbations élémentaires de la sensibilité, un trouble de la palpation peuvent perturber la stéréognosie. Cependant, la reconnaissance d'un objet résulte habituellement plus de l'identification d'un détail prégnant que d'une analyse systématique. Une discordance entre des troubles discrets des sensibilités élémentaires et une astéréognosie marquée est en faveur d'une lésion du lobe pariétal.
- L'*extinction sensitive* est un phénomène pathologique qui se caractérise par le fait qu'une stimulation, lorsqu'elle est portée simultanément de chaque côté du corps, est perçue seulement du côté sain. L'extinction sensitive, lorsque les sensibilités élémentaires sont normales, oriente vers une lésion du lobe pariétal.

Potentiels évoqués somesthésiques

La stimulation d'un nerf périphérique génère des potentiels qui peuvent être recueillis sur le rachis et le scalp. Ces potentiels permettent d'évaluer la vitesse de conduction des fibres myélinisées de gros calibre. Ils peuvent donc être normaux alors même qu'une atteinte des petites fibres est responsable de troubles de la sensibilité. Ils sont utiles pour déceler et localiser des lésions cliniquement occultes siégeant dans la moelle ou le tronc cérébral, notamment dans des affections démyélinisantes comme la sclérose en plaques. Ils sont utiles aussi pour déceler une souffrance médullaire lors de la chirurgie rachidienne.

Syndromes sensitifs topographiques

Lésions du système nerveux périphérique

Il est utile de délimiter sur un schéma l'aire d'un déficit sensitif pour localiser une lésion sur un tronc nerveux, un plexus ou une racine postérieure. Lors d'une atteinte d'une racine postérieure, la douleur est souvent prédominante avec peu de déficit sensitif.

Dans les polyneuropathies, le déficit sensitif intéresse de façon habituellement symétrique la partie distale des membres inférieurs, indiquant une atteinte longueur-dépendante des fibres. Le déficit porte sur la sensibilité discriminative dans les neuropathies des grosses fibres. Elle prédomine sur les sensibilités thermique et douloureuse dans les neuropathies des petites fibres, dans lesquelles peuvent être associés des troubles trophiques (maux perforants plantaires, arthropathies nerveuses).

Lésions de la moelle

Une lésion médullaire transverse peut entraîner dans le territoire sous-jacent une hypoesthésie ou une anesthésie intéressant de façon globale les diverses modalités sensitives. Cependant, la séparation des afférences sensitives dès leur entrée dans la moelle en un contingent lemniscal homolatéral et un contingent extralemniscal croisé explique la fréquence des atteintes dissociées. La mise en évidence d'un niveau supérieur du trouble sensitif ou son caractère suspendu a une grande valeur localisatrice.

Syndrome cordonal postérieur

Ce syndrome peut se manifester par des paresthésies, une ataxie sensitive, parfois un signe de Lhermitte : sensation de décharge électrique provoquée par la flexion de la nuque. Il est observé aussi bien dans les lésions intrinsèques des cordons postérieurs (sclérose en plaques) que dans les compressions à point de départ extramédullaire.

À l'examen, la perception du tact, de la douleur et de la température est préservée. Le déficit sensitif porte sur les capacités discriminatives : localisation d'une stimulation, discrimination de deux points stimulés simultanément, sensibilité vibratoire, sens de position.

Du syndrome cordonal postérieur pur diffère notablement le syndrome radiculo-cordonal postérieur résultant de lésions des racines postérieures ou des ganglions rachidiens postérieurs (ganglionopathies). Dans de tels cas, l'atteinte porte non seulement sur les fibres longues qui s'engagent dans les cordons postérieurs, mais aussi sur les autres afférences sensitives faisant relais dans la corne postérieure de la moelle. Le déficit sensitif intéresse toutes les modalités de la sensibilité, de façon distale et proximale ; il est associé à une aréflexie.

Syndrome spinothalamique

Une lésion du faisceau spinothalamique dans le cordon antérolatéral de la moelle produit une anesthésie thermique et douloureuse de toute la partie de l'hémicorps controlatéral sous-jacent à la lésion. Les autres modalités de la sensibilité sont conservées. Un syndrome douloureux chronique se développe parfois secondairement dans le territoire où la perception de la douleur est diminuée ou abolie.

Syndrome de Brown-Séquard

Il correspond à la lésion d'une hémimoelle et associe à un syndrome cordonal postérieur et un syndrome pyramidal du côté de la lésion un syndrome

spinothalamique du côté opposé. En pathologie, ce syndrome est souvent seulement ébauché, indiquant la latéralisation d'une lésion intra- ou extramédullaire.

Syndrome syringomyélique

Il se caractérise par l'existence dans un territoire suspendu d'une atteinte dissociée de la sensibilité portant sur les sensibilités thermique et douloureuse. La lésion responsable siège dans la corne postérieure ou dans la substance grise centromédullaire, interrompant les fibres conduisant les sensibilités thermique et douloureuse dans leur trajet de la corne postérieure vers le faisceau spinothalamique controlatéral. Dans le territoire intéressé, l'anesthésie thermique est variable : parfois le malade ne distingue absolument pas les qualités thermiques de la stimulation, parfois il interprète indifféremment comme froides ou chaudes toutes les stimulations thermiques. En ce qui concerne la douleur, il peut exister une véritable anesthésie ou une simple hypoesthésie. Il existe parfois, au sein de la zone suspendue, une région où la sensibilité tactile est supprimée, mais on trouve au-dessus ou en dessous l'anesthésie dissociée caractéristique.

Lésions du tronc cérébral

Au niveau du tronc cérébral, les voies lemniscales, qui ont croisé à partir des noyaux gracile et cunéiforme pour former le lemniisque médian, et les voies extralemniscales restent séparées, en particulier dans la région bulbo-protubérantielle. Des syndromes sensitifs dissociés peuvent être réalisés, prédominant suivant les cas sur les sensibilités thermique et douloureuse ou sur les sensibilités tactile et articulaire.

Les lésions latéralisées de la région bulbo-protubérantielle donnent lieu à un syndrome sensitif alterne très caractéristique : hémianesthésie thermique et douloureuse de l'hémicorps du côté opposé à la lésion par atteinte du faisceau spinothalamique, anesthésie thermique et douloureuse de la face du côté de la lésion par atteinte de la racine descendante du trijumeau.

Syndrome thalamique

Une lésion thalamique intéressant le noyau ventro-postéro-latéral et le noyau ventro-postéro-médial pour les fibres trigéminales entraîne un déficit sensitif, parfois limité, du côté opposé du corps ([figure 1.4](#)).

Les troubles sensitifs objectifs prédominent habituellement sur les modalités discriminatives de la sensibilité. Le phénomène de la main instable ataxique et l'astéréognosie sont souvent très nets. Mais il existe aussi habituellement, encore que de façon plus discrète, une atteinte des sensibilités thermique et douloureuse dont les seuils sont élevés. Une stimulation douloureuse doit, pour être efficace, atteindre une intensité anormalement élevée ; dès que ce seuil est franchi, la douleur est habituellement ressentie de façon particulièrement pénible et diffuse, parfois dans tout l'hémicorps ; elle est anormalement prolongée, persistant après la fin de la stimulation.

Cette intégration de toutes les perceptions dans la douleur réalise l'*hyperpathie thalamique*.

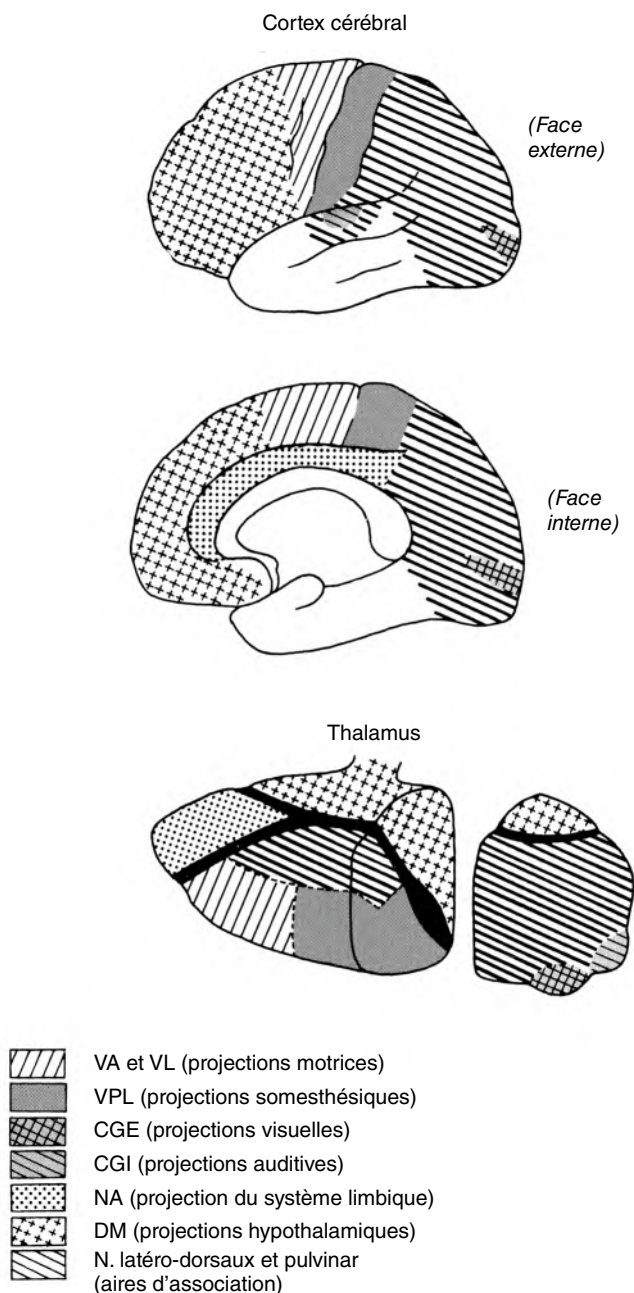


Figure 1.4. Les principaux noyaux thalamiques et leurs projections corticales.

CGE : corps genouillé externe ; DM : noyau dorsomédian ; N : noyau ; VA : noyau ventral antérieur ; VL : noyau ventrolatéral.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Le syndrome thalamique comporte souvent une composante douloureuse qui est étudiée plus loin (voir « [Douleurs neuropathiques centrales](#) »).

Lésions du cortex pariétal

L'atteinte de la sensibilité discriminative est la plus nette : troubles du sens de position (avec les désordres ataxiques qui en résultent), difficultés pour localiser exactement une stimulation, pour percevoir distinctement deux stimulations. Une astéréognosie est fréquente, de même qu'une extinction sensitive.

Le déficit des sensibilités élémentaires (tactile, thermique, douloureuse) se limite habituellement à une hypoesthésie mise en évidence par la comparaison avec le côté sain. Elle peut intéresser tout un hémicorps, ou être limitée à la main ou à la face ; l'atteinte simultanée chéiro-orale s'explique par la juxtaposition sur le cortex pariétal de la représentation du pouce et de la bouche.

Douleur — nociception

Définition

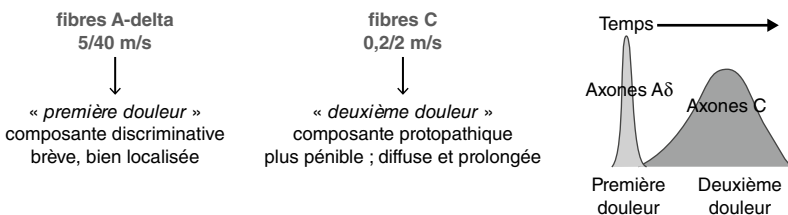
La douleur a une fonction d'alarme avertissant d'un danger potentiel (nociception) et initiant les comportements visant à éviter une nouvelle agression nociceptive. Elle s'exprime de façon objective par le comportement (plaintes, gémissements, agitation, évitement) et par des réactions végétatives. Chez l'homme, le langage, après son acquisition, précise les caractères de la douleur dans ses dimensions sensorielles et émotionnelles. Il permet aussi de distinguer une première douleur épicrotique, brève et localisée, et une deuxième douleur protopathique, diffuse et prolongée ([encadré 1.1](#)).

Évaluation de la douleur

- *Évaluation qualitative.* L'interrogatoire précise les caractères de la douleur qui donne lieu à des comparaisons diverses : sensation de brûlure, d'écrasement, de déchirure, d'élancement, de décharges électriques... Il précise aussi son caractère spontané ou provoqué, permanent ou intermittent, son retentissement sur les

Encadré 1.1

Les deux douleurs



activités et le sommeil. Le vocabulaire utilisé par le patient pour décrire sa douleur fournit des indices sur le ressenti et la dimension affective de l'expérience douloureuse.

- *Évaluation quantitative.* Des échelles standardisées existent dont la plus utilisée est l'échelle visuelle analogique. Elle se présente sous la forme d'une ligne horizontale de 100 mm, orientée de gauche à droite, allant de l'absence de douleur à la douleur la plus forte imaginable. Le patient répond en traçant un trait sur la ligne. De nombreux résultats tendent à faire considérer cette échelle comme la plus sensible des échelles unidimensionnelles. Toutefois, un score élevé peut traduire un niveau important de douleur, mais aussi une attitude visant à faire reconnaître sa douleur.

Composantes de la douleur

La douleur est une expérience subjective qui a plusieurs composantes :

- la *composante discriminative* assure la détection du stimulus et l'analyse de ses caractères qualitatifs et temporo-spatiaux ;
- la *composante affective* exprime la connotation pénible attachée à la perception douloureuse ;
- la *composante cognitive* comprend un ensemble de processus susceptibles de moduler le vécu douloureux : attention, distraction, suggestibilité, anticipation, référence à des expériences passées ;
- la *composante comportementale* correspond à l'ensemble des manifestations observables : physiologiques (paramètres somatovégétatifs), verbales (plaintes, gémissements...) ou motrices (immobilité, agitation, attitudes antalgiques).

Des dissociations peuvent être observées correspondant respectivement à l'atteinte prédominante :

- de la composante discriminative intégrée au niveau des cortex sensitifs primaire et secondaire et de l'insula postérieure ;
- de la composante affective intégrée au niveau du cortex cingulaire antérieur dorsal et de l'insula antérieure.

Afférences nociceptives

Les stimulations nociceptives sont de nature diverse : mécaniques, thermiques ($> 45^{\circ}\text{C}$ ou $< 10^{\circ}\text{C}$), chimiques (exogènes ou endogènes provenant de l'inflammation). Elles activent des nocicepteurs périphériques : récepteurs polymodaux et terminaisons libres. La conduction vers la moelle est assurée par des *fibres C amyéliniques* à conduction lente ($0,2\text{-}1,5\ \mu\text{m}$, $0,2\text{-}2\ \text{m/s}$) qui font relais dans la corne postérieure. Le deuxième neurone monte dans le faisceau spinothalamique (contingent paléo-spinothalamique) et projette sur des noyaux réticulaires du tronc cérébral et au-delà sur l'hypothalamus, le noyau amygdalien, le thalamus médian, le cortex insulaire et le cortex cingulaire. Ces projections rendent compte des composantes végétatives, comportementales et émotionnelles des douleurs nociceptives.

Contrôle de la nociception

Des afférences nociceptives intenses peuvent devenir contre-productives par un effet de sidération ou en provoquant des réponses inadaptées, d'où la nécessité, dans une perspective finaliste, d'un contrôle de la nociception. Ce contrôle s'exerce à deux niveaux : segmentaire et suprasegmentaire.

- **Contrôle segmentaire : gate control (contrôle au portillon)** (figure 1.5). La stimulation concomitante des grosses fibres myélinisées à conduction rapide (A β) réduit, par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur, la transmission de l'afférence nociceptive. La stimulation cutanée électrique à haute fréquence et basse intensité, en augmentant l'activité des fibres myélinisées A β , peut atténuer la douleur alors que la diminution des afférences A bêta dans les neuropathies démyélinisantes peut être à l'origine de sensations douloureuses (dysesthésies, douleurs fulgurantes).

- **Contrôle inhibiteur descendant.** La transmission des informations nociceptives est soumise au niveau de la corne postérieure à un contrôle descendant

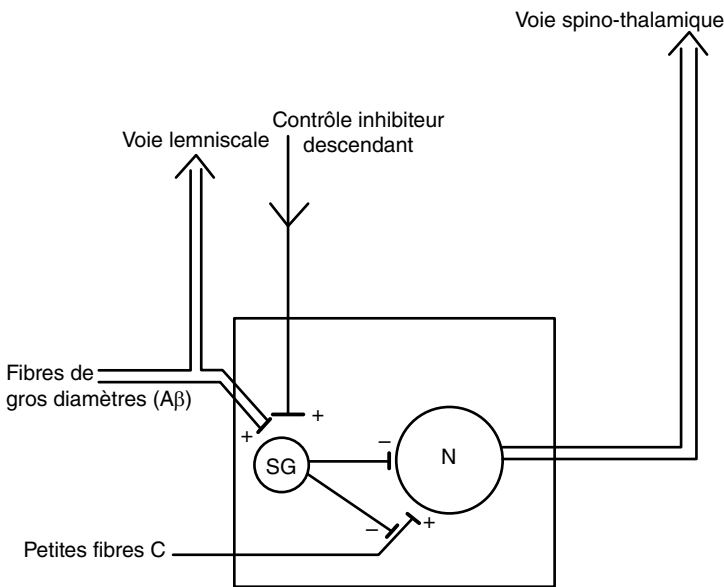


Figure 1.5. Contrôle de la douleur au niveau de la corne postérieure (*gate control*).

Il existe dans la substance gélatineuse de Rolando un pool d'interneurones exerçant une inhibition présynaptique sur les fibres C nociceptives et une inhibition postsynaptique sur les neurones nocicepteurs de la corne postérieure. Ce pool d'interneurones est mis en jeu 1) par des collatérales des afférences myélinisées A β (système lemniscal) et A δ (voie néospinothalamique) ; 2) par une voie sérotoninergique d'origine supraspinale (contrôle inhibiteur descendant).

N : noyau ; SG : substance gélatineuse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

exercé par des noyaux du tronc cérébral, notamment le PAG (*Periaqueducal Grey Matter*) et le RVM (*Rostral Ventromedial Medulla*) dans le bulbe. De ces noyaux activés par des afférences nociceptives intenses, par les opiacés et par les peptides opioïdes endogènes partent des voies descendantes monoaminergiques qui exercent un contrôle inhibiteur sur les nocicepteurs de la corne postérieure, s'opposant au processus de sensibilisation.

Ce contrôle inhibiteur descendant est lui-même modulé, dans le sens d'une majoration ou d'une diminution, par des afférences d'origine cortico-sous-corticale provenant du noyau amygdalien, du cingulum, du cortex préfrontal et de l'hypothalamus, ce qui rend compte de l'influence sur le vécu douloureux de l'état émotionnel, de l'attention, des capacités d'anticipation et de l'effet placebo. L'effet placebo est un phénomène très fréquent dans toutes les situations de traitement de la douleur : médicaments, chirurgie, stimulation... L'analyse d'observations de douleurs postopératoires sévères montre que le placebo est actif dans environ 35 % des cas. Ce chiffre moyen, souvent retenu, peut dans certaines circonstances être bien supérieur.

Phénomène de sensibilisation

La prolongation ou la répétition des messages nociceptifs, contrairement à ce qui est observé avec les autres modalités sensitives, ne donnent pas lieu à une adaptation se traduisant par une diminution de la fréquence des influx. Au contraire survient un processus de sensibilisation se traduisant par une hyperexcitabilité pouvant être observée aux différents étages du système nociceptif.

Ce processus de sensibilisation rend compte de différents phénomènes :

- *hyperalgésie* : douleur excessive provoquée par une stimulation normalement faiblement douloureuse ;
- *allodynie* : douleur évoquée par une stimulation mécanique ou thermique normalement non douloureuse ;
- *extension de la zone* dont la stimulation provoque la douleur.

Il joue un rôle important dans l'évolution d'une douleur vers la chronicité, évolution qui est favorisée par une défaillance des systèmes de contrôle de la nociception : *gate control* et contrôle inhibiteur descendant.

Classification des douleurs

On distingue les douleurs somatiques par excès de nociception, les douleurs neuropathiques, les syndromes douloureux complexes et les douleurs primitives.

Douleurs somatiques par excès de nociception (douleurs nociceptives)

Ce sont les plus fréquentes. Elles sont provoquées « normalement » par la stimulation exogène ou endogène de nocicepteurs superficiels ou profonds : douleurs des brûlures, des plaies, des fractures, des arthrites, des coliques néphrétiques, des cancers...

Le traitement habituel de ces douleurs est celui de leur cause associé à un traitement pharmacologique pour lequel l'OMS préconise trois paliers :

- palier 1 : douleurs légères : paracétamol, acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens ;
- palier 2 : douleurs modérées : opioïdes faibles : tramadol, codéine, lamaline, mais risque de dépendance ;
- palier 3 : douleurs intenses : opioïdes forts : morphine, fentanyl, oxydocone.

En dehors de certaines douleurs aiguës (coliques néphrétiques, douleurs postopératoires), les douleurs d'origine néoplasique restent la principale indication des morphiniques.

L'interruption neurochirurgicale des voies de la douleur est souvent efficace temporairement, mais les douleurs réapparaissent dans les mois ou les années qui suivent. Ces techniques ne sont donc indiquées que chez les patients à l'espérance de vie limitée (douleurs cancéreuses).

Les techniques renforçant les systèmes de contrôle inhibiteur ont, à l'inverse, vu leurs indications se développer : électrostimulation des voies lemniscales au niveau des cordons postérieurs. Des résultats favorables ont aussi été obtenus par une méthode non invasive, la stimulation magnétique transcrânienne portant sur le cortex moteur.

Douleurs neuropathiques

Ces douleurs sont causées par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux périphérique ou central. Les douleurs neuropathiques sont habituellement permanentes, volontiers à type de brûlure, avec souvent des recrudescences à type d'élancements ou de décharges électriques. Allodynie et hyperalgésie sont souvent notées.

La nature neuropathique d'une douleur est aisément reconnue lorsque, du fait de sa topographie ou de signes neurologiques associés, l'existence d'une lésion du système nerveux peut être localisée de façon précise. En l'absence de signes neurologiques objectifs, le questionnaire DN4 ([encadré 1.2](#)) peut orienter vers la nature neuropathique d'une douleur lorsque la réponse à 4 des items est positive.

Douleurs neuropathiques périphériques

Toutes les affections du système nerveux périphérique peuvent être en cause : neuropathies focales, multifocales, polyneuropathies.

Les polyneuropathies douloureuses, dont la plus fréquente est la polyneuropathie sensitive du diabète, prédominent habituellement sur les petites fibres A δ et C.

Plusieurs éléments interviennent dans la physiopathologie de ces douleurs :

- surexpression des canaux sodium voltage dépendant augmentant la fréquence des décharges dans les afférences nociceptives A δ et C ;
- modification du phénotype des fibres myélinisées A bêta avec extension des terminaisons axonales formant des connexions avec les neurones nocicepteurs de la corne postérieure ;
- déficit du *gate control* privé d'afférences des grosses fibres myélinisées A bêta.

Encadré 1.2**Questionnaire DN4****QUESTION 1 — Caractéristiques de la douleur**

1. Brûlure oui non
2. Sensation de froid oui non
3. Décharges électriques oui non

QUESTION 2 — Association à des paresthésies dans le même territoire

4. Fourmillements oui non
5. Picotements oui non
6. Engourdissement oui non
7. Démangeaisons oui non

QUESTION 3 — Présence dans le même territoire d'un déficit sensitif

8. Hypoesthésie au tact oui non
9. Hypoesthésie à la piqure oui non

QUESTION 4 — Douleur provoquée ou augmentée par

10. frottement oui non

Des mutations dans le gène codant pour le canal $\text{Na}_v1.7$ exprimé principalement dans les ganglions rachidiens postérieurs et dans les ganglions sympathiques ont été trouvées dans les formes familiales, autosomiques dominantes, de l'*érythromélgie* caractérisée par des épisodes intermittents de douleurs des extrémités, le plus souvent les pieds, à type de brûlure, associées à un œdème et une rougeur de la peau. Les crises douloureuses sont déclenchées par la chaleur et calmées par l'eau glacée, ce qui peut conduire à des complications locales. Cette affection peut être aussi liée à une hyperplaquettose, les douleurs sont alors contrôlées par l'aspirine.

Des mutations dans le gène codant pour le canal $\text{Na}_v1.7$ sont aussi trouvées dans le *syndrome de douleur extrême paroxystique*. Ce syndrome, qui a été décrit initialement sous le nom de syndrome de douleurs rectales familiales, apparaît le plus souvent chez les très jeunes enfants. Il se traduit par des accès de douleurs rectales intenses après les selles. Le début peut être plus tardif, et les paroxysmes douloureux peuvent avoir d'autres localisations : abdominale, voire oculaire ou maxillaire. En raison de son intensité, la douleur peut avoir un caractère syncopal. La carbamazépine a une certaine efficacité.

Douleurs neuropathiques centrales

La plupart des douleurs observées chez les sujets ayant une lésion du système nerveux central ne sont pas des douleurs neuropathiques mais des douleurs par excès de nociception ayant une origine musculosquelettique, liée à la réduction de la motricité et/ou à la spasticité.

Des douleurs neuropathiques centrales proprement dites sont observées après une interruption du faisceau spinothalamique en un point quelconque de son trajet dans la moelle ou le tronc cérébral se traduisant par un déficit des sensibilités

thermique et douloureuse dans le territoire sous-lésionnel. Leur survenue est habituellement retardée par rapport à la constitution de la lésion ce qui suggère le développement d'une hyperexcitabilité des nocicepteurs centraux liée à la déafférentation.

Les douleurs thalamiques résultant d'une lésion du thalamus latéral sont malaisément définies par les patients qui ne trouvent satisfaisante aucune des comparaisons usuelles. Elle présente des exacerbations insupportables sous l'influence des stimulations somesthésiques les plus variées — frôlement superficiel, mobilisation, stimulation thermique, en particulier par le froid — mais aussi sous l'influence des stimulations sensorielles et des émotions. Cette intégration de toutes les perceptions dans la douleur réalise l'hyperpathie thalamique qui peut intéresser la totalité de l'hémicorps controlatéral, mais est parfois limitée à un membre, voire à la face avec une topographie chéiro-orale. Elle pourrait résulter d'une lésion du noyau réticulaire thalamique qui exerce un contrôle inhibiteur sur les noyaux relais des afférences somesthésiques.

Traitement des douleurs neuropathiques

- Traitements locaux. Les douleurs neuropathiques sont influencées par les afférences d'origine périphérique, notamment cutanée. L'application locale de *patch anesthésique* à 5 % de lidocaïne est souvent efficace dans les algies postzostériennes. L'injection sous-cutanée de *toxine botulinique A* peut contrôler la douleur dans la région injectée en réduisant la libération de neuropeptides (*Calcitonin Gene-Related Peptide* [CGRP], substance P) par les terminaisons périphériques des fibres nociceptives. L'électroacupuncture et la neurostimulation nerveuse transcutanée apportent souvent une amélioration en renforçant l'inhibition exercée sur la douleur par les fibres sensibles de gros diamètre au niveau du *gate control*.
- Certains médicaments antiépileptiques, notamment la phénytoïne, la carbamazépine et le clonazépam, ont une efficacité connue depuis longtemps sur les douleurs fulgurantes, quelle que soit leur cause (névralgie du trijumeau, sclérose en plaques...). La gabapentine et la prégabaline ont aussi une efficacité, habituellement partielle, en diminuant la libération de neurotransmetteurs excitateurs.
- L'activité des antidépresseurs tricycliques et de la duloxétine sur les douleurs neuropathiques est indépendante de l'effet antidépresseur. Elle renforce le contrôle central inhibiteur de la douleur en inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Elle est souvent obtenue avec une posologie faible ou modérée.
- Le sulfate de morphine et le tramadol, parfois utilisés dans les douleurs neuropathiques réfractaires aux autres traitements, risquent de conduire à une dépendance. On peut en rapprocher les cannabinoïdes par voie sublinguale pour le traitement des douleurs neuropathiques réfractaires, en particulier de la sclérose en plaques.

Syndrome douloureux régional complexe

Ce syndrome (CRPS [*Complex Regional Pain Syndrome*]) illustre les limites de la distinction entre douleurs nociceptives et douleurs neuropathiques : des douleurs nociceptives prolongées peuvent entraîner des phénomènes de sensibilisation

avec hyperexcitabilité des nocicepteurs centraux ajoutant une composante neuropathique à la douleur nociceptive initiale.

Dans ce syndrome, la douleur a une topographie régionale, ne correspondant pas à un territoire neurologique précis. Elle est associée à des modifications locales d'allure inflammatoire : œdème, modifications de la couleur, de la température, de la sudation et de la trophicité des téguments, parfois ostéoporose. Le rôle joué classiquement par le sympathique (« dystrophie sympathique réflexe ») est actuellement minoré au profit de l'inflammation neurogène liée à la production locale de peptides et de cytokines pro-inflammatoires provoquant une hypersensibilité des afférences nociceptives aux stimuli mécaniques, thermiques, adrénergiques.

À l'origine du syndrome, on trouve généralement une cause locale traumatique, mais il survient parfois dans le contexte d'une affection neurologique périphérique ou centrale, d'une maladie systémique, voire de façon primitive. Des facteurs favorisants sont souvent présents, notamment une situation stressante et une immobilisation prolongée. Une prédisposition génétique est parfois suggérée par des cas familiaux.

On distingue deux aspects de gravité croissante qui peuvent se succéder :

- *l'algodystrophie* (SDRC1 [syndrome douloureux régional complexe type 1]) survient en l'absence de lésion d'un tronc nerveux. Elle complique habituellement un traumatisme d'un membre dont la gravité peut être sans commune mesure avec l'intensité des troubles ;
- *la causalgie* (SDRC2 [syndrome douloureux régional complexe type 2]), plus sévère, survient habituellement après la lésion partielle de certains nerfs, en particulier le médian et le sciatique, ou du plexus brachial (avulsion). La douleur, extrêmement sévère, est exagérée par le moindre contact et les émotions. L'aspect inflammatoire de la région est très marqué, pouvant s'accompagner d'un enraidissement articulaire, d'ostéoporose, d'atrophie cutanée, parfois de mouvements anormaux : tremblement, myoclonie, dystonie.

Le traitement des syndromes douloureux régionaux complexes (causalgie, algodystrophie) est particulièrement difficile. Il existe dans ces syndromes un risque important de passage à la douleur chronique. Le traitement doit être précoce. Il faut éviter au maximum l'immobilisation et, au contraire, favoriser la mobilisation (physiothérapie, ergothérapie). Les douleurs sont mal contrôlées par les médicaments habituellement utilisés dans les douleurs neuropathiques. Le résultat des méthodes visant à bloquer les voies sympathiques proximales ou distales (par la guanéthidine) est imprévisible. Des résultats ont été observés avec la calcitonine, divers biphosphonates, la vitamine C à fortes doses, les corticoïdes, la stimulation nerveuse électrique transcutanée.

Douleur chronique-douleur primitives

Une douleur chronique peut résulter de l'évolutivité persistante d'un processus pathologique, par exemple tumoral ou inflammatoire. Les phénomènes de sensibilisation jouent un rôle dans une éventuelle évolution vers la pérennisation de la douleur devenue plus ou moins indépendante de sa cause. C'est le cas en particulier pour certaines cervicalgies, dorsalgies, lombalgies chroniques dans lesquelles les résultats des gestes locaux à visée curative sont très aléatoires.

Certains syndromes douloureux d'évolution chroniques sont dits primitifs en raison de l'absence de lésion tissulaire activant la nociception ou d'éléments permettant de retenir la nature neuropathique des douleurs. Ces douleurs primitives peuvent être focales, multifocales ou plus ou moins diffuses.

La *fibromyalgie* appartient à cette catégorie de douleurs chroniques. Le vocabulaire utilisé pour décrire ces douleurs est très varié, mais permet de reconnaître l'importance des dimensions affective, cognitive et comportementale : crainte d'une affection grave sous-jacente, crainte que la poursuite de l'activité ne provoque une aggravation des « lésions », comportements d'évitement et de retrait retentissant sur l'adaptation familiale, sociale et professionnelle. L'association à un syndrome de fatigue chronique est fréquente.

Le caractère primitif des douleurs n'implique pas leur nature psychogène, même s'il est important de prendre en compte la structure de la personnalité et le contexte existentiel. Les études en imagerie fonctionnelle montrent que les structures corticales impliquées dans la composante affective de la douleur d'origine somatique le sont aussi dans des situations d'exclusion ou de rejet social dont le ressenti utilise souvent le vocabulaire de la douleur physique.

La réintégration des douleurs primitives dans la physiopathologie générale de la douleur repose sur l'hypothèse d'une défaillance du contrôle suprasegmentaire de la douleur, ce qui rapprocherait les douleurs primitives des douleurs neuropathiques centrales.

Par ailleurs, il existe une variabilité interindividuelle dans la perception de la douleur. Divers facteurs peuvent intervenir dans cette variabilité, notamment des facteurs génétiques. Un exemple est fourni par une variante Val158Met de la COMT (catechol-O-méthyltransférase) qui réduit l'activité de cette enzyme, avec pour conséquence une diminution de la teneur des neurones en enképhaline et une diminution de l'analgésie endogène. Le rôle de facteurs immunologiques est aussi évoqué.

Le traitement d'une douleur chronique est difficile. Il convient de ne pas multiplier les investigations complémentaires et d'éviter les gestes invasifs. Une approche cognitive, reconnaissant la réalité de la douleur mais expliquant son mécanisme non organique, fonctionnel, est importante. Un antidépresseur tricyclique, notamment l'amitriptyline, est souvent utile, en indiquant au patient qu'il n'est pas prescrit pour son action antidépressive, mais pour une action spécifique sur le mécanisme de la douleur.

Absence de nociception

L'insensibilité congénitale à la douleur est une affection exceptionnelle, génétiquement déterminée, autosomale récessive, définie par l'absence de toute perception de la douleur pendant toute l'existence. Cette absence de nociception expose dès la petite enfance à la survenue de lésions traumatiques répétées, notamment brûlures, fractures, lésions cornéennes, parfois automutilations. Des troubles dysautonomiques, notamment une anhidrose, peuvent être associés, conduisant à classer cette affection parmi les neuropathies héréditaires sensibles et autonomes.

La cause peut être une anomalie du développement des nocicepteurs ou une *canalopathie* impliquant le gène *SCN9* qui code pour le canal sodium $Na_v1.7$ fortement exprimé dans la membrane des nocicepteurs (des mutations autosomales dominantes dans ce gène sont trouvées dans des syndromes douloureux : érythromélgie, douleur extrême paroxystique).

L'insensibilité congénitale à la douleur doit être distinguée de *l'asymbolie à la douleur* dans laquelle existe une dissociation entre la conservation de la composante discriminative de la douleur et l'indifférence à la douleur qui a perdu ses composantes affectives et comportementales. Elle peut être observée en relation avec des lésions de l'opercule pariétal et de l'insula réalisant une disconnexion sensori-limbique et avec des affections psychiatriques, notamment la schizophrénie. Elle peut aller de pair avec une absence d'empathie pour la douleur d'autrui.

Bibliographie

- Bagley EE, Ingram S. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology* 2020 ; 173 : 108131.
- Bjelošević M, Kušfková K, Tomko J, Illíková V. Paroxysmal extreme pain disorder : a very rare genetic aetiology of syncope with bizarre flushing in an infant. *J Paediatr Child Health* 2021 ; 57(6) : 938–40.
- Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain : an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet* 2021 ; 397(10289) : 2082–97.
- Drissi I, Woods AW, Woods CG. Understanding the genetic basis of congenital insensitivity to pain. *Br Med Bull* 2020 ; 133(1) : 65–78.
- Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain : Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain* 2016 ; 17(9 Suppl) : T10–20.
- Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain : From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev* 2021 ; 101(1) : 259–301.
- Jaillard A, Ropper AH. Pain, heat, and emotion with functional MRI. *N Engl J Med* 2003 ; 368(15) : 1447–9.
- Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome : An updated comprehensive review. *NeuroRehabilitation* 2020 ; 47 : 253–64.
- Mann N, King T, Murphy R. Review of primary and secondary erythromelalgia. *Clin Exp Dermatol* 2019 ; 44(5) : 477–82.
- Moayed M, Davis KD. Theories of pain : from specificity to gate control. *J Neurophysiol* 2013 ; 109 : 5–12.
- Nelson CN, Glauser G, Kessler RA, Jack MM. Causalgia : a military pain syndrome. *Neurosurg Focus* 2022 ; 53(3) : E9.
- Nijss J, Leysen L, Vanlauwe J, et al. Treatment of central sensitization in patients with chronic pain : time for change ? *Expert Opin Pharmacother* 2019 ; 20(16) : 1961–70.
- St John Smith E. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J Neurol* 2018 ; 265(2) : 231–38.
- Stepień A, Sałacińska D, Staszewski J, et al. Paroxysmal extreme pain disorder in family with c.3892G >T (p. Val1298Phe) in the *SCN9A* gene mutation — case report. *BMC Neurol* 2020 ; 20(1) : 182.
- Taylor SS, Noor N, Urits I, et al. Complex Regional Pain Syndrome : A Comprehensive Review. *Pain Ther* 2021 ; 10(2) : 875–92.

- Urits I, Gress K, Charipova K, et al. Diagnosis, Treatment, and Management of Dejerine-Roussy Syndrome : a Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep* 2020 ; 24(9) : 48.
- van Griensven H, Schmid A, Trendafilova T, Low M. Central Sensitization in Musculoskeletal Pain : Lost in Translation? *J Orthop Sports Phys Ther* 2020 ; 50(11) : 592–6.
- Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain — Misconceptions and Mitigation Strategies. *N Engl J Med* 2016 ; 374(13) : 1253–63.
- Zhang Q, Zhou X, Li Y, et al. Clinical Recognition of Sensory Ataxia and Cerebellar Ataxia. *Front Hum Neurosci* 2021 ; 15 : 639–871.

2 Motricité : de l'unité motrice au mouvement propositionnel

L'organisation de la motricité passe par des étapes intégrées à des niveaux de plus en plus élevés dans le système nerveux central. L'unité motrice, voie motrice finale commune, est à la base de cet édifice.

Unité motrice

Elle est constituée par l'ensemble des fibres musculaires innervées par un motoneurone α de la corne antérieure de la moelle. Les fibres musculaires d'une unité motrice sont fonctionnellement indissociables. Sur un tracé électroneuromyographique, l'activation d'une unité motrice se manifeste par un potentiel d'action dont la forme et l'amplitude dépendent des dimensions de l'unité motrice et de ses relations spatiales avec l'aiguille électrode ([figure 2.1](#)).

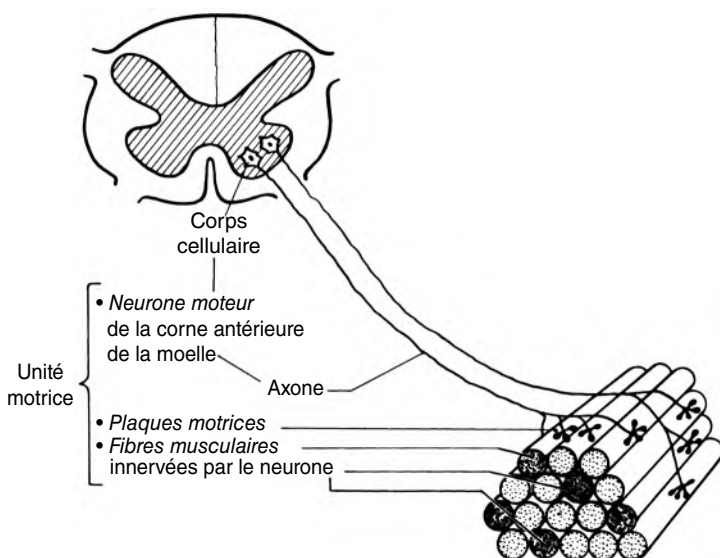


Figure 2.1. Schéma de la constitution de l'unité motrice.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Fibre musculaire

La fibre musculaire est une cellule géante dont la longueur peut atteindre plusieurs centimètres pour un diamètre de 0,01 à 0,1 mm. Les myofibrilles allongées longitudinalement occupent la totalité de l'espace cytoplasmique, refoulant à la périphérie les noyaux. Elles sont l'agent de la contraction musculaire qui résulte d'un glissement relatif des molécules d'actine et de myosine constituant les myofibrilles.

Les fibres musculaires diffèrent par leur équipement enzymatique. Elles se répartissent en deux grands types : le type I est équipé spécialement pour le métabolisme oxydatif du glucose (succino-déshydrogénase, DPNH diaphorase...) ; le type II utilise l'énergie fournie par la glycolyse (ATPase, phosphorylase, glycéro-phosphate déshydrogénase). Suivant la prédominance d'un de ces types de fibres, les muscles peuvent être classés en muscles rouges, de contraction lente, d'activité tonique prédominante (fibres de type I), et en muscles blancs, de contraction rapide, d'activité phasique prédominante (fibres de type II).

Dans la majorité des cas, les fibres des deux types sont présentes au sein d'un même muscle. Les fibres appartenant à une même unité motrice sont toujours du même type histochimique imposé à la fibre musculaire par la fibre nerveuse qui assure son innervation. Les unités motrices lentes contiennent en général davantage de fibres musculaires (jusqu'à 1 500 par unité motrice dans les muscles gastrocnémiens) que les unités motrices rapides, en particulier lorsque les mouvements doivent être d'une grande précision : une quinzaine de fibres pour les muscles oculomoteurs.

Plaquette motrice

La plaque motrice est la région du sarcolemme où s'établit la synapse avec la fibre nerveuse (figure 2.2). La transmission fait intervenir l'éjection par la terminaison nerveuse d'acétylcholine qui provoque une dépolarisation (potentiel de plaque). La réversibilité du phénomène est assurée par la présence d'acétylcholinestérase. Lorsque le potentiel de la plaque atteint une amplitude suffisante, il est le point de départ d'un potentiel propagé à l'ensemble de la fibre qui induit la contraction.

Sémiologie

L'unité motrice peut être atteinte au niveau du motoneurone (processus neurogène), de la fibre musculaire (processus myogène) ou de la synapse (bloc neuromusculaire).

- **Déficit moteur et amyotrophie.** Ce sont les principales manifestations des atteintes neurogènes ou myogènes. Le déficit moteur, recherché au niveau de chaque muscle, doit être évalué en utilisant une cotation allant de 0 à 5 (tableau 2.1). La prédominance proximale du déficit est fréquente dans les maladies musculaires primitives, mais ce caractère topographique est inconstant : il existe des myopathies à prédominance distale.
- **Fatigabilité.** C'est un déficit moteur qui, absent à la première contraction, n'apparaît que lors de la répétition de l'effort. Évocatrice d'un bloc neuromusculaire, elle

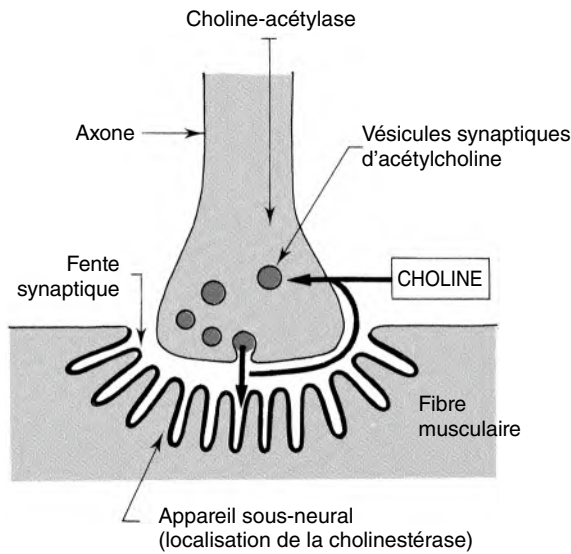


Figure 2.2. Jonction neuromusculaire (plaque motrice).
Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

doit être distinguée d'une fatigue simple (sensation pénible laissant néanmoins l'effort possible).

- Réponse idiomusculaire. Elle est recherchée par la stimulation mécanique directe du muscle (percussion) qui provoque une contraction. Il ne s'agit pas d'un réflexe. Elle disparaît précocement dans les affections musculaires primitives, où elle contraste avec la conservation du réflexe tendineux. En revanche, l'excitabilité mécanique est conservée et même exagérée dans les amyotrophies neurogènes. Le myxoedème doit être distingué de la réponse idiomusculaire : c'est un bourrelet transversal qui se forme au point de percussion. Il est observé dans le myxoedème et dans des états de dénutrition.
- Électroneuromyogramme (ENMG). Il montre normalement qu'une contraction musculaire d'intensité croissante fait apparaître une double modalité de recrutement des unités motrices : recrutement temporel des unités initialement

Tableau 2.1. Cotation de la force musculaire.

0	Aucune contraction volontaire
1	Contraction faible insuffisante pour entraîner un déplacement
2	Mouvement possible si l'action de la pesanteur est compensée
3	Mouvement possible contre l'action de la pesanteur
4	Mouvement possible contre la pesanteur et contre résistance
5	Force normale

actives dont la fréquence de battement augmente ; recrutement spatial d'unités motrices initialement inactives qui viennent enrichir le tracé jusqu'à lui conférer un aspect interférentiel où les unités ne peuvent plus être individualisées :

- le tracé neurogène est caractérisé par la raréfaction des unités motrices fonctionnelles entraînant un recrutement temporel important sans recrutement spatial notable (tracé pauvre, simple accéléré). Des potentiels d'unité motrice de grande amplitude peuvent être observés, traduisant un processus de dénervation-réinnervation. En outre, la présence de fibrillations, potentiels très fins et très brefs, indique l'existence de fibres musculaires dénervées et ayant acquis de ce fait une activité autonome ;
- le tracé myogène est caractérisé par le contraste entre l'existence d'une faiblesse musculaire et un tracé riche, interférentiel traduisant la conservation d'un grand nombre d'unités motrices. La dégradation des unités motrices se manifeste par la diminution d'amplitude et de durée des potentiels d'unité motrice, et par leur caractère polyphasique.
- Biopsie musculaire. La biopsie musculaire, lorsqu'elle est pratiquée, achève de caractériser les deux types de processus :
 - dans les processus neurogènes, les fibres atrophiées sont groupées. Cet aspect résulte d'un remaniement architectural du muscle. Les fibres musculaires dépendant d'un motoneurone pathologique sont initialement reprises en charge par des collatérales provenant de motoneurons encore fonctionnels. Cette réinnervation aboutit à la constitution d'unités motrices géantes composées de fibres groupées ayant les mêmes caractères histoenzymologiques (la réinnervation confère aux fibres musculaires « orphelines » les caractéristiques enzymatiques de l'unité motrice qui les adopte) ;
 - les processus myogènes dégradent le muscle fibre par fibre au sein de chaque unité motrice. Histologiquement, les fibres normales, les fibres atrophiées et parfois des fibres hypertrophiques sont juxtaposées au hasard. Il s'y associe souvent des modifications du tissu interstitiel du muscle (sclérose, adipeuse dans les myopathies, altérations inflammatoires dans les myosites). Les altérations du tissu interstitiel peuvent masquer l'atrophie, voire être responsables de la pseudo-hypertrophie de certaines myopathies.

Activités anormales de l'unité motrice

- Crampes. La crampe musculaire est une contraction involontaire, intense et douloureuse de tout ou partie d'un muscle, souvent précédée de quelques fasciculations. Elle est la conséquence de décharges ectopiques prenant naissance dans le nerf périphérique ou les terminaisons nerveuses. La survenue des crampes est favorisée par la déshydratation, les efforts physiques, la grossesse, les postures raccourcissant le muscle, notamment au cours du sommeil, certains médicaments (statines, diurétiques, bêta-2 agonistes). L'étirement passif du muscle contracté fait céder la crampe. Les crampes sont fréquentes au cours des maladies du motoneurone, mais elles sont un phénomène banal chez le sujet sain.

- **Fasciculations.** Les fasciculations sont des secousses en éclair d'un groupe de fibres musculaires, le plus souvent isolées, parfois répétitives. Elles apparaissent spontanément sur le muscle au repos, mais sont favorisées par l'exposition au froid ou la percussion du muscle. Elles correspondent à l'activation spontanée de tout (origine proximale) ou partie (origine distale) d'une unité motrice, à la différence des fibrillations qui correspondent à l'activité de fibres musculaires isolées. Les fasciculations, lorsqu'elles sont associées à un déficit moteur, à une amyotrophie ou à un tracé ENMG de type neurogène, sont en faveur d'une maladie du motoneurone. Lorsqu'elles sont parfaitement isolées, leur nature « bénigne » ou « idiopathique » est généralement vérifiée par l'évolution.
- **Le syndrome crampes-fasciculations bénignes.** Il est caractérisé par le caractère isolé, et restant isolé, de ces symptômes en l'absence d'amyotrophie et de déficit moteur. Lorsque les crampes sont invalidantes, elles peuvent nécessiter un traitement par la carbamazépine.
- **Myokimies.** Les myokimies se présentent sous la forme d'ondulations musculaires sous-cutanées résultant de la décharge répétitive d'unités motrices (multiplets) pouvant durer plusieurs secondes. Elles naissent au niveau de l'axone en un point quelconque de son trajet. Elles peuvent être en relation avec une modification de l'environnement axonal (hypocalcémie, hyperventilation), avec la compression d'une racine, d'un nerf, avec une démyélinisation périphérique (Guillain-Barré, plexopathie radique) ou centrale : dans la sclérose en plaques, les myokimies qui sont surtout faciales indiquent une démyélinisation de la portion intra-axiale du nerf facial.
- **Myotonie.** La myotonie est une anomalie de la décontraction musculaire. Après une contraction volontaire, le muscle est le siège d'une contraction prolongée qui s'oppose à son relâchement qui n'est obtenu qu'au prix d'un effort des antagonistes. Favorisée par le froid, la myotonie s'épuise lors de la répétition de la contraction. Elle n'apparaît pas lors de la recherche des réflexes tendineux. L'ENMG rattache la myotonie à une rafale de potentiels de faible amplitude battant à un rythme rapide dont l'aspect est celui de potentiels de fibrillation. Le phénomène résulte d'une activité répétitive des fibres musculaires liée à une anomalie de leur repolarisation. Il doit être distingué du retard simple à la décontraction qui apparaît lors de l'enregistrement des réflexes au cours de certaines affections générales, notamment le myxoedème. Sans signification neurologique, ce dernier phénomène est lié à une perturbation du déroulement des processus biochimiques qui assurent la relaxation du muscle. La myotonie peut être un élément d'une dystrophie musculaire, comme dans la maladie de Steinert, ou être une manifestation relativement isolée : myotonies non dystrophiques dont il existe plusieurs variétés.
- **Neuromyotonie.** La neuromyotonie (ou syndrome d'Isaac) est la conséquence d'une activité anormale prenant naissance dans le nerf périphérique, se traduisant à l'ENMG par des bouffées de potentiels d'action d'unités motrices déchargeant à une fréquence élevée (syndrome d'activité continue des fibres musculaires). Elle se traduit par des myokimies, des crampes et, surtout un trouble de la relaxation

musculaire (« pseudomyotonie ») responsable d'une rigidité perturbant la marche et pouvant entraîner une posture anormale. Un traitement par la phénytoïne ou la carbamazépine est généralement efficace. Ce syndrome est lié à la présence d'anticorps anticanaux potassium voltage-dépendant (anticorps anti-CASPR2) ayant pour conséquence de prolonger la durée du potentiel d'action du nerf et d'augmenter le nombre de quanta d'acétylcholine libérée. Un thymome est trouvé dans environ 25 % des cas.

- Le syndrome de Morvan (chorée fibrillaire de Morvan) associe à la neuromyotonie des signes dysautonomiques et une encéphalite limbique (voir [chapitre 8](#)). Des anticorps anticanaux potassium sont présents.
- Syndrome de la personne raide. Ce syndrome traduit la décharge continue des motoneurons de la corne antérieure intéressant les muscles agonistes et antagonistes. Il est dû à une défaillance des mécanismes inhibiteurs intervenant au niveau de la corne antérieure de la moelle qui peut être le siège de lésions inflammatoires. Décrit initialement sous le nom de *stiff-man syndrome*, il est en fait nettement plus fréquent chez la femme que chez l'homme. Il survient le plus souvent entre 20 et 50 ans, avec une prévalence de 1 à 2 cas par million.

L'expression clinique est un enraidissement progressif et sévère des muscles axiaux diffusant ensuite vers les ceintures puis les muscles distaux, sur lequel se greffent des paroxysmes toniques douloureux déclenchés par les stimulations tactiles et émotionnelles. Le début par les membres inférieurs (*stiff-leg syndrome*) est le plus fréquent (forme classique), perturbant la marche et provoquant des chutes, le patient tombant comme une statue. Le début par les muscles de la nuque et les membres supérieurs est plus rare.

La cause du syndrome est immunologique, idiopathique ou paranéoplasique. Des anticorps anti-GAD, enzyme assurant la décarboxylation du L-glutamate vers l'acide γ -aminobutyrique, sont présents dans la grande majorité des cas idiopathiques. Ces anticorps sont dirigés contre l'isoforme GAD65 de l'enzyme. L'association à d'autres maladies auto-immunes n'est pas rare : diabète de type 1, thyroïdite auto-immune, maladie de Biermer, maladie d'Addison. Des anticorps anti-GAD dirigés contre des épitopes différents sont trouvés dans des ataxies auto-immunes et des épilepsies du lobe temporal. Beaucoup plus rarement est trouvé un anticorps antiampiphysine : dans ce cas, le syndrome est souvent paranéoplasique en relation plus particulièrement avec un thymome ou un cancer du sein.

Le traitement symptomatique visant à contrôler la rigidité et les spasmes repose sur le diazépam et/ou le baclofène. Un traitement dirigé contre le processus immunologique (corticoïdes, immunoglobulines intraveineuses) est habituellement nécessaire.

Le syndrome PERM (*Progressive Encephalomyelitis with Rigidity and Myoclonus*) est une variante du syndrome de la personne raide qui est alors associé à des manifestations d'encéphalomyélite, notamment encéphalite limbique.

Activités réflexes

Elles sont intégrées au niveau médullaire ou au niveau du tronc cérébral pour les réflexes céphaliques. On distingue les réflexes proprioceptifs et les réflexes extéroceptifs.

Réflexes proprioceptifs

- Le réflexe myotatique. L'étirement d'un muscle provoque par voie réflexe une contraction de ce muscle : c'est le réflexe myotatique qui repose sur un dispositif monosynaptique (figure 2.3). La volée afférente provient de récepteurs fusoriaux, sensibles à l'étirement, situés en parallèle avec les fibres musculaires. Les afférences gagnent la moelle par des fibres du groupe Ia de conduction rapide qui entrent en contact monosynaptique avec les motoneurones alpha du muscle dont elles sont issues, provoquant ainsi sa contraction. Le fonctionnement du récepteur fusorial est soumis à une régulation : une fibre musculaire présente au sein du fuseau en augmente l'excitabilité par sa contraction, la diminue par son relâchement. Cette fibre musculaire intrafusoriale est innervée par des motoneurones γ situés au voisinage des neurones alpha dans la corne antérieure de la moelle. Ces neurones sont soumis à des influences facilitatrices et inhibitrices d'origine suprasegmentaire. Il existe en fait des motoneurones γ -statiques et γ -dynamiques qui sont

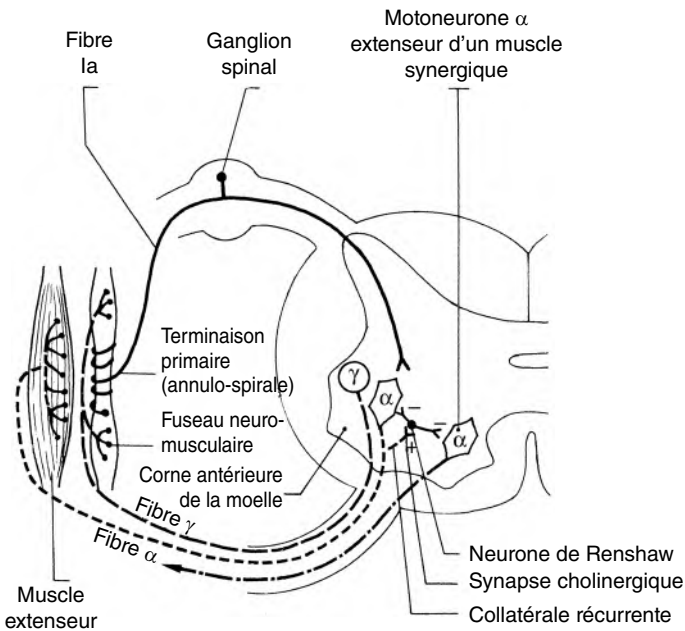


Figure 2.3. Organisation élémentaire du réflexe myotatique.

Le récepteur du réflexe monosynaptique est formé par la terminaison primaire du fuseau neuromusculaire qui est sensible à l'étirement. La volée afférente gagne la moelle par les fibres du groupe Ia de conduction rapide. Celles-ci entrent en contact monosynaptique avec les motoneurones α du muscle dont elles sont issues. Les fibres α se terminent dans le corps musculaire. Les motoneurones γ innervent la partie contractile du faisceau neuromusculaire, assurant ainsi le contrôle de l'émission fusoriale, ce qui permet l'adaptabilité du réflexe myotatique (il existe en fait des motoneurones γ -statiques et γ -dynamiques qui sont contrôlés de façon indépendante par les structures suprasegmentaires).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

contrôlés de façon indépendante par les structures suprasegmentaires. Le réflexe myotatique et la boucle de régulation γ sont le support de l'activité permanente des unités motrices qui sous-tend le tonus musculaire.

- Le réflexe H (réflexe de Hoffmann). Il permet d'évaluer le niveau d'excitabilité de l'arc réflexe : la stimulation électrique d'un nerf mixte avec un stimulus d'intensité croissante active d'abord les fibres les plus grosses, c'est-à-dire les fibres afférentes d'origine fusoriale. L'activation par cette stimulation de l'arc réflexe monosynaptique donne lieu à une réponse H. Pour une stimulation plus intense, les fibres motrices du nerf sont directement activées (réponse M). La comparaison des réponses H et M renseigne sur les mécanismes centraux qui règlent l'excitabilité des neurones α et γ .

- Le réflexe tendineux. C'est un réflexe proprioceptif recherché par la percussion du tendon du muscle exploré. La réponse est jugée sur la contraction du muscle avec ou sans déplacement articulaire. Il est parfois difficile à obtenir : sa recherche est facilitée par l'augmentation générale de tonus γ résultant d'une contraction musculaire active dans un territoire distant (manœuvre de Jendrassik). L'abolition d'un réflexe tendineux est la conséquence d'une interruption de l'arc réflexe. Elle peut résulter d'une atteinte des neurones effecteurs (neuropathie motrice), d'une désafférentation de la moelle (neuropathie sensitive), d'une lésion centro-médullaire. Les principaux réflexes tendineux sont indiqués dans le [tableau 2.2](#).

Réflexes extéroceptifs

Ces réflexes (réflexes nociceptifs) répondent à l'activation de terminaisons nerveuses non spécifiques situées au sein des téguments ou des structures profondes. Il s'agit de réflexes polysynaptiques faisant intervenir une intégration du message qui a gagné la corne postérieure de la moelle par des fibres afférentes peu ou non myélinisées, de conduction lente ([figure 2.4](#)).

La formule primitive du réflexe nociceptif est le réflexe de défense tel qu'il est étudié expérimentalement après section de la moelle : une stimulation portée en un point quelconque d'un membre inférieur provoque une réaction globale de retrait, associée à une extension du côté opposé. Dans les conditions physiologiques, sous l'influence de structures suprasegmentaires, les réponses sont mieux adaptées : par exemple, la stimulation de la plante du pied, au lieu de provoquer un triple retrait, entraîne un creusement de la voûte plantaire avec flexion des orteils mieux adaptée à la marche chez le bipède.

Les réflexes cutanés abdominaux recherchés par la stimulation superficielle de la paroi abdominale, de dehors en dedans, induisent une contraction limitée aux muscles sous-jacents. On distingue de chaque côté trois niveaux : le supérieur correspond aux segments D6-D8, le moyen aux segments D8-D10, l'inférieur aux segments D10-D12. Le réflexe crémastérien est obtenu par stimulation de la face interne de la cuisse ; la réponse est une contraction du muscle crémastérien homolatéral ; le niveau segmentaire correspond à L1 et L2. L'abolition de ces

Tableau 2.2. Principaux réflexes tendineux.

Réflexe	Stimulation	Réponse	Niveau segmentaire	Remarque
Réflexe achilléen	Tendon d'Achille	Triceps sural	S1 (S2)	Facilité en position à genoux
Réflexe rotulien	Tendon rotulien	Quadriceps	L4 (L3-L5)	<i>Au lit</i> : genou semi-fléchi <i>Assis</i> : jambes pendantes ou croisées
Réflexe médio-pubien	Symphyse pubienne	Légère flexion et adduction des cuisses	D10 à L3	Réponse symétrique des deux côtés
Réflexe bicipital	Tendon du biceps au pli du coude	Biceps brachial-brachial antérieur	C6 (C5)	Le pouce sur le tendon du biceps
Réflexe stylo-radial	Radius au-dessus de la styloïde	Long supinateur + biceps brachial antérieur	C6 (C5-C7)	Avant-bras semi-fléchi, bord radial tourné vers le haut
Réflexe tricipital	Tendon du triceps au-dessus de l'olécrane	Triceps brachial	C7 (C6-C8)	Bras en abduction, avant-bras pendant
Réflexe cubito-pronateur	Styloïde du cubitus	Pronation du poignet	C8	Avant-bras semi-fléchi Légère supination
Réflexe massétérin	Mâchoire inférieure Bouche à demi ouverte	Fermeture de la mâchoire	Protubérance	

réflexes peut être observée lorsque l'arc réflexe est interrompu ou lorsque l'action facilitatrice du faisceau pyramidal ne s'exerce plus.

Le réflexe cutané plantaire se recherche en parcourant avec une pointe mousse le bord externe du pied en partant du talon pour aboutir à la base du cinquième orteil. La réponse normale revêt la forme d'un creusement de la voûte plantaire avec flexion des orteils. Son niveau correspond à S1-S2. L'adaptation de cette réponse est soumise à la maturation de la voie pyramidale : jusqu'à l'âge de 2 ans, la réponse normale est un retrait du membre inférieur avec extension du gros orteil.

Le réflexe anal est une contraction du sphincter anal provoquée par l'excitation de la peau de la marge de l'anus. Son niveau correspond à S3-S4.

Le réflexe du voile est une contraction du voile du palais et une réaction nauséuse provoquée par l'attouchement du voile du palais. Il est aboli dans le syndrome pseudobulbaire.

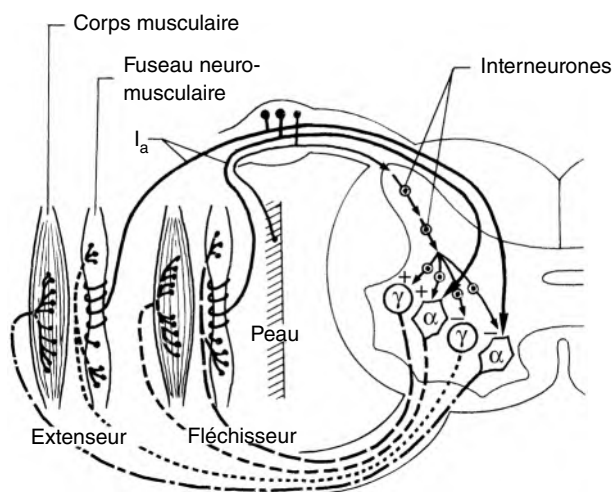


Figure 2.4. Organisation élémentaire du réflexe polysynaptique nociceptif (réflexe de flexion).

Le réflexe polysynaptique nociceptif inhibe à la fois les motoneurons α et γ des muscles extenseurs. À cette action inhibitrice s'ajoute une action excitatrice sur les muscles fléchisseurs antagonistes responsables du réflexe général en flexion.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Marche

La marche est une activité automatique dont le programme de base est inscrit dans des réseaux médullaires constituant le générateur spinal médullaire. L'activité de ce générateur médullaire est influencée par des afférences sensibles périphériques et contrôlée par des structures suprasegmentaires : l'aire locomotrice mésencéphalique comprenant le noyau pédonculopontin, l'aire motrice corticale, les noyaux de la base et le cervelet.

La multiplicité des structures intervenant dans la réalisation de la marche rend compte de la diversité des anomalies que l'on peut observer dans les affections neurologiques : elles peuvent porter sur l'initiation, la vitesse, la cadence, l'amplitude des pas, leur régularité, leur arrêt. La défaillance du signal stop permettant de mettre un terme à l'activité de marche rend compte du phénomène de la festination se terminant par une chute.

Les troubles de la marche et leur corollaire, les chutes, sont un motif fréquent de consultation. L'examen doit en préciser le mécanisme neurologique ou non neurologique. Un trouble de la marche d'origine neurologique peut être dû à un déficit moteur, de la spasticité, une ataxie sensitive, un trouble de l'équilibre d'origine cérébelleuse ou vestibulaire, un syndrome parkinsonien.

Assez souvent chez des sujets âgés, des troubles de la marche sont observés qui ne sont pas expliqués par un syndrome neurologique bien caractérisé. Les

troubles observés peuvent être une marche à petits pas, une difficulté à initier la marche avec parfois un piétinement (« apraxie de la marche », « astasie abasie trépidante »), une marche précautionneuse en relation avec des anomalies des adaptations posturales exposant à des chutes. Dans tous ces cas, le trouble de la marche est disproportionné par rapport à des signes neurologiques discrets pouvant être observés tels qu'un signe de Babinski, des troubles discrets de la proprioception, une discrète bradykinésie, un tremblement non parkinsonien. Ces sujets sont particulièrement dépendants des informations visuelles pour contrôler leur marche et leur équilibre. Des troubles cognitifs de type dysexécutif sont souvent associés. L'existence de tels troubles fait craindre la survenue dans les années suivantes d'une perte d'autonomie liée à l'aggravation des troubles moteurs et à des troubles cognitifs. La L-dopa, souvent essayée lorsque les troubles cognitifs ne sont pas trop importants, est habituellement inefficace. L'évolution ne se fait pas vers une maladie de Parkinson. La mesure de la vitesse de la marche est un test simple pour suivre l'évolution. La rééducation de la marche et d'une façon générale une activité quotidienne peuvent avoir un effet favorable. Chez ces patients, l'IRM (imagerie par résonance magnétique) montre parfois des hyperintensités de la substance blanche (leucoaraïose), évoquant une maladie des petits vaisseaux. Le diagnostic d'hydrocéphalie à pression normale ne doit être retenu qu'avec prudence.

Redressement

Le redressement est une étape essentielle de l'évolution, permettant l'acquisition d'une marche bipédale et d'une activité manuelle élaborée en libérant le massif facial de sa fonction de préhension. Cette fonction est intégrée principalement dans le tronc cérébral.

Les noyaux réticulaires pontiques exercent leur action sur les motoneurones antigravifiques par le faisceau réticulo-spinal médian. Ces noyaux ont une activité tonique, renforcée par de nombreuses afférences : cutanées, proprioceptives et vestibulaires. Les noyaux réticulaires bulbaires ont une action inhibitrice sur le tonus antigravifique par le faisceau réticulo-spinal latéral. Ils sont activés par des collatérales du faisceau corticospinal et du faisceau rubro-spinal : une lésion de la partie haute du tronc cérébral, en supprimant ces projections sur les noyaux réticulaires bulbaires, est responsable de la rigidité de décérébration. Les ajustements posturaux sont rendus possibles par les interactions entre les noyaux réticulaires pontiques et bulbaires, eux-mêmes soumis à des influences descendantes d'origine cortico-sous-corticale. Des anomalies posturales peuvent résulter de dysfonctionnements dans ce système. La camptocormie est définie par une flexion antérieure du tronc survenant en position debout et à la marche, s'atténuant et pouvant disparaître en décubitus dorsal ce qui la différencie d'une cyphose d'origine rachidienne. La camptocormie survient surtout chez les sujets âgés ; elle complique parfois une maladie neurologique (maladie de Parkinson, atrophie multisystématisée, dégénérescence corticobasale, maladie du motoneurone), mais elle peut aussi être la conséquence d'une myopathie dégénérative ou inflammatoire intéressant les muscles érecteurs du rachis.

Mouvement propositionnel

Le mouvement propositionnel consiste dans la réalisation d'un programme moteur ayant nécessité un apprentissage. Il implique le cortex moteur, le faisceau pyramidal. Il est assisté par les noyaux de la base et le cervelet (le rôle du cervelet sera envisagé dans le [chapitre 3](#)).

- Le cortex moteur. Il comprend :
 - le cortex moteur associatif (cortex prémoteur et aire motrice supplémentaire) en relation avec les autres aires associatives corticales. C'est le lieu où sont élaborés les programmes moteurs ;
 - le cortex moteur primaire qui siège sur le versant antérieur du sillon de Rolando suivant le modèle de l'*homunculus* de Penfield. Il est associé à l'aire somesthésique qui le borde en arrière, avec laquelle il forme une unité fonctionnelle. C'est le point de départ du faisceau pyramidal.
- Le faisceau pyramidal. Au sens strict, il désigne l'ensemble des fibres qui constituent la pyramide bulbair (figure 2.5). Il a son origine dans le cortex moteur prérolandique. Il constitue la voie corticospinale dont les fibres sont pratiquement toutes croisées, la décussation se faisant pour l'essentiel à la partie basse de la pyramide bulbair et pour une faible partie dans la moelle. Ces fibres se projettent sur les motoneurones de la corne antérieure pour la plupart par l'intermédiaire d'interneurones et pour un petit nombre directement (figure 2.6). Cette voie contrôle la motilité de l'hémicorps controlatéral dans ses aspects les plus déliés, tels que les mouvements séparés des doigts. On en rapproche le faisceau géniculé qui projette sur les motoneurones des nerfs crâniens. Les aires motrices sont aussi le point de départ de fibres faisant relais dans le tronc cérébral. Ces voies, cortico-réticulo-spinales multisynaptiques, ont des projections bilatérales sur les motoneurones périphériques innervant les muscles des racines et de l'axe du corps.
- Le syndrome pyramidal. Il associe des signes négatifs : déficit moteur central avec perte de la sélectivité des mouvements, abolition des réflexes cutanés abdominaux et des signes positifs ou « de libération » : exagération du tonus et des réflexes tendineux, syncinésies, signe de Babinski et réflexes de défense. La distribution des troubles est variable. Il peut être uni ou bilatéral, hémiparétique, paraplégique ou quadriplégique :
 - le déficit moteur peut être sévère et massif dans le cas d'une lésion aiguë ou particulièrement étendue. En dehors de ces cas, le déficit moteur a des caractères topographiques particuliers. Aux membres supérieurs, il prédomine sur les extenseurs des doigts, le triceps brachial ; aux membres inférieurs, sur les muscles de la loge antéro-externe, les ischio-jambiers. Certaines épreuves le mettent en évidence : aux membres supérieurs, l'épreuve des bras tendus en extension supination qui peut faire apparaître une chute progressive du côté atteint ou, si le déficit est discret, une dérive de la supination vers la pronation ; aux membres inférieurs, les épreuves de Barré (sujet à plat ventre, jambes relevées à angle droit) ou de Mingazzini (sujet sur le dos, cuisses et jambes à angle droit). Au niveau de la face, la paralysie faciale centrale se caractérise par

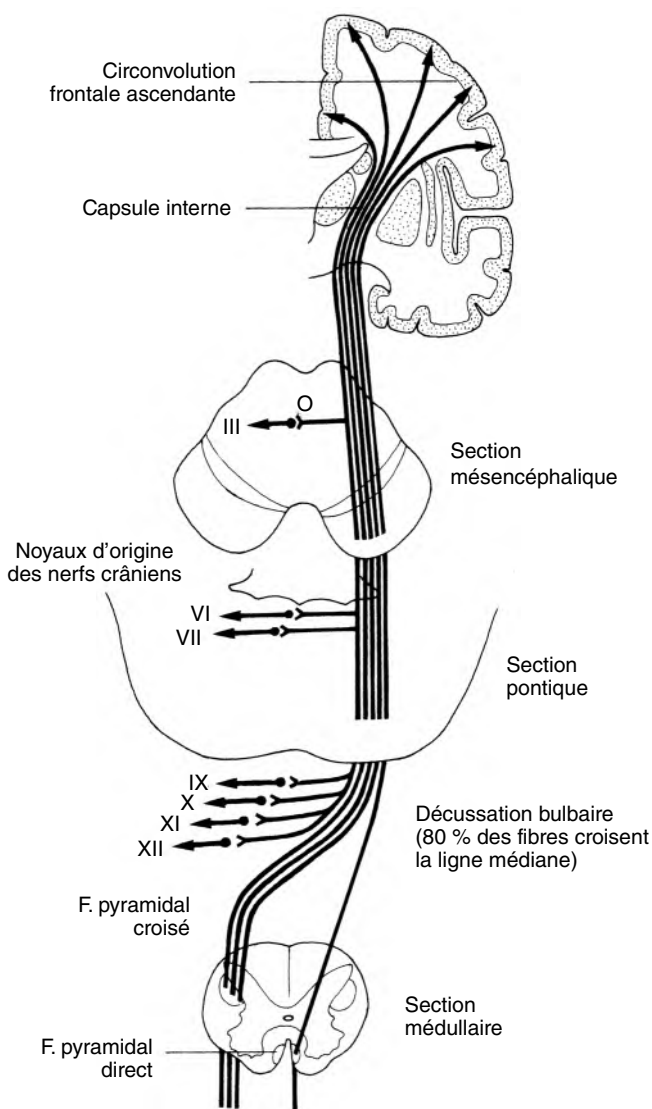


Figure 2.5. Le faisceau pyramidal.

F. = Faisceau.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

l'atteinte prédominante du facial inférieur. L'asymétrie des traits s'exagère à la parole et lors des grimaces volontaires. L'atteinte du facial supérieur se manifeste par le signe des cils de Souques. Les lésions corticales peuvent être responsables de déficits limités le plus souvent brachiofacial, plus rarement crural.

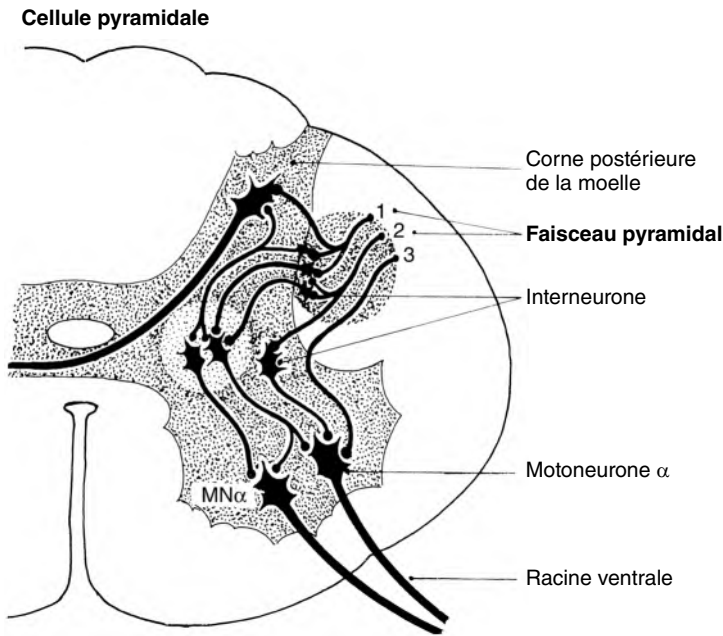


Figure 2.6. Terminaison médullaire du faisceau pyramidal.

La voie pyramidale atteint rarement les motoneurones α directement (3). La plupart des connexions se font par l'intermédiaire de neurones intercalaires (1-2).

MN α = motoneurone α .

Source : D'après Lloyd, modifié.

Le syndrome operculaire qui correspond à une lésion de l'opercule rolandique ou du faisceau géniculé associe une paralysie faciale centrale, une paralysie de l'hémilangue et de l'hémivoile ;

- les modifications du tonus et des réflexes tendineux. Une hypotonie, associée à une abolition des réflexes tendineux, peut être observée à la phase initiale d'une lésion aiguë intéressant la voie pyramidale. Cependant, l'hypertonie spastique est la caractéristique fondamentale du syndrome pyramidal, traduisant la libération de l'activité antigravifique du tronc cérébral. Les mouvements passifs rencontrent une résistance dont l'intensité s'accroît avec le degré d'étirement, ce qui lui confère un caractère élastique, le membre reprenant sa position initiale dès qu'il est abandonné. Lorsque le déplacement est poursuivi en dépit de la résistance, celle-ci peut céder brusquement à la façon d'une lame de canif. Cette hypertonie prédomine sur les muscles antigravifiques. Elle s'exagère dans la station debout et dans l'action. Une hypertonie du membre inférieur à la marche (pseudo-steppage spasmodique) peut être le signe d'un syndrome pyramidal fruste. L'hypertonie spastique résulte d'une hyperactivité des réflexes myotatiques. Elle va de pair avec le facteur déterminant qui est une hyperactivité du système gamma. L'exagération pathologique des réflexes

tendineux se manifeste par la vivacité et l'amplitude excessive de la réponse, la diffusion de la zone réflexogène qui correspond à un abaissement du seuil de la réponse, la diffusion de la réponse qui traduit l'irradiation de l'excitation au sein des populations de neurones de la corne antérieure. Le polycinétisme est une réponse itérative pour une seule stimulation. Le clonus est une série ininterrompue de secousses de rythme régulier qui intéressent un muscle dont le tendon est soumis à une tension constante : le clonus de la rotule est obtenu en empaumant de haut en bas la rotule ; le clonus du pied en maintenant une pression régulière sur la face plantaire du pied en flexion dorsale. L'inhibition périodique de la contraction prend naissance dans les organes tendineux de Golgi. À l'exception peut-être de la diffusion de la réponse et du clonus inépuisable, aucun des aspects sémiologiques précédents ne peut être tenu pour l'indice certain d'un syndrome pyramidal. L'hyperactivité du système gamma, fréquente chez les sujets neurotoniques, peut suffire à les produire. C'est pourquoi la mise en évidence d'une asymétrie des réflexes par un examen comparatif revêt un intérêt essentiel. Il en est de même pour l'interprétation de certains réflexes proprioceptifs qui, ébauchés chez le sujet normal, deviennent apparents lorsqu'il existe un syndrome pyramidal : signe de Hoffman (flexion des doigts et du pouce induite par le relâchement brusque d'une flexion forcée de l'index) ; signe de Rossolimo (flexion des orteils en réponse à la percussion de la face plantaire de leur deuxième phalange). L'inversion d'un réflexe nécessite à la fois l'abolition de la réponse normale et la diffusion pathologique de l'excitation aux muscles antagonistes ;

– les modifications des réflexes cutanés. L'interruption de la voie pyramidale entraîne la disparition de certaines réponses réflexes aux stimulations cutanées : réflexes cutanés abdominaux, réflexe crémastérien, réflexe cutané plantaire en flexion, réflexe du voile. En revanche, des formes plus primitives de la réflexivité cutanée sont libérées : réflexe cutané plantaire en extension et réflexes de défense :

– le signe de Babinski est la réponse pathologique du réflexe cutané plantaire. Il se traduit par une extension lente et majestueuse du gros orteil, souvent associée à un écartement en éventail des autres orteils et à une tension ébauchée du fascia lata. Une réponse ayant une signification analogue peut être obtenue par percussion de la face interne du tibia ou pincement du tendon d'Achille. Le signe de Babinski est le témoin fidèle d'une atteinte pyramidale. Sur le plan physiologique, il a la signification de l'ébauche d'un réflexe de défense,

– les réflexes de défense sont observés dans les lésions assez sévères pour altérer gravement et de façon bilatérale le contrôle exercé par les voies descendantes. Ils consistent en une triple flexion du membre inférieur stimulé avec extension du membre inférieur controlatéral. De nombreuses stimulations qui ne sont pas nécessairement nociceptives peuvent être efficaces. La zone réflexogène peut s'étendre jusqu'à la racine du membre et se prolonger sur le tronc jusqu'à la limite inférieure de la lésion. Dans son développement extrême, la réflexivité de défense aboutit à un triple retrait permanent (paraplégie en flexion, dite cutanéoréflexe) ;

- les syncinésies. Une motilité persistant après lésion des projections cortico-spinales fait apparaître des syncinésies qui résultent de la libération d'activités motrices plus primitives intégrées à un niveau sous-cortical :
 - les syncinésies globales sont en fait l'exagération de l'hypertonie de tout un membre ou de tout un hémicorps à l'occasion d'un mouvement volontaire,
 - les syncinésies de coordination correspondent à des mouvements se produisant dans un territoire paralysé à l'occasion de mouvements volontaires exécutés dans un autre territoire : flexion combinée de la cuisse et du tronc quand le sujet tente de s'asseoir ; extension et écartement des doigts lors de l'élévation volontaire du membre supérieur... Ces divers mouvements paraissent reposer sur des voies descendantes non pyramidales ayant accès aux neurones α ,
 - les syncinésies d'imitation n'appartiennent pas en propre à la sémiologie pyramidale. Elles traduisent la perte du contrôle exercée sur la voie motrice principale par le dispositif lemniscal. Elles consistent en mouvements involontaires d'un membre reproduisant des mouvements volontaires exécutés par un autre membre. Déclenchées électivement par les mouvements distaux, flexion-extension de la main ou du pied, elles se manifestent en général de façon homolatérale.
- Potentiels évoqués moteurs (PEM). L'enregistrement des potentiels évoqués moteurs (PEM) permet une exploration physiologique de la voie motrice principale. La stimulation transcrânienne est effectuée à l'aide d'un stimulateur magnétique. Les réponses sont recueillies par électromyographie. Un ralentissement de la conduction est constaté dans les affections démyélinisantes. Une élévation du seuil d'excitabilité cortical peut être observée dans la pathologie dégénérative. Une variation du site de stimulation permet de mettre en évidence les lésions localisées de la voie motrice.

Syndrome pseudobulbaire

On désigne sous ce nom la paralysie des muscles d'innervation bulbaire résultant d'une atteinte supranucléaire. Ce syndrome résulte des lésions bilatérales des voies cortico-nucléaires (faisceau géniculé). Les conséquences d'une lésion supranucléaire unilatérale sont limitées par le fait que les noyaux moteurs du bulbe disposent chacun d'un contrôle hémisphérique bilatéral.

Le tableau clinique est dominé par les troubles de la phonation et de la déglutition en relation avec un déficit bilatéral de la commande des muscles de la langue, du voile, du pharynx et du larynx. Le réflexe du voile est aboli. Au niveau de la langue, on note l'absence d'amyotrophie et de fasciculations. Une diplégie faciale et un déficit des masticateurs peuvent être associés au syndrome pseudobulbaire proprement dit par atteinte des projections cortico-nucléaires destinées aux noyaux moteurs du facial et du trijumeau. Au syndrome déficitaire s'ajoute souvent un élément de spasticité (exagération du réflexe massétéрин) et des phénomènes de libération de la mimique automatique : rire et pleurs spasmodiques.

Les lésions des voies cortico-nucléaires responsables du syndrome pseudobulbaire peuvent siéger à des niveaux variables : partie basse de la frontale ascendante, genou de la capsule interne, tronc cérébral. Elles doivent être bilatérales mais ne sont pas nécessairement symétriques. Elles sont le plus souvent d'origine vasculaire, sous la forme d'infarctus bilatéraux ou de lacunes multiples. Des lésions de nature tumorale, inflammatoire (sclérose en plaques) ou dégénérative (sclérose latérale amyotrophique, paralysie supranucléaire progressive) peuvent également être en cause.

Noyaux de la base — syndrome extrapyramidaux

Les noyaux de la base comprennent le noyau caudé, le noyau lenticulaire, le noyau sous-thalamique (corps de Luys), le *locus niger* ou *substantia nigra* (pars compacta et pars reticulata). La partie interne du noyau lenticulaire constitue le pallidum ; le noyau caudé et la partie externe du noyau lenticulaire (putamen) constituent le striatum (figure 2.7).

Les noyaux de la base appartiennent à des circuits parallèles, dont un circuit moteur qui a un rôle important dans l'apprentissage et la réalisation des mouvements

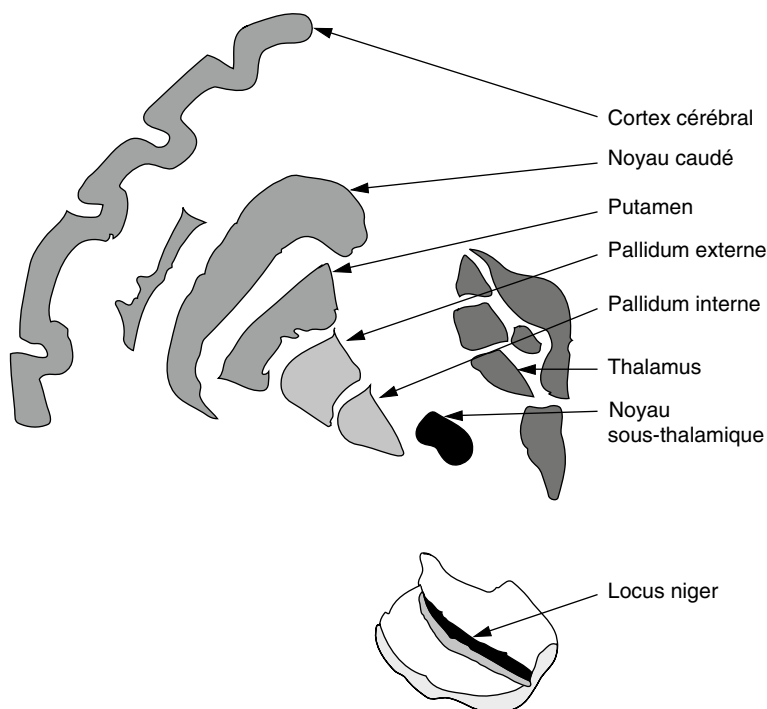


Figure 2.7. Les noyaux gris centraux.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

en liaison avec le cervelet et le lobe frontal. Le dysfonctionnement de ce circuit moteur est responsable des syndromes extrapyramidaux :

- le striatum à l'entrée de ces circuits est composé à 90 % de neurones de projection inhibiteurs, gabaergiques, qui reçoivent des afférences excitatrices glutamatergiques issues des aires sensitivo-motrices corticales. Dotés de récepteurs dopaminergiques de type D1 ou D2, ils sont soumis à l'activité régulatrice de neurones dopaminergiques issus de la *substantia nigra* pars compacta (SNpc). Ils sont le point de départ d'une voie directe (récepteurs de type D1) et d'une voie indirecte (récepteurs de type D2). Dix pour cent des neurones du striatum sont des interneurons, en majorité cholinergiques. On rattache au striatum le noyau accumbens (striatum ventral) qui appartient à un circuit cortico-sous-cortical non moteur dont les connexions sont limbiques ;
- à la sortie du circuit, le complexe GPi (globus pallidus interne)/SNr (substance noire pars reticulata) (pallidum interne et pars reticulata de la *substantia nigra*) exerce une inhibition sur le segment thalamocortical. Les relations entre le striatum et le complexe GPi (globus pallidus interne)/LNR (*locus niger pars reticula*) comportent deux voies (figure 2.8) :
 - une voie directe : cortex-striatum-GPi/LNr, activée par les récepteurs dopaminergiques D1, désinhibe le segment thalamocortical du circuit permettant la réalisation du mouvement programmé,

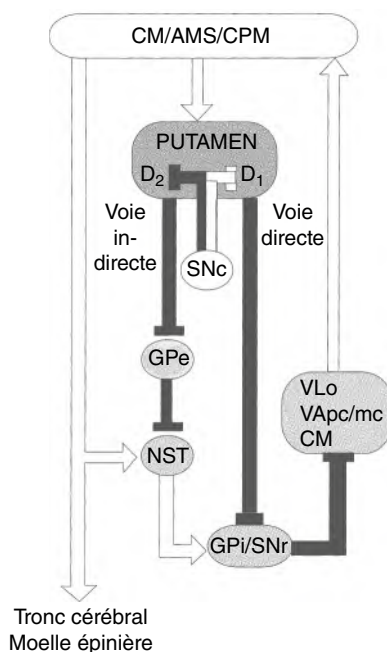


Figure 2.8. Organisation physiologique des noyaux gris centraux (avec la légende).

AMS : aire motrice supplémentaire ; CM : cortex moteur ; CPM : cortex prémoteur ; GPe : globus pallidus externe ; GPi : globus pallidus interne ; NST : noyau sous-thalamique ; SNc : substance noire pars compacta ; SNr : substance noire pars reticulata ; VA : noyau ventral antérieur ; VLo : noyau thalamique ventro-latéral oral.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- une voie indirecte : cortex-striatum-GPe (globus pallidus externe)-NST (noyau sous-thalamique)-GPi/SNr, activée par les récepteurs D2, renforce l'inhibition du segment thalamocortical s'opposant ainsi à la survenue de mouvements non programmés ;
- les projections dopaminergiques de la SNc (substance noire pars compacta) sur les neurones striataux ont une action modulatrice par leurs effets différenciés sur les récepteurs D1 et D2 ;
- à ce schéma classique est venue s'ajouter une voie hyperdirecte entre le gyrus frontal inférieur et le noyau sous-thalamique dont la stimulation permet de stopper un mouvement en cours.

Les syndromes extrapyramidaux sont des syndromes moteurs qui, à la différence du syndrome pyramidal, ne comportent ni déficit moteur ni spasticité. Ils sont la conséquence d'un déséquilibre de la balance entre l'activité de la voie directe et de la voie indirecte des circuits moteurs cortico-sous-corticaux.

- Un déséquilibre au profit de la voie indirecte, telle qu'elle résulte d'une diminution de l'innervation dopaminergique du striatum, a pour conséquence une hypokinésie, c'est-à-dire une réduction de la vitesse et de l'amplitude des mouvements qui est un élément central du syndrome parkinsonien.
- Lorsque le déséquilibrer se fait au profit de la voie directe, la conséquence est au contraire la survenue d'hyperkinésies à type de dyskinésies ou de dystonies.

Bibliographie

- Ali F, Matsumoto JY, Hassan A. Camptocormia : Etiology, diagnosis, and treatment response. *Neurol Clin Pract* 2018 ; 8(3) : 240–8.
- Chen W, de Hemptinne C, Miller AM, et al. Prefrontal-Subthalamic Hyperdirect Pathway Modulates Movement Inhibition in Humans. *Neuron* 2020 ; 106(4) : 579–588.e3.
- Comperat L, Pegat A, Honnorat J, Joubert B. Autoimmune neuromyotonia. *Curr Opin Neurol* 2022 ; 35(5) : 597–603.
- Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21(10) : 3701.
- Demain A, Westby GWM, Fernandez-Vidal S, et al. High-level gait and balance disorders in the elderly : a midbrain disease ? *J Neurol* 2014 ; 261(1) : 196–206.
- De Wel B, Claeys KG. Neuromuscular hyperexcitability syndromes. *Curr Opin Neurol* 2021 ; 34(5) : 714–20.
- Fayolle D, Théaudin M, Ochsner F, et al. Crampes musculaires [Muscle cramps]. *Rev Med Suisse* 2022 ; 18(779) : 785–8.
- Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia : A Brief Review. *Semin Pediatr Neurol* 2018 ; 25 : 2–9.
- Huber-Mahlin V, Giladi N, Herman T, et al. Progressive nature of a higher level gait disorder : a 3-year prospective study. *J Neurol* 2010 ; 257(8) : 1279–86.
- Katirji B. Peripheral nerve hyperexcitability. *Handb Clin Neurol* 2019 ; 161 : 281–90.
- Leiras R, Cregg JM, Kiehn O. Brainstem Circuits for Locomotion. *Annu Rev Neurosci* 2022 ; 45 : 63–85.
- Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders ; more than meets the eye. *J Neuroimmunology* 2022 ; 369 : 577915.
- Onder H. Corticobasal Degeneration Misdiagnosed As Musculoskeletal Disease : A Challenging Diagnosis of Higher-Level Gait Disease. *J Neurosci Rural Pract* 2020 ; 11(4) : 640–2.
- Osoba MY, Rao AK, Agrawal S, Lalwani AK. Balance and gait in the elderly : A contemporary review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019 ; 4(1) : 143–53.

3 Cervelet — Ataxies cérébelleuses

Placé en dérivation sur le tronc cérébral auquel il est connecté par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs, le cervelet (« petit cerveau ») exerce une fonction de coordination essentiellement dans le domaine de la motricité, mais on lui reconnaît aussi un rôle cognitif.

Systématisation

Cortex cérébelleux

Il est remarquablement uniforme, ayant partout la même épaisseur (figure 3.1). Il comprend :

- la *couche moléculaire*, la plus externe qui contient les dendrites des cellules de Purkinje, les fibres grimpantes, les fibres parallèles et des interneurons ;
- la *couche des cellules de Purkinje* (≈ 15 millions). Elles sont remarquables par leur arbre dendritique particulièrement fourni permettant de nombreux contacts avec les fibres parallèles. Les axones des cellules de Purkinje projettent sur les noyaux cérébelleux (noyaux fastigiens, noyaux interposés, noyaux emboliformes) situés dans la substance blanche du cervelet sur lesquels ils ont une action inhibitrice ;

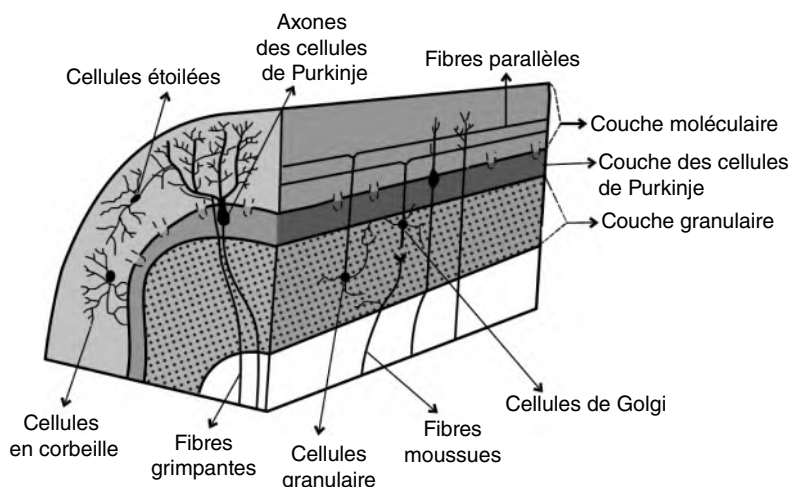


Figure 3.1. Le cortex cérébelleux.

Source : Textbook of Medical Physiology, 9788131265994, Pal GK, Elsevier Masson SAS, 2022.

- *la couche des cellules granulaires* (grains), ≈ 50 millions dont sont issues les fibres parallèles qui relaient l'information vers les cellules de Purkinje ;
- *des interneurons* : cellules en corbeille, cellules étoilées.

Connexions cérébelleuses

Les efférences sont les axones des cellules de Purkinje. Ils projettent sur les noyaux du cervelet d'où partent les efférences cérébelleuses.

Les afférences comprennent les fibres moussues et les fibres grimpantes qui parviennent au cervelet par les pédoncules cérébelleux ([figure 3.2](#)) :

- *les fibres moussues*. Ce sont les plus nombreuses (≈ 25 millions). Par l'intermédiaire des neurones de la couche des grains et des fibres parallèles qui en

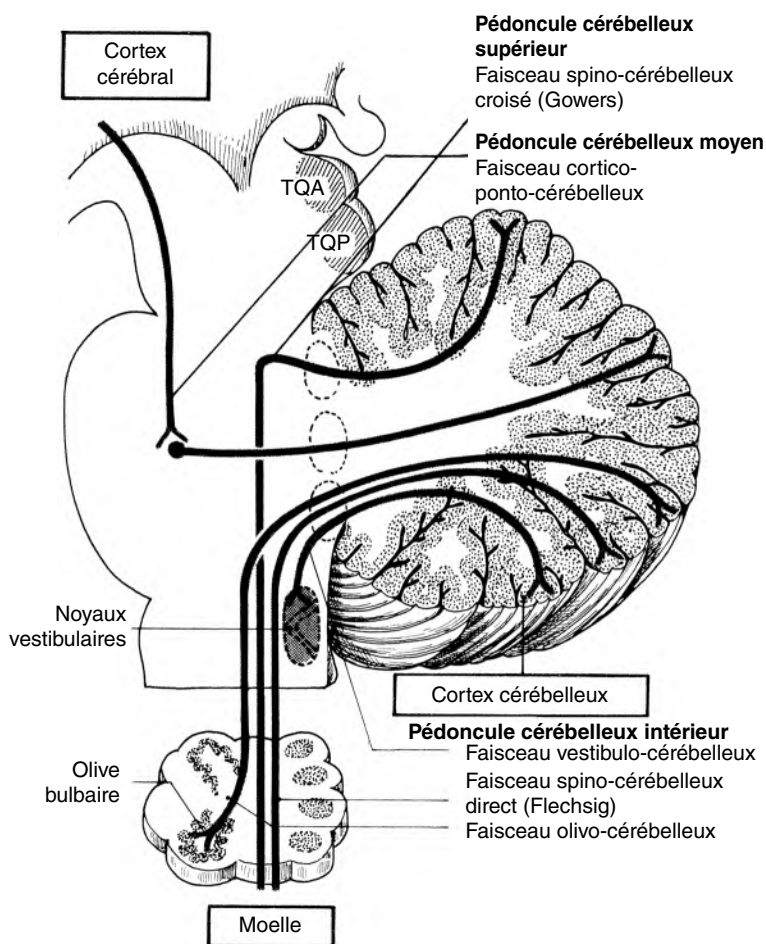


Figure 3.2. Les pédoncules cérébelleux.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

proviennent, ces fibres entrent en relation avec un très grand nombre de cellules de Purkinje. La *voie cortico-ponto-cérébelleuse* fait relais dans le pont d'où partent des *fibres moussues* qui croisent la ligne médiane et gagnent les cellules de Purkinje du néocortex par le pédoncule cérébelleux moyen. Les axones de ces cellules de Purkinje projettent sur les noyaux dentelés, puis sur le thalamus controlatéral via le pédoncule cérébelleux supérieur. Des fibres thalamocorticales complètent ce circuit qui permet au cervelet de recevoir une copie du mouvement programmé au niveau du cortex et de l'adapter à l'environnement ;

- *les fibres grimpantes*. Elles proviennent toutes de l'olive bulbaire constituant la voie olivo-cérébelleuse. Chaque fibre grimpante entre en contact avec plusieurs cellules de Purkinje, mais chaque cellule de Purkinje a des contacts synaptiques avec une seule fibre grimpante. Les projections des fibres grimpantes se font sur les cellules de Purkinje et les noyaux dentelés qui en retour modulent l'activité de la voie cortico-ponto-cérébelleuse. Les fibres grimpantes pourraient ainsi corriger des erreurs survenant lors de l'exécution du mouvement préprogrammé dont le cervelet a reçu une copie par la voie cortico-ponto-cérébelleuse, pouvant ainsi contribuer à un apprentissage moteur.

Divisions fonctionnelles du cervelet

En fonction de l'origine de leurs afférences, on distingue trois divisions anatomo-fonctionnelles (figure 3.3) :

- *le lobe flocculo-nodulaire* (archéocervelet), avec le nodulus médian et les flocculus latéraux, est situé à la partie antéro-inférieure du cervelet. Ses afférences proviennent des canaux semi-circulaires et des otolithes par les pédoncules cérébelleux inférieurs, soit directement, soit après un relais dans les noyaux vestibulaires (*vestibulo-cerebellum*). Il existe aussi des afférences visuelles provenant

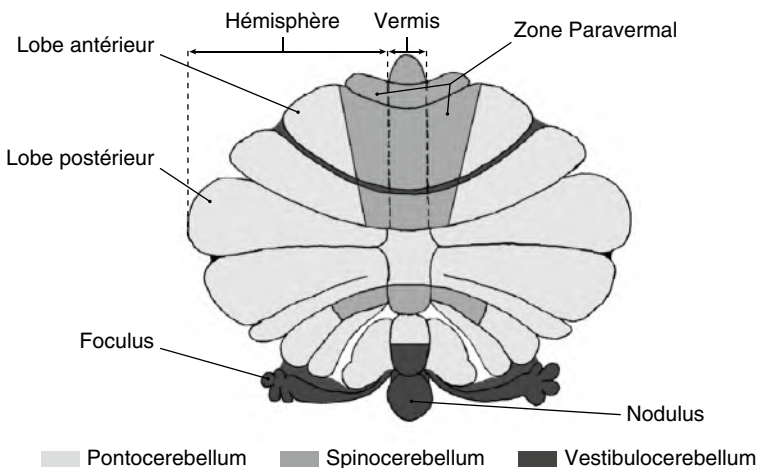


Figure 3.3. Division fonctionnelle du cervelet.

Source : Sobotta Atlas of Anatomy, 9780702067679, Paulsen F, Waschke J, Elsevier Masson SAS, 2023.

du colliculus supérieur. Les efférences, par l'intermédiaire du noyau vestibulaire latéral, exercent un contrôle sur les muscles axiaux intervenant dans l'équilibre et ajustent par l'intermédiaire du noyau vestibulaire médial les mouvements oculaires réflexes aux déplacements de la tête ;

- *le vermis et la partie adjacente des lobes latéraux* (paléocervelet) reçoivent un contingent important d'informations somesthésiques d'origine spinale (*spino-cerebellum*), provenant des fuseaux neuromusculaires, de récepteurs articulaires et cutanés. Ces informations parviennent au cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur et accessoirement le pédoncule cérébelleux supérieur. Elles permettent d'adapter les positions du corps en fonction notamment des nécessités de la station et de la marche. La colonne de Clarke, localisée dans la partie dorsolatérale de la moelle de T1 à L2, appartient au réseau engendrant l'activité rythmique de la locomotion ;

- *la partie latérale des hémisphères cérébelleux* (néocervelet, *cerebro-cerebellum*), particulièrement développée chez l'homme, intervient dans l'apprentissage et la réalisation des mouvements volontaires précis.

Sémiologie cérébelleuse

Ataxie cérébelleuse

Les troubles moteurs sont au premier plan du syndrome cérébelleux, réalisant une ataxie qui peut perturber la marche qui est ébrieuse, titubante, la parole qui est dysarthrique et l'exécution des mouvements volontaires en particulier pour les activités ayant nécessité un apprentissage tel que l'écriture. L'analyse de la sémiologie cérébelleuse permet de reconnaître diverses perturbations élémentaires qui sont ipsilatérales quand la lésion est unilatérale. La mise en évidence de cette sémiologie cérébelleuse peut être obscurcie par l'association fréquente à des signes moteurs extracérébelleux, pyramidaux ou extrapyramidaux.

- *Hypotonie*. Conséquence d'une diminution du niveau de l'activité des fuseaux neuromusculaires, l'hypotonie se traduit par l'exagération du ballant des membres supérieurs lorsque l'on imprime des mouvements de rotation passive au tronc, par l'abolition des réflexes de posture, par la survenue d'*oscillations pendulaires* lors de la recherche du réflexe rotulien. On en trouve une autre manifestation dans la manœuvre de Stewart-Holmes, qui consiste à solliciter une contraction volontaire contre résistance puis à faire cesser brusquement la résistance : chez le cérébelleux, il se produit un déplacement excessif, d'autant plus ample que la résistance initiale était plus forte. De même, des impulsions imprimées aux membres supérieurs étendus entraînent du côté du syndrome cérébelleux un déplacement anormalement ample suivi d'une correction excessive.

- *Dysmétrie*. Elle traduit l'incapacité de régler correctement l'intensité et la durée de l'activation musculaire en fonction du but à atteindre. Elle apparaît lors de l'exécution rapide de mouvements volontaires : dans l'épreuve du doigt sur le nez ou du talon sur le genou, le mouvement est hypo- ou hypermétrique, nécessitant

des corrections successives. Les mêmes irrégularités apparaissent dans l'écriture ou lorsque l'on demande au malade de tracer les barreaux d'une échelle. La dysmétrie apparaît aussi dans les mouvements oculaires.

- *Dyschronométrie*. La dyschronométrie désigne un retard de la mise en route d'une activité. Lorsque le syndrome cérébelleux est latéralisé, on la met en évidence en faisant serrer simultanément les deux mains ou en faisant porter simultanément les index sur le nez.
- *Adiadococinésie*. Elle se marque par l'amplitude irrégulière des mouvements alternatifs rapides : faire les marionnettes, frapper la cuisse alternativement de la paume et du dos de la main.
- *Asynergie*. Traduite par une décomposition du mouvement, l'asynergie résulte d'une anomalie dans la coordination spatiale et temporelle des diverses étapes devant s'enchaîner lors des adaptations posturales et du déroulement du mouvement. Lors de l'accroupissement, le décollement du talon ne se produit pas. Une élévation excessive du membre inférieur au-dessus du plan du lit survient quand le patient tente de passer de la position couchée à la position assise.
- *Tremblement cérébelleux*. Il s'agit d'un tremblement cinétique, à prédominance proximale, perturbant le déroulement du mouvement volontaire dont la trajectoire devient discontinue en raison d'oscillations successives dont l'amplitude va en croissant à l'approche du but (tremblement intentionnel). Il peut être associé à un tremblement postural responsable d'oscillations de la tête et du tronc.
- *Dysarthrie cérébelleuse*. Elle traduit aussi la difficulté qu'il y a à doser correctement l'intensité et la durée des séquences motrices. Elle peut rendre le discours difficilement intelligible du fait d'irrégularités dans la force et la durée d'émission des syllabes successives, donnant à la parole un caractère scandé.
- *L'ataxie cérébelleuse* est la résultante de ces diverses perturbations élémentaires. Elle apparaît plus particulièrement dans l'exécution de mouvements usuels préprogrammés ayant nécessité un apprentissage (écriture, tâches manuelles diverses).

Syndromes cérébelleux

Il est possible de distinguer schématiquement :

- un *syndrome flocculo-nodulaire*, dominé par une sémilogie de type vestibulaire ;
 - un *syndrome vermien*, dominé par des troubles de la statique et de la marche.
- La station debout est instable, nécessite un élargissement du polygone de sustentation. Dans l'épreuve de Romberg (pieds joints), l'instabilité s'accroît, mais elle n'est pas aggravée par l'occlusion des yeux. L'équilibre antéro-postérieur est imparfaitement maintenu, ce qui se traduit au niveau des jambiers antérieurs par une danse des tendons. Si on exerce une poussée antéro-postérieure ou latérale, les réponses toniques ne se produisent pas à temps, si bien que, même pour une poussée faible, la réaction est un pas en arrière ou de côté. La démarche cérébelleuse est ébrieuse, festonnante, chaque pas entraînant une déviation latéralisée excessive. Les pas sont inégaux et irréguliers dans leur succession et leur amplitude. Chez l'enfant, un mutisme peut être observé après exérèse d'une tumeur vermienne ;

- un *syndrome hémisphérique*, dominé par l'ataxie des membres. Le tremblement cérébelleux est observé dans les lésions intéressant le noyau dentelé du cervelet et ses efférences passant par le pédoncule cérébelleux supérieur vers le noyau rouge. Les connexions de cette partie du cervelet (néocérébellum) avec le lobe préfrontal rendent compte *des troubles cognitifs* observés dans certaines lésions du cervelet : troubles dysexécutifs et troubles du contrôle émotionnel.

Causes des ataxies cérébelleuses

Les causes des ataxies cérébelleuses sont très diverses. On distingue les causes acquises et les ataxies dégénératives.

Ces dernières ont en commun leur évolution très lentement progressive, sur des années ; parfois sporadiques, elles sont le plus souvent héréditaires, leur transmission pouvant être autosomique récessive, autosomique dominante, liée au sexe ou mitochondriale.

Ataxies cérébelleuses acquises

Les ataxies cérébelleuses acquises ont des causes multiples : vasculaires, infectieuses, inflammatoires (sclérose en plaques, encéphalomyélite aiguë disséminée), tumorales (tumeurs de la fosse postérieure), carencielles (encéphalopathie de Gayet-Wernicke), toxiques, médicamenteuses. Ces causes seront traitées dans des chapitres ultérieurs. Seuls seront envisagés ici certains aspects particuliers.

L'alcool

Le cervelet est une cible privilégiée pour l'alcool. L'ataxie cérébelleuse est l'une des manifestations de l'intoxication alcoolique aiguë. Un syndrome cérébelleux statique en relation avec une atrophie vermineuse peut être la conséquence d'un alcoolisme chronique, survenant progressivement ou au décours d'un épisode d'encéphalopathie de Wernicke.

Ataxies cérébelleuses acquises auto-immunes

- *Dégénération cérébelleuse paranéoplasique*. D'évolution subaiguë, elle résulte de la destruction des cellules de Purkinje. L'ataxie peut être isolée ou associée à des signes de rhombencéphalite, notamment à un syndrome opsoclonies-myoclonies. De nombreux anticorps peuvent être en cause, les plus fréquents étant les anticorps anti-Yo et anti-Ri (cancer du sein et cancers gynécologiques) et l'anticorps anti-Hu (cancer bronchique à petites cellules). Un anticorps anti-mGluR1 est trouvé dans les rares cas d'ataxie cérébelleuse observés dans la maladie de Hodgkin.
- *Ataxie liée au gluten*. Elle fait partie des nombreuses manifestations extra-intestinales à médiation immunologique attribuées à la sensibilité au gluten. Ce diagnostic est évoqué sur l'existence d'une maladie cœliaque et, en son absence, sur la présence d'anticorps antigliadine et antitransglutaminase tissulaire et sur l'association à une neuropathie périphérique. La fréquence de cette cause d'ataxie est discutée.

- *Ataxie liée à des anticorps anti-GAD65*. Plus fréquente chez les femmes, elle peut être associée à un diabète de type 1, à un syndrome de la personne raide ou à de l'épilepsie. Son évolution est parfois lentement progressive, ressemblant à celle d'une ataxie dégénérative.

Hémosidérose superficielle du système nerveux central

Un syndrome cérébelleux très progressif est une présentation fréquente de cette affection qui résulte de l'accumulation de sang à bas bruit dans la fosse postérieure entre les lamelles cérébelleuses (voir [chapitre 20](#)).

Ataxies cérébelleuses dégénératives sporadiques

- **Atrophie corticale tardive de Pierre Marie, Foix, Alajouanine**. Cette affection, redécouverte dans la littérature anglo-saxonne sous l'acronyme SAOA (*Sporadic Adult-Onset Ataxia of Unknown Etiology*), survient habituellement après 40 ans. L'atrophie touche surtout le cortex cérébelleux du vermis antérosupérieur et de la partie adjacente des lobes latéraux. La seule lésion habituellement associée porte sur la partie postéro-interne de l'olive bulbaire qui projette sur la partie antéro-supérieure du cervelet. Le syndrome cérébelleux prédomine aux membres inférieurs, perturbant la statique et la marche. Les troubles de la coordination des membres supérieurs et la dysarthrie apparaissent plus tardivement et peuvent rester discrets.

- **Atrophie multisystématisée**. C'est une α -synucléopathie dont le marqueur histologique est la présence d'inclusions d' α -synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes (voir [chapitre 7](#)). Dans la *forme C* (cervelet) qui représente environ 20 % des cas de dégénérescence multisystématisée (80 % pour la forme P [Parkinson]), la dysautonomie est associée à une ataxie cérébelleuse dont le support lésionnel est l'*atrophie olivo-ponto-cérébelleuse* caractérisée par une atrophie très intense du pied de la protubérance avec disparition des neurones des noyaux du pont et dégénérescence des fibres transverses qui en partent et qui vont former les pédoncules cérébelleux moyens. L'atrophie des olives bulbaires est également très marquée avec dégénérescence des fibres olivo-cérébelleuses. L'atteinte du cortex cérébelleux, le plus souvent modérée, apparaît comme étant la conséquence de la dégénérescence des fibres afférentes. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) montre une atrophie sévère du pont avec à ce niveau un hypersignal cruciforme en T2 lié à l'atrophie des fibres ponto-cérébelleuses transverses contrastant avec la conservation des fibres corticospinales.

Le syndrome cérébelleux, même s'il est au premier plan, coexiste souvent avec des signes pyramidaux et un syndrome parkinsonien qui tend à effacer les signes cérébelleux. Le syndrome dysautonomique peut précéder l'apparition des signes neurologiques.

Ataxies cérébelleuses dégénératives héréditaires

Leur transmission peut être autosomique dominante, autosomique récessive, liée à l'X ou mitochondriale.

Ataxies autosomiques récessives

Maladie de Friedreich

Son incidence est de 2 à 4 pour 100 000. Les lésions portent sur les afférences radiculocordonales postérieures se prolongeant dans les cordons postérieurs, le faisceau spinocérébelleux dorsal, la voie pyramidale et, dans le cervelet, le noyau dentelé. La littérature mentionne des formes associées à une amyotrophie de type Charcot-Marie, à une atrophie optique et à une dégénérescence rétinienne.

La maladie débute en règle avant 25 ans. L'ataxie est à la fois cérébelleuse et proprioceptive, perturbant la marche, la station, la coordination des mouvements des membres, la parole ; elle est associée à une aréflexie tendineuse, un déficit pyramidal, un signe de Babinski bilatéral, un déficit sensitif proprioceptif.

Des troubles oculomoteurs sont fréquents : poursuite saccadée, dysmétrie des saccades, nystagmus du regard (n'apparaissant que dans le regard latéral). L'IRM objective une atrophie de la moelle, l'atrophie du cervelet reste discrète, intéressant notamment le noyau dentelé.

L'association à une cardiopathie est fréquente, aggravant considérablement le pronostic vital. On peut aussi observer l'association à un diabète.

Le gène en cause code une protéine mitochondriale, la frataxine. L'anomalie est une expansion d'un trinuéclotide GAA (normalement jusqu'à 40 répétitions) avec pour conséquence une diminution de la transcription du gène et une production faible de frataxine. Les patients sont en règle générale homozygotes pour l'expansion, le nombre de répétitions pouvant être différent sur les deux allèles, avec une corrélation inverse entre la dimension de l'expansion la plus courte et l'âge de début et la progression de la maladie. Dans quelques cas, l'expansion du trinuéclotide ne porte que sur un allèle, l'autre étant le siège d'une mutation ponctuelle ou rarement d'une délétion.

Il est à noter que le diagnostic génétique conduit à remettre en cause certains des critères diagnostiques qui avaient été établis tels que l'âge du début avant 25 ans et l'aréflexie.

Le diagnostic différentiel doit envisager une affection pouvant réaliser un phénotype proche de celui de la maladie de Friedreich : l'AVED (*Ataxia with Isolated Vitamin E Deficiency*) qui est due à des mutations dans le gène *a-TTP* codant la protéine de transfert de l' α -tocophérol. Le diagnostic repose sur le taux sérique très faible de la vitamine E en l'absence de malabsorption. Une amélioration peut être obtenue par la supplémentation en vitamine E.

Ataxie spastique de Charlevoix-Saguenay

Cette maladie décrite initialement au Québec diffère de la maladie de Friedreich par l'association à l'ataxie d'une spasticité. Elle débute chez le jeune enfant, mais l'évolution est lente, longtemps compatible avec la conservation de l'autonomie. Elle est due à des mutations dans le gène *SACS* codant pour la sachsine.

Ataxie-télangiectasie

C'est la plus fréquente des ataxies cérébelleuses autosomiques récessives après l'ataxie de Friedreich avec une prévalence de 1 à 2 pour 100 000. Elle débute

chez le jeune enfant, caractérisée par l'association d'une ataxie cérébelleuse progressive, de télangiectasies cutanéomuqueuses et d'un déficit immunitaire. Le gène en cause, situé sur le chromosome 11, est impliqué dans la réparation de l'ADN.

Les signes cérébelleux sont les plus précoces. D'autres manifestations neurologiques sont souvent présentes : mouvements athétosiques parfois au premier plan, troubles de la motilité oculaire (« apraxie oculomotrice ») avec lenteur des mouvements de latéralité et de verticalité, phénomène de contraversion oculaire, les yeux se déplaçant en sens inverse des rotations de la tête (absence d'inhibition du réflexe oculo-céphalique).

Les télangiectasies apparaissent secondairement, parfois seulement après plusieurs années. Elles siègent avant tout au niveau des conjonctives, mais peuvent aussi intéresser les téguments des oreilles, du thorax, des membres, la muqueuse du palais.

Les lésions du système nerveux sont dominées par une atrophie du cortex cérébelleux, avec une raréfaction importante des cellules de Purkinje. Par ailleurs, il existe souvent une aplasie du thymus et une réduction du nombre des follicules lymphoïdes des ganglions lymphatiques.

Chez un grand nombre de ces malades, des manifestations systémiques sont observées, notamment des infections respiratoires récidivantes, sous la dépendance de perturbations immunologiques : déficit de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale, habituellement sous la forme d'une diminution isolée des IgA. Une élévation importante du taux d'alpha-fœtoprotéine est notée dans 80 % des cas.

Le pronostic de l'ataxie-télangiectasie est grave. Outre l'impotence fonctionnelle résultant de la progression du syndrome neurologique, la vie de ces malades est menacée par les complications infectieuses. Un autre élément de gravité est représenté par la fréquence des complications malignes, notamment lymphomes et leucémies.

Ataxies avec apraxie oculomotrice

L'apraxie oculomotrice, décrite initialement par Cogan, est une anomalie congénitale caractérisée par une difficulté à produire volontairement des saccades horizontales dont les latences sont très allongées. Pour déplacer latéralement le regard, le sujet doit tourner rapidement la tête et inhiber le réflexe oculo-céphalique en fermant les yeux. Les ataxies avec apraxie oculomotrice sont des affections autosomales récessives dont il existe deux types :

- *l'ataxie avec apraxie oculomotrice type 1* comporte une hypoalbuminémie et une hypercholestérolémie. Elle est due à des mutations dans le gène *ATPX* codant pour l'aprataxine impliquée dans la réparation de l'ADN ;
- *l'ataxie avec apraxie oculomotrice type 2* est due à des mutations dans le gène *SETX* codant la sénataxine. Le phénotype est proche de celui de la maladie de Friedreich. Il existe une élévation du taux de l'alpha-fœtoprotéine. Des mutations dominantes dans le même gène ont été trouvées dans des cas de sclérose latérale amyotrophique juvénile.

Ataxies cérébelleuses autosomiques dominantes

• Ces ataxies désignées sous le nom de SCA (*Spinocerebellar Ataxia*) débutent habituellement chez l'adulte, l'âge moyen se situant entre 30 et 40 ans. Leur phénotype est variable dans la mesure où l'ataxie peut être pure ou associée à des manifestations extracérébelleuses. La classification clinique de Harding distingue :

- le type 1 : l'ataxie est associée à des signes neurologiques extracérébelleux, notamment pyramidaux et extrapyramidaux, tremblement, myoclonies, anomalies oculomotrices (lenteur des saccades : viscosité du regard), signes de neuropathie périphérique ;
 - le type 2 : l'ataxie est associée à une dégénérescence pigmentaire de la rétine ;
 - le type 3 : l'ataxie cérébelleuse est pure.
- Plus de 40 types génétiques sont actuellement décrits, correspondant à des gènes identifiés ou à des loci de gènes non identifiés. Dans cette classification génétique, SCA est suivi d'un numéro. Plusieurs catégories peuvent être distinguées :
- la catégorie numériquement la plus importante correspond aux cas dans lesquels l'expansion de la répétition d'une séquence de nucléotides, le plus souvent un triplet CAG, dans la région codante du gène, provoque la production d'une protéine contenant des chaînes étendues de polyglutamine (CAG/polyQ ataxias) avec pour conséquence un mauvais repliement de la protéine codée et un effet toxique sur les neurones. Les SCA dues à l'expansion d'une chaîne de trinuécléotides présentent souvent le phénomène de l'anticipation marqué par un début plus précoce dans les générations successives en relation avec l'augmentation du nombre des répétitions ;
 - les mutations peuvent aussi porter sur des gènes codant pour des protéines diverses telles que β III spectrine (SCA5), tau-tubuline kinase 2 (SCA11), protéine kinase $C\gamma$ (SCA14), ITPR1 (inositol 1,4,5-triphosphate récepteur type 1, SCA15) ou pour des sous-unités de canaux ioniques : des mutations dans le gène *KCNK3* codant pour le canal potassium voltage-dépendant Kv3.3 exprimé principalement dans les neurones de Purkinje sont en cause dans SCA13 ;
 - quelques éléments permettent parfois d'orienter vers la mutation en cause : ataxie cérébelleuse pure pour SCA5, 6, 11, 23, 26, 30, 37, 41, 45 ; dégénérescence rétinienne pour SCA7 ; dystonie et ophtalmoplégie pour SCA3 ou *maladie de Machado-Joseph* décrite initialement dans des familles originaires des Açores, mais qui est en fait l'une des plus fréquentes des dégénérescences spinocérébelleuses. L'expansion d'un triplet CAG est aussi en cause dans l'*atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne*, observée notamment chez les Japonais, qui associe de façon variable myoclonies, épilepsie, ataxie cérébelleuse, choréo-athétose et détérioration intellectuelle.

Ataxies cérébelleuses épisodiques

Les ataxies cérébelleuses épisodiques sont des affections héréditaires autosomiques dominantes pouvant évoluer ou non vers une atrophie cérébelleuse. Sept types ont été décrits, les plus fréquents étant EA-1 et EA-2 qui débutent habituellement dans l'enfance ou l'adolescence.

- *EA-1* résulte de mutations dans le gène *KCNA1* codant pour la sous-unité α du canal potassium Kv1.1. L'affection se caractérise par des épisodes brefs (1 à 2 min) d'incoordination et de dysarthrie. Entre les accès persiste habituellement de la neuromyotonie. L'association à des crises d'épilepsie est possible. En raison de la brièveté des symptômes, un traitement est rarement nécessaire, d'autant plus que les patients identifient souvent des facteurs déclenchants et apprennent à les éviter. L'acétazolamide peut diminuer la fréquence des accès.
- *EA-2* résulte de mutations dans le gène *CACNA1A* codant la sous-unité α_1 du canal calcium voltage-dépendant Ca_v2 . Le même allèle est en cause dans SCA6 et dans la migraine hémiplégique familiale. Elle est caractérisée par des épisodes comportant une ataxie, une dysarthrie, des vertiges, un nystagmus. Les épisodes déclenchés par le stress, la fatigue, le café ou l'alcool durent de quelques heures à quelques jours. Entre les accès, il peut exister un nystagmus, notamment battant vers le bas, et l'IRM montre parfois une atrophie vermienne. Des migraines sont associées dans 50 % des cas. L'affection est habituellement sensible à l'acétazolamide.

Ataxie cérébelleuse liée à l'X : FXTAS (Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome)

L'expansion de la répétition d'un triplet CGG sur le gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation 1*) a une expression phénotypique variable :

- dans la mutation dite complète (plus de 200 répétitions CGG), le gène muté n'est pas transcrit, avec pour conséquence un trouble neurodéveloppemental (voir [chapitre 26](#)) ;
- dans la mutation dite incomplète (prémuation : entre 50 à 200 répétitions CGG), le gène muté est transcrit, mais l'efficacité translationnelle du mRNA est faible. Il y a une surproduction du mRNA qui séquestre des protéines qui normalement jouent un rôle dans la régulation, notamment l'épissage, d'autres RNA. Ce mRNA est trouvé sous la forme d'inclusions éosinophiles dans le noyau des neurones et des astrocytes. Cette prémuation est responsable chez l'homme de plus de 50 ans d'un syndrome neurodégénératif, le FXTAS (*Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome*), qui se traduit par un tremblement d'action auquel s'ajoutent ensuite une ataxie, des troubles cognitifs et parfois une neuropathie périphérique. L'imagerie montre une atrophie cérébrale et cérébelleuse et des hypersignaux de la substance blanche intéressant notamment les pédoncules cérébelleux moyens. Des hyperintensités peuvent aussi être observées dans la substance blanche du splénium du corps calleux, de l'insula et du pont. Chez la femme, les manifestations neurologiques sont plus discrètes. La prémuation peut se traduire par une insuffisance ovarienne primitive et un syndrome dysexécutif.

Bibliographie

- Bodranghien F, Bastian A, Casali C, et al. Consensus Paper : Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum* 2016 ; 15(3) : 369–91.
- Budhram A, Sechi E, Flanagan EP, et al. Clinical spectrum of high-titre GAD65 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 ; 92(6) : 645–54.

- Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, et al. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol* 2019 ; 149 : 137–92.
- Finsterer J. Phenotype and management of neurologic intronic repeat disorders (NIRDs). *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179(3) : 173–82.
- Garza M, Piquet AL. Update in Autoimmune Movement Disorders : Newly Described Antigen Targets in Autoimmune and Paraneoplastic Cerebellar Ataxia. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 683048.
- Habas C. Le cervelet : de la coordination motrice aux fonctions cognitives [The cerebellum : from motor coordination to cognitive function]. *Rev Neurol (Paris)* 2001 ; 157(12) : 1471–97.
- Jellinger KA. Heterogeneity of Multiple System Atrophy : An Update. *Biomedicines* 2022 ; 10(3) : 599.
- Jen JC, Wan J. Episodic ataxias. *Handb Clin Neurol* 2018 ; 155 : 205–15.
- Joubert B, Honnorat J. Nonparaneoplastic autoimmune cerebellar ataxias. *Curr Opin Neurol* 2019 ; 32(3) : 484–92.
- Loehrer PA, Zieger L, Simon OJ. Update on Paraneoplastic Cerebellar Degeneration. *Brain Sci* 2021 ; 11(11) : 1414.
- Losurdo G, Princibi M, Iannone A, et al. Extra-intestinal manifestations of non-celiac gluten sensitivity : An expanding paradigm. *World J Gastroenterol* 2018 ; 24(14) : 1521–30.
- Manto M, Gandini J, Feil K, Strupp M. Cerebellar ataxias : an update. *Curr Opin Neurol* 2020 ; 33(1) : 150–60.
- Mitoma H, Manto M, Hampe CS. Immune-mediated Cerebellar Ataxias : Practical Guidelines and Therapeutic Challenges. *Curr Neuropharmacol* 2019 ; 17(1) : 33–58.
- Mitoma H, Manto M, Shaikh A. Mechanisms of Ethanol-Induced Cerebellar Ataxia : Underpinnings of Neuronal Death in the Cerebellum. *Int J Environ Res Public Health* 2021 ; 18(16) : 8678.
- Orsucci D, Lorenzetti L, Baldinotti F, et al. Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome (FXTAS) : A Gender Perspective. *J Clin Med* 2022 ; 11(4) : 1002.
- Schmahmann JD. The cerebellum and cognition. *Neurosci Lett* 2019 ; 688 : 62–75.
- Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia : an update. *J Neurol* 2019 ; 266(2) : 533–44.
- Yoshida K. [Cortical Cerebellar Atrophy and Idiopathic Cerebellar Ataxia : Nomenclature and Diagnostic Approach]. *Brain Nerve* 2020 ; 72(9) : 923–30.
- Zhang S, Napierala M, Napierala JS. Therapeutic Prospects for Friedreich's Ataxia. *Trends Pharmacol Sci* 2019 ; 40(4) : 229–33.
- Zis P, Hadjivassiliou M. Treatment of Neurological Manifestations of Gluten Sensitivity and Coeliac Disease. *Curr Treat Options Neurol* 2019 ; 21(3) : 10.

4 Mouvements anormaux

Les mouvements anormaux surviennent indépendamment de la volonté du patient qui peut parfois les contrôler sans toutefois les supprimer complètement. Ils peuvent être évidents, invalidants, ou discrets, nécessitant une observation attentive. Il faut préciser leurs conditions de survenue : au repos, dans le maintien de l'attitude ou lors du mouvement volontaire. Leur physiopathologie est diverse, pouvant se situer à tous les niveaux du système nerveux périphérique ou central.

Tremblement

Le tremblement est le plus fréquent des mouvements anormaux. Il est défini par l'oscillation involontaire rythmique d'une partie du corps. Le respect de l'alternance agoniste-antagoniste est le trait caractéristique de l'enregistrement des tremblements. Un tremblement est caractérisé au mieux par ses conditions de survenue, sa localisation, sa cause et sa physiopathologie.

Divers types de tremblement

- Le tremblement de repos survient dans une partie du corps qui est supportée de telle sorte qu'aucune activité musculaire n'est nécessaire. Il diminue ou disparaît lors du mouvement volontaire, alors qu'il est souvent aggravé par une activité motrice dans une autre partie du corps et lors de la marche. Il est exagéré par la fatigue, les émotions, les efforts de concentration intellectuelle (calcul mental) et disparaît pendant le sommeil. Il intéresse le plus souvent les membres supérieurs, mais il peut aussi intéresser les membres inférieurs, la mâchoire et les lèvres.
- Le tremblement d'action comporte plusieurs aspects :
 - le tremblement postural, dit aussi tremblement d'attitude, survient dans une partie du corps devant être stabilisée contre la pesanteur : tremblement de la tête ou du tronc en position assise ; tremblement des membres supérieurs étendus ou les index étant en situation d'affrontement à hauteur du nez sans se toucher (signe du bretteur). Il est parfois dépendant d'une position déterminée ;
 - le tremblement cinétique survient lors de l'exécution d'un mouvement. Il est bien mis en évidence en demandant au patient de toucher le bout de son nez puis l'index de l'examineur, de porter un verre plein d'eau à ses lèvres ou de dessiner la spirale d'Archimède (figure 4.1). Son amplitude peut augmenter considérablement à l'approche du but, ce qui lui vaut alors le qualificatif de tremblement intentionnel ;
 - le tremblement isométrique survient lors d'une contraction forcée sans déplacement : par exemple lors du port d'un poids ;
 - le tremblement orthostatique est un trouble postural apparaissant en position debout, lorsque le patient est immobile, avec une sensation de tremblement,

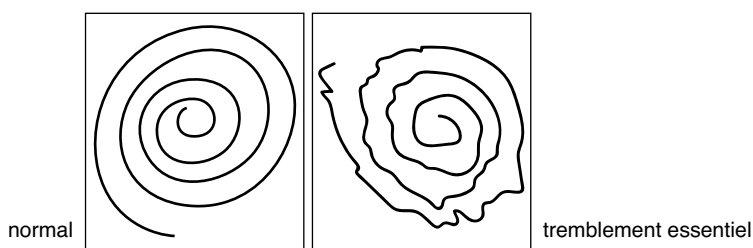


Figure 4.1. Spirale d'Archimède.

d'instabilité, de chute imminente l'obligeant à prendre un appui, disparaissant lors de la marche ou en position assise. Il est bien individualisé par l'examen électrophysiologique qui montre de façon caractéristique des bouffées rythmiques à la fréquence de 13 à 18 Hz. En raison de sa faible amplitude et de sa fréquence élevée, le tremblement peut ne pas être visible, mais audible par le stéthoscope au niveau des mollets. Ce trouble est habituellement isolé (tremblement orthostatique primaire), parfois associé à d'autres troubles du mouvement. Il survient le plus souvent au cours de la sixième décennie. Le clonazépam est le traitement de première intention souvent efficace :

- les tremblements spécifiques d'une tâche. Il s'agit de tremblements survenant lors de l'accomplissement d'une activité hautement spécialisée, ayant nécessité un long apprentissage. Le tremblement primaire de l'écriture est le plus fréquent de ces tremblements. Il peut survenir dès que le sujet adopte la position du membre supérieur adaptée à son écriture ou pendant qu'il écrit. Les relations de ce trouble avec la crampe des écrivains, qui est une dystonie focale, restent discutées,
- les tremblements localisés. Ils peuvent survenir de façon isolée ou dans le contexte d'un tremblement essentiel ou d'une dystonie. Il s'agit le plus souvent d'un tremblement de la tête de type « oui-oui » ou « non-non » ou d'un tremblement de la voix dont l'émission est irrégulière dans le timbre et dans la force.

Tremblement essentiel

Très fréquent, le tremblement essentiel peut se développer à tout âge, mais son incidence augmente avec l'âge. Dans la moitié des cas, il a un caractère familial, avec une hérédité souvent de type autosomique dominant.

C'est un tremblement d'action cinétique et postural prédominant dans le maintien de l'attitude. Sa fréquence est de 4 à 12 Hz. Il intéresse principalement les membres supérieurs de façon plus ou moins asymétrique, mais peut aussi intéresser la tête, la voix et les membres inférieurs. Les patients constatent souvent qu'ils sont améliorés par la prise d'alcool.

Le diagnostic du tremblement essentiel est clinique, la place des examens complémentaires est limitée. Toutefois, la moindre atypie dans l'histoire ou l'examen clinique doit faire évoquer un autre diagnostic : maladie de Wilson, tremblement

observé dans certaines dystonies, tremblement observé dans la prémutation de l'X fragile.

La distinction entre tremblement essentiel et maladie de Parkinson est habituellement facile. Cependant, une composante de repos existe parfois dans le tremblement essentiel, à un stade tardif, lorsque le tremblement est intense. Un signe de la roue dentée peut exister, mais la rigidité et l'akinésie du syndrome parkinsonien font défaut. Cependant, il arrive qu'un tremblement essentiel évolue secondairement vers un syndrome parkinsonien. Dans les cas douteux, il peut être utile de pratiquer un Dat-scan qui est normal dans le tremblement essentiel.

Le tremblement essentiel doit aussi être distingué du tremblement physiologique « augmenté ». Le tremblement physiologique est un tremblement d'action de faible amplitude dont la fréquence est de 10 Hz. Il est souvent objectivé chez le sujet normal en plaçant une feuille de papier sur les doigts étendus et écartés. Il peut devenir très apparent après un effort physique, sous l'influence de l'émotion, de divers médicaments (sympathomimétiques, antidépresseurs, lithium, valproate, amiodarone), d'un sevrage, d'une hyperthyroïdie.

L'évolution se fait dans le sens d'une aggravation insidieuse. Dans le cas d'un tremblement gênant, le traitement de première intention est représenté par le propranolol ou la primidone, qui peuvent éventuellement être associés. Des améliorations ont aussi été obtenues avec la gabapentine, le topiramate et la nimodipine. Dans l'ensemble, l'efficacité du traitement pharmacologique est modérée et l'on doit habituellement se contenter d'une amélioration partielle. Dans les formes invalidantes réfractaires au traitement médical, la stimulation uni- ou bilatérale du VIM (noyau ventral intermédiaire médian du thalamus) peut être envisagée.

La physiopathologie du tremblement essentiel est discutée, mais l'implication d'un réseau cortico-olivo-cérébello-thalamocortical est généralement admise. La tendance à une aggravation progressive suggère une maladie neurodégénérative. Des études neuropathologiques, peu nombreuses, ont montré des anomalies qui peuvent siéger dans le cervelet (augmentation de la glie de Bergman et du nombre de *torpedoes* sur la partie initiale des axones des cellules de Purkinje) ou dans le tronc cérébral (augmentation du nombre des corps de Lewy notamment dans le *locus caeruleus*).

Tremblements symptomatiques de maladies neurologiques

Un tremblement peut être un signe précoce de diverses maladies neurologiques :

- dystonie myoclonique : un tremblement peut être associé à une dystonie, survenant soit dans le territoire dystonique, soit dans un territoire distinct. Cette association est surtout le fait des dystonies cervicales ;
- maladie de Parkinson : le tremblement de repos est un élément du syndrome moteur parkinsonien qui associe tremblement de repos, rigidité, hypokinésie (voir [chapitre 18](#)). Lorsqu'il survient de façon isolée, le risque de survenue ultérieure d'une maladie de Parkinson incite à une surveillance clinique prolongée ;

- ataxies cérébelleuses héréditaires, en particulier SCA12 (*spinocerebellar ataxia*) et le syndrome ataxie-tremblement lié à l’X fragile (voir [chapitre 3](#)) ;
- amyotrophie bulbo-spinale de Kennedy (voir [chapitre 17](#)) ;
- neuropathies périphériques héréditaires du type Charcot-Marie-Tooth (voir [chapitre 14](#)) ;
- tremblement neuropathique. Un tremblement de type surtout postural, parfois invalidant, peut être observé au cours de diverses neuropathies périphériques, plus spécialement au cours de neuropathies démyélinisantes chroniques. Il pourrait s’agir d’une exagération du tremblement physiologique ;
- tremblement de Holmes. Ce tremblement, dit aussi tremblement rubrique ou mésencéphalique, est dû habituellement à des lésions du tronc cérébral de nature traumatique, vasculaire ou inflammatoire (sclérose en plaques) intéressant les efférences cérébelleuses et le système dopaminergique. Il apparaît de façon retardée par rapport à la constitution de la lésion. C’est un tremblement lent, irrégulier, de grande amplitude, intentionnel et postural, à prédominance proximale. Des signes neurologiques indiquant le siège de la lésion sont souvent associés. Des améliorations peuvent être obtenues avec les médicaments du tremblement essentiel, la L-dopa et éventuellement la stimulation cérébrale profonde.

Tremblement fonctionnel (psychogène)

Les éléments qui peuvent orienter vers ce diagnostic sont : un début aigu dans un contexte affectif ou traumatique, la variabilité des caractères du tremblement, notamment à l’occasion d’une tâche distractive qui peut l’atténuer, voire le faire disparaître transitoirement, la suggestibilité, l’association à des anomalies neurologiques atypiques.

Myoclonies

Les myoclonies positives résultent de la coactivation involontaire d’un ensemble d’unités motrices. Elles se traduisent par une contraction musculaire brusque, brève, en éclair, génératrice d’un déplacement segmentaire. Les myoclonies négatives (astérixis) résultent de la cessation brusque d’une activité musculaire en cours. Des myoclonies épisodiques non pathologiques peuvent être observées lors de l’endormissement.

Les myoclonies constituent un groupe très hétérogène dans la mesure où elles peuvent :

- être généralisées, focales ou multifocales, survenir de façon isolée ou en salves, parfois de façon rythmique ;
- survenir spontanément ou en réponse à une stimulation ;
- être au premier plan du tableau clinique, voire le résumer ou au contraire n’être qu’un élément d’un syndrome neurologique pouvant comporter de l’épilepsie, de l’ataxie, de la dystonie, un état confusionnel (encéphalopathie toxico-métabolique), une démence ;
- être acquises ou déterminées génétiquement, de nombreux gènes pouvant être en cause.

En fonction de leur origine, on distingue les myoclonies corticales et sous-corticales. D'une façon générale, des myoclonies généralisées ou multifocales pouvant être déclenchées par des stimulations sensitivo-sensorielles ou le mouvement sont en faveur d'une origine corticale, alors que les myoclonies focales sont souvent d'origine sous-corticale. L'étude électrophysiologique peut être utile pour faire la distinction entre des myoclonies rythmiques et un tremblement et pour préciser l'origine des myoclonies : l'enregistrement de potentiels évoqués géants suggère une origine corticale.

- Les myoclonies corticales, les plus fréquentes, comprennent les épilepsies myocloniques, les myoclonies d'intention et d'action postanoxiques (syndrome de Lance et Adams), les maladies à prions, des encéphalites (notamment la panencéphalite sclérosante subaiguë), des maladies neurodégénératives et des encéphalopathies métaboliques et toxiques. Les médicaments le plus souvent utilisés dans le traitement symptomatique des myoclonies corticales sont les antiépileptiques, notamment le valproate, et le lévétiracétam.

- Les myoclonies sous-corticales comprennent :

- les myoclonies réticulaires réflexes (sursaut). Le sursaut, déclenché par une stimulation, est un réflexe physiologique du tronc cérébral. Dans l'hyperplexie, le réflexe de sursaut est inépuisable. Chez le nourrisson, l'hyperplexie associée à une hypertonie généralisée peut évoquer une crise épileptique tonique, mais l'EEG (électroencéphalogramme) est normal. L'hyperplexie peut être symptomatique, en relation avec une encéphalopathie périnatale, ou primitif, parfois héréditaire. Des mutations ont été trouvées dans le gène *GLRA1* codant pour un récepteur de la glycine ;

- le hoquet qui correspond à des myoclonies du diaphragme ; lorsqu'il est persistant, il peut être dû à une lésion du tronc cérébral ;

- le syndrome des myoclonies du voile qui consiste en une activité rythmique rapide permanente (100 à 180/min) du voile du palais, persistant même dans le sommeil. Cette activité peut diffuser à la face, aux muscles du pharynx, voire aux muscles intercostaux et au diaphragme et même aux muscles extrinsèques de l'œil. Elle peut donner lieu à un claquement perçu dans l'oreille par le patient, en relation avec l'activité du muscle stapédien. Les myoclonies rythmées du voile sont la conséquence d'une lésion intéressant en un point quelconque les fibres qui, issues d'un noyau dentelé (homolatéral aux myoclonies), gagnent l'olive bulbaire contralatérale après s'être entrecroisées au-dessous du noyau rouge. Cette lésion a pour conséquence une hypertrophie de l'olive bulbaire ;

- le syndrome opsoclonies-myoclonies associe à des myoclonies des membres des salves de saccades oculaires conjuguées survenant dans les plans horizontal et vertical. On en rapproche le flutter oculaire dans lequel les salves surviennent seulement dans le plan horizontal. Les opsoclonies résultent de la perte de l'inhibition exercée par les neurones omnipauses sur les *bursts neurons* de la formation réticulaire pontine paramédiane. Ce syndrome, habituellement paraneoplasique, est observé chez des enfants (Syndrome : de Kinsbourne) atteints d'un neuroblastome, rarement chez des adultes (cancer du poumon, cancer du sein). Il peut aussi avoir la signification d'un syndrome para-infectieux ;

- les myoclonies spinales sont habituellement segmentaires, en relation avec des lésions médullaires de nature ischémique, inflammatoire ou tumorale ;
- les myoclonies propriospinales mettent en jeu, par des voies d'association propriospinales, l'ensemble de la moelle donnant lieu des contractions en flexion axiale : elles peuvent être symptomatiques d'une myélopathie ou idiopathiques, parfois de nature psychogène ;
- les myoclonies d'origine périphérique, dont l'hémispasme facial est un exemple, ont leur cause dans une compression ou une lésion d'un nerf périphérique.

Tics

Les tics moteurs sont des mouvements involontaires brusques, stéréotypés, itératifs mais non rythmiques. Ils peuvent être simples (exemple : clignement des yeux) ou complexes, intéressant des groupes de muscles synergiques reproduisant des activités mimiques ou gestuelles de la vie relationnelle. Les tics vocaux peuvent aussi être simples (exemple : raclements de gorge) ou complexes. Le tic est souvent précédé par une sensation prémonitoire, physique ou mentale, qui disparaît transitoirement après l'exécution du tic. Contrairement à d'autres mouvements anormaux telles que les myoclonies, les tics peuvent être temporairement suspendus par la volonté au prix d'un effort et d'un état de tension, pour resurgir aussitôt, parfois en rafales. Des tics surviennent fréquemment au cours du développement chez l'enfant. Ils sont le plus souvent transitoires, disparaissant habituellement en moins d'un an, mais ils peuvent passer à la chronicité.

Le syndrome de Gilles de la Tourette. Ce syndrome, quatre fois plus fréquent chez le garçon, est défini par l'association de tics moteurs et de tics vocaux persistant plus d'un an. Les tics moteurs précèdent l'apparition de tics vocaux qui sont plus ou moins gênants selon qu'il s'agit d'émissions phoniques élémentaires ou ayant un caractère incongru : tics d'aboiement, émission d'interjections inappropriées dans le contexte social ayant parfois un contenu obscène ou ordurier (coprolalie). Le handicap social peut être aggravé par la coexistence de comportements répétitifs liés à un trouble obsessionnel-compulsif ou par l'association à un trouble hyperactivité-déficit de l'attention.

La maladie, qui débute dans l'enfance, est à son maximum dans l'adolescence avec ensuite une tendance à l'amélioration. Elle pourrait traduire un déficit de maturation des réseaux moteurs et limbiques cortico-sous-corticaux. La cause est inconnue, mais la fréquence des formes familiales suggère un facteur génétique.

Divers traitements sont susceptibles d'apporter une amélioration, notamment les neuroleptiques, mais leur utilisation est limitée par leurs effets secondaires : les autres options pharmacologiques sont : les alpha-2 agonistes (clonidine), le topiramate, le cannabis. Les traitements non pharmacologiques comprennent la thérapie cognitivo-comportementale, la neurostimulation transcrânienne ; la stimulation cérébrale profonde peut être envisagée dans les cas les plus invalidants.

Mouvements choréiques, balliques et athétosiques

- Le mouvement choréique correspond à une bouffée de potentiels électromyographiques brève et synchrone, sans activation des antagonistes. Il est brusque, explosif, anarchique, imprévisible : grimace, haussement d'épaules, flexion ou extension d'un ou plusieurs doigts. Une chute peut résulter du brusque dérochement d'un membre inférieur. La phonation et la déglutition peuvent être perturbées. Le mouvement choréique est facilité par l'émotion, l'attention, l'activité motrice à distance ; il est atténué par l'isolement et disparaît dans le sommeil. Il survient sur un fond d'hypotonie et perturbe le mouvement volontaire. L'émergence des mouvements choréiques peut être expliquée par la perte du contrôle exercé par le striatum sur le noyau sous-thalamique par la voie indirecte passant par le pallidum externe. Dans l'hémichorée, la survenue est habituellement aiguë, liée à un accident vasculaire intéressant le striatum.
- Le mouvement ballique est caractérisé par sa brusquerie extrême, sa grande amplitude, sa prédominance à la racine des membres et notamment au membre supérieur qui est projeté en dehors et en avant avec une tendance à la flexion et à l'enroulement sur son axe. Il s'agit le plus souvent d'un hémiballisme lié à une hémorragie détruisant le noyau sous-thalamique. Un traitement par l'halopéridol ou la tétrabénazine permet de réduire l'intensité des mouvements anormaux, dont l'évolution se fait vers une atténuation progressive.
- Le syndrome hémichorée-hémiballisme peut révéler une grande hyperglycémie liée à un diabète mal contrôlé. En IRM (imagerie par résonance magnétique), ce syndrome s'accompagne d'anomalies caractéristiques siégeant dans les noyaux caudé et lenticulaire controlatéraux sous la forme d'un hypersignal en T1. La correction de l'hyperglycémie est suivie de la disparition des mouvements anormaux et de l'anomalie IRM. La régression peut être retardée et incomplète.
- Le mouvement athétosique prédomine aux extrémités ; c'est un mouvement lent, « reptatoire », associé à une hypotonie de fond, pouvant conduire à des déformations. Le mouvement volontaire retardé, mal adapté à la situation perceptive « diffuse » à distance. Des spasmes toniques sont déclenchés par les stimulations sensorielles. L'athétose peut être unilatérale ou bilatérale. L'atteinte de la face peut donner un aspect grimaçant. L'émission de la parole est parfois très perturbée par une participation des muscles phonatoires. L'athétose est la conséquence de lésions néonatales, sous-corticales, notamment du striatum : anoxie, ictère nucléaire lorsque l'athétose est bilatérale ; accident vasculaire dans l'hémiathétose. Son apparition est retardée, parfois jusqu'à l'adolescence.

Maladie de Huntington

C'est une affection neurodégénérative héréditaire associant des mouvements anormaux de type choréique, un déclin cognitif et des troubles psychiatriques. Sa prévalence est de l'ordre de 10 à 15 pour 100 000. Les lésions intéressent le striatum (noyau caudé et putamen), mais aussi le cortex cérébral et le cervelet.

L'hérédité est autosomique dominante. Le gène en cause, localisé sur le bras court du chromosome 4, code la huntingtine. Il existe chez les patients une

augmentation du nombre de répétitions d'un triplet CAG codant la glutamine, responsable d'un repliement anormal de la protéine et de son agrégation dans des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques.

Les sujets normaux ont moins de 27 répétitions de ce triplet. Les sujets ayant un nombre de répétitions du triplet égal ou supérieur à 40 développent tôt ou tard la maladie (pénétrance complète). Entre ces deux limites, il existe une zone intermédiaire « grise » de pénétrance incomplète dans laquelle les sujets peuvent développer des symptômes de façon tardive et atténuée. Un nombre élevé de répétitions est corrélé avec un début précoce et une évolution rapide.

Dans la majorité des cas, le début se situe entre 30 et 50 ans, mais il existe des formes juvéniles (10 % des cas débutant avant 20 ans) et des formes à début tardif après 70 ans.

Des modifications insidieuses de l'humeur, du caractère, du comportement, et une diminution des performances deviennent une source de difficultés dans le milieu professionnel et familial. Ces troubles sont présents longtemps avant l'apparition des troubles moteurs ; ils s'accroissent au cours de l'évolution avec un risque majoré de suicide et parfois des troubles psychotiques.

La symptomatologie motrice ne se résume pas aux mouvements choréiques. On peut observer précocement une impersistence motrice caractérisée par une incapacité à maintenir une contraction soutenue, par exemple la langue tirée ou les doigts écartés, ainsi que des troubles de la coordination perturbant les habiletés motrices. Plus tard, mouvements choréiques et troubles de la coordination s'additionnent pour perturber la marche, la parole et l'alimentation. Un ralentissement des saccades oculaires est habituellement présent. Le tonus musculaire est peu modifié au début mais, à un stade avancé, l'évolution peut se faire vers un état rigide akinétique. En IRM, une atrophie des noyaux caudés est précoce, pouvant être associée plus tardivement à une atrophie du cortex et du cervelet.

Les formes juvéniles sont dominées par un syndrome akinéto-rigide. Dans ces cas, la transmission est habituellement paternelle avec une expansion particulièrement importante de la répétition du triplet. La rigidité est expliquée par l'atteinte des neurones gabaergiques de la voie directe projetant sur le pallidum interne, atteinte habituellement tardive, mais parfois précoce.

L'évolution des troubles neurologiques et des troubles psychiques est parallèle, l'un ou l'autre de ces deux aspects de la maladie pouvant néanmoins être prédominant durant une période plus ou moins prolongée. La mort survient dans un état de cachexie en moyenne 15 à 20 ans après les premiers signes cliniques. L'évolution peut être beaucoup plus longue dans certaines formes atténuées.

Le diagnostic génétique permet, en mettant en évidence l'amplification anormale du triplet, d'apporter une confirmation diagnostique particulièrement utile dans les cas où il n'existe pas d'histoire familiale et où le tableau est atypique. L'absence d'histoire familiale peut tenir aux difficultés qu'il y a parfois à établir la généalogie ou à la survenue de mutations de novo.

La génétique moléculaire permet aussi le diagnostic à la phase préclinique de la maladie, ce qui est important pour le conseil génétique qui doit respecter des impératifs éthiques rigoureux en raison de l'absence d'un traitement spécifique.

Le diagnostic prénatal peut être effectué sur une biopsie du chorion ou par l'étude de l'ADN fœtal présent dans le plasma de la mère. Il est possible aussi après fécondation in vitro de réaliser un diagnostic préimplantatoire.

Le phénotype de la maladie de Huntington peut être observé chez des sujets non porteurs de l'amplification typique du triplet. Ces phénocopies (HDL [*Huntington Disease-Like*]) peuvent correspondre notamment à l'amplification d'un octapeptide dans la molécule du prion (HDL1) ou à une augmentation du nombre de répétitions CTG/CAG dans le gène *JPH3* (*Junctophilin 3*) (HDL2).

Le traitement symptomatique repose sur la tétrabénazine qui permet de diminuer les mouvements choréiques. La recherche d'un traitement spécifique est orientée vers une réduction de l'expression du gène muté et une réduction du taux de la huntingtine mutée en utilisant des oligonucléotides interférant avec le mRNA. L'implantation de tissu striatal fœtal humain reste du domaine de la recherche clinique.

La maladie de Huntington doit être distinguée d'autres chorées héréditaires et de chorées acquises.

- La chorée bénigne héréditaire est définie par sa transmission autosomique dominante, son début dans la petite enfance, son évolution non progressive avec tendance à l'amélioration à l'âge adulte. Elle peut être associée à un retard des acquisitions, au trouble déficit de l'attention-hyperactivité, à une hypothyroïdie. Le gène en cause code pour TITF1 (*Thyroid Transcription Factor 1*).
- Les neuro-acanthocytoses sont caractérisées par la présence d'hématies spiculées. Dans ce groupe, deux affections comportent des mouvements anormaux :
 - la chorée-acanthocytose qui est une maladie autosomique récessive liée à des mutations dans le gène *VPS13A* codant pour une protéine intracellulaire : la choréine. Elle est caractérisée par la prédominance buccofaciale des mouvements anormaux pouvant entraîner des morsures de la langue ou des lèvres. Les manifestations souvent associées comportent l'épilepsie, des troubles cognitifs et comportementaux, une neuropathie et/ou une myopathie ;
 - le syndrome de MacLeod est lié à l'X (mutations du gène *KX*). Le phénotype ressemble à celui de la chorée de Huntington, avec parfois une composante dystonique ou parkinsonienne. Une anémie, une hépatosplénomégalie et une cardiopathie peuvent témoigner du caractère multisystémique de la maladie. L'absence de la protéine Kx a pour conséquence une expression très faible des antigènes érythrocytaires du groupe Kell.
- La chorée de Sydenham (chorée rhumatismale). Elle donne lieu à un syndrome choréique sévère et généralisé, associé à une hypotonie et parfois des troubles psychiques (hyperactivité-inattention ; trouble obsessionnel-compulsif). Elle apparaît dans l'enfance (80 % des cas entre 5 et 15 ans), typiquement au décours d'un épisode de rhumatisme articulaire aigu. Elle semble due à une réactivité croisée avec certains neurones des noyaux gris centraux d'anticorps développés contre des streptocoques hémolytiques A β . Les filles sont atteintes deux à trois fois plus souvent que les garçons. L'évolution spontanée se fait vers la guérison en quelques semaines ou quelques mois, mais il n'est pas rare que quelques mouvements anormaux persistent longtemps et qu'un réveil transitoire se produise

à l'occasion d'une affection intercurrente ou lors de la grossesse (chorée gravidique). Une surveillance cardiologique est nécessaire.

- Des mouvements choréiques et/ou dystoniques peuvent être la manifestation révélatrice du lupus érythémateux disséminé, du syndrome primaire des antiphospholipides et des encéphalites auto-immunes paranéoplasiques et idiopathiques.

Dystonies

La dystonie traduit un trouble de l'innervation réciproque des muscles agonistes et antagonistes et une perte de la sélectivité dans le recrutement des muscles mis en jeu dans le mouvement. Elle se manifeste par des contractions musculaires involontaires soutenues qui imposent à un segment de membre ou à une partie du corps des mouvements ou des attitudes de contorsion. Le mouvement dystonique se déroule lentement, mais il peut s'exacerber sous forme de spasmes répétitifs quasi cloniques (dystonie myoclonique). L'existence d'un geste « conjurateur » sous la forme d'un contact léger de la région concernée peut être observée, notamment dans les dystonies cervicales. Le phénomène dystonique ne se produit pas pendant le sommeil. À l'état de veille, il peut se produire de façon subintrante ou n'apparaître qu'à l'occasion de mouvements volontaires (dystonie d'action, parfois pour des activités très spécifiques) ou du maintien d'une attitude (dystonie d'attitude). La dystonie est assez souvent associée à un tremblement : tremblement dystonique survenant lorsque le patient lutte contre la « force dystonique », ou tremblement de type essentiel. Chez le jeune enfant, des phénomènes d'allure dystonique peuvent être observés qui disparaissent au cours du développement.

Dystonies primitives

Dans ces affections, la dystonie est le seul symptôme, en dehors parfois d'un tremblement de type essentiel et du cas particulier des dystonies « plus » associées à un syndrome parkinsonien ou à des myoclonies. Elles peuvent être généralisées ou focales, survenir sous une forme sporadique ou familiale. Leur cause est génétique mais, dans les formes focales, le facteur génétique risque d'être sous-estimé en raison de l'âge de survenue parfois tardif.

- La *dystonia musculorum deformans* est au début une dystonie focale dont l'évolution vers la généralisation et une incapacité sévère est d'autant plus à craindre que le début est précoce, avant 15 ans, et se fait aux membres inférieurs. L'aspect le plus caractéristique est celui de la dysbasie lordotique, avec des redressements intermittents lors de la marche (« marche de dromadaire »). La dystonie primitive généralisée est le plus souvent liée au locus DYT 1, codant la torsine A. Cette mutation (délétion de trois paires de bases GAG) est en cause dans 80 % des cas chez les Ashkénazes chez qui l'affection est trois à cinq fois plus fréquente que dans la population générale. Il s'agit d'une hérédité autosomique dominante, avec une pénétrance de l'ordre de 30 %. Dans DYT 6 (mutation du gène *THAP1*),

le début est plus tardif, l'atteinte craniocervicale et des membres supérieurs est prédominante, une participation laryngée est fréquente.

- La dystonie sensible à la dopa (DYT 5) survient chez l'enfant ou l'adolescent. Elle débute le plus souvent aux membres inférieurs, fluctuante dans la journée, perturbant la marche de façon importante. Ultérieurement, d'autres manifestations neurologiques peuvent survenir : syndrome parkinsonien, tremblement postural. Il existe une sensibilité remarquable à de faibles doses de L-dopa qui se maintient tout au long de l'existence. L'hérédité est autosomique dominante, liée à un point de mutation dans *GCH1* (gène de la guanosine triphosphate cyclohydrolase 1), nécessaire à la synthèse de la tétrahydrobioptérine, cofacteur de la synthèse de la dopamine. Cependant, le phénotype dystonique des mutations *GCH1* est variable et des dystonies dopa-sensibles peuvent ne pas avoir de mutation de ce gène. Dans de rares cas, des mutations autosomiques récessives du gène de la tyrosine hydroxylase, également nécessaire à la synthèse de la dopamine, ont été observées. Un syndrome voisin est décrit avec des mutations dans le gène encodant VMAT2 (*Vesicular Monoamine Transporter 2*) qui transfère la dopamine et la sérotonine dans les vésicules synaptiques. Aux troubles moteurs sont associés des troubles dysautonomiques et psychiatriques traduisant un déficit global de la transmission monoaminergique. La L-dopa est inefficace alors qu'une amélioration peut être obtenue avec des agonistes dopaminergiques directs.

- La dystonie myoclonique (DYT 11) associe des myoclonies qui sont au premier plan et des phénomènes dystoniques. Les myoclonies sont atténuées par la prise d'alcool. Des mutations ont été identifiées dans le gène *SGCE* codant l'épsilon-sarcoglycane. Des mutations dans le gène *ADCY5* (adényl-cyclase 5) ont été trouvées dans une affection débutant chez l'enfant associant dystonie, dyskinésies fluctuantes et myokimies faciales.

- La dystonie-parkinson à début rapide (DYT 12) est caractérisée par la survenue aiguë, voire abrupte, souvent à l'occasion d'un événement déclenchant, d'un grand syndrome dystonique généralisé associé à un syndrome akinéto-rigide avec de la dysarthrie et de la dysphagie. La marche devient difficile, voire impossible sans aide. Ce syndrome, peu sensible aux traitements, survient chez des adolescents ou des adultes jeunes, de façon sporadique ou familiale, autosomique dominante. Des mutations ont été trouvées sur un gène d'une ATPase (*ATP1A3*). Ce gène est aussi en cause dans l'hémiplégie alternante de l'enfant.

- La maladie de Lubag (DYT 3), liée à l'X, débute par une dystonie focale, comportant souvent un blépharospasme, évoluant vers une dystonie généralisée et tardivement vers un syndrome parkinsonien. Il s'agirait d'une dégénérescence de neurones dopaminergiques du striosome projetant sur les neurones dopaminergiques de la pars compacta qu'ils inhibent. Secondairement, la dégénérescence de ces neurones est responsable du syndrome parkinsonien.

- Les dystonies focales surviennent le plus souvent sous une forme sporadique. Elles débutent habituellement à l'âge moyen de la vie, parfois tardivement. D'une façon générale, elles sont plus fréquentes chez la femme, à l'exception de la crampe des écrivains.

- Dystonie cervicale (torticollis spasmodique). C'est la plus fréquente des dystonies. Elle entraîne le plus souvent une rotation latérale de la tête, plus rarement une inclinaison latérale (latérocolis), une extension (rétrocolis) ou une flexion (antécolis). La déviation tonique est émaillée de secousses donnant parfois au phénomène un aspect clonique. Le phénomène devient subintrant et détermine une hypertrophie du muscle sternocléidomastoïdien. Généralement, un « geste conjurateur » permet au patient de faire céder temporairement le spasme : le fait qu'un simple contact du doigt sur le menton soit suffisant suggère le rôle des afférences sensitives dans la physiopathologie de la dystonie.
- Blépharospasme. Il consiste en une contraction soutenue de l'orbiculaire des paupières, souvent précédée de clignements répétés. Il est souvent déclenché par une lumière vive, un courant d'air, un stress émotionnel. Il peut perturber de façon considérable les activités quotidiennes. Dans l'apraxie d'ouverture des yeux, la nature du trouble est différente car il s'agit d'une inhibition du releveur de la paupière supérieure.
- Dystonie oro-mandibulaire. Elle intéresse les muscles de la face, des lèvres, de la langue et les muscles masticateurs. Son association au blépharospasme réalise le masque aux grimaces incessantes du syndrome de Meige, ou spasme médian de la face.
- Dysphonie spasmodique (dystonie laryngée). C'est une dystonie focale perturbant l'émission de la parole. On en distingue deux types selon qu'elle intéresse les muscles adducteurs ou abducteurs des cordes vocales. Dans le type en adduction, l'émission des phonèmes est difficile, pénible, « contrainte ». Le traitement repose principalement sur les injections de toxine botulique. Le type en abduction, plus rare, d'origine parfois psychogène, donne une voix faible, chuchotée.
- Crampe des écrivains. Elle résulte d'une contraction dystonique des doigts autour de l'instrument. Le spasme débute dès l'exécution des premières lettres, il s'étend aussitôt à la main puis à la racine du membre supérieur. De façon caractéristique, l'écriture au tableau est préservée. Le patient est contraint d'apprendre à écrire de la main gauche. Le plus souvent, le trouble demeure électivement provoqué par une seule activité, les autres gestes étant remarquablement préservés. Dans d'autres cas, la crampe des écrivains s'inscrit dans une perturbation dystonique plus générale qui compromet les autres activités déliées de la main. Les crampes des violonistes, des pianistes sont d'autres types de dystonies perturbant des mouvements hautement spécialisés.

Traitement des dystonies primitives

La relaxation, les benzodiazépines, les anticholinergiques sont utilisés avec des résultats souvent décevants. L'existence de dystonies sensibles à la L-dopa justifie qu'un essai de ce traitement soit effectué de façon assez systématique. Dans les dystonies localisées, les injections de toxine botulique donnent généralement des résultats satisfaisants.

Les résultats des traitements chirurgicaux « classiques » (dénervation, thalamotomie, pallidotomie) ont été décevants. En revanche, les résultats des stimulations

cérébrales profondes, notamment bipallidales, sont encourageants. Ce traitement s'impose dans certaines formes de dystonies généralisées sévères *status dystonicus* mettant en jeu le pronostic vital. Des techniques non invasives (stimulation magnétique transcrânienne) sont en cours d'évaluation.

Dystonies symptomatiques

Des dystonies symptomatiques peuvent être observées au cours d'affections neurologiques diverses comportant des lésions des noyaux de la base : surcharge en cuivre, en fer ou en manganèse, maladie de Parkinson, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale. Des phénomènes dystoniques sont aussi fréquemment observés dans les encéphalopathies métaboliques héréditaires.

Des dystonies d'apparition récente, souvent associées à des manifestations psychiatriques, doivent faire évoquer une encéphalite auto-immune dont le traitement est une urgence.

Certaines dystonies lésionnelles apparaissent de façon parfois très retardée par rapport à l'événement causal : dystonies secondaires à une anoxie, notamment néonatale, dystonies post-traumatiques, dystonies secondaires à des accidents vasculaires cérébraux. Les accidents vasculaires en cause, ischémiques ou hémorragiques, responsables en règle d'hémi-dystonies, intéressent le complexe strio-pallidal, notamment le striatum, plus rarement le thalamus ou le mésencéphale.

Dystonies/dyskinésies paroxystiques

Elles sont caractérisées par des épisodes récurrents de mouvements anormaux qui peuvent être de type dystonique, choréo-athétosique, ballique ou mixte. On en distingue plusieurs variétés en fonction des conditions de survenue :

- les dyskinésies paroxystiques kinésigéniques, déclenchées par une action soudaine, sont les plus fréquentes. La symptomatologie, de type plutôt dystonique, est souvent limitée à un côté du corps ou à un membre. Les accès sont brefs, de quelques secondes à quelques minutes (moins de 5 min) et fréquents : souvent plus de vingt accès par jour. Il existe des formes sporadiques, symptomatiques, notamment au cours de la sclérose en plaques, mais la plupart des cas sont familiaux (hérédité autosomale dominante). La carbamazépine est souvent très efficace ;
- les dyskinésies paroxystiques non kinésigéniques sont déclenchées par l'alcool, la caféine ou le stress. Les accès ont un début localisé et peuvent s'étendre à l'ensemble du corps. Ils sont moins fréquents et plus prolongés que dans les formes kinésigéniques pouvant durer plusieurs heures. Ils débutent chez des sujets jeunes. Une histoire familiale est habituelle et diverses mutations géniques ont été trouvées. Le clonazépam est le traitement de première intention ;
- les dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice surviennent après un exercice physique prolongé. Les accès durent de 5 à 30 minutes. Dans des cas associant dyskinésies induites par l'exercice et épilepsie, des mutations ont été trouvées dans le gène *SLC2A1* codant pour le transporteur du glucose GLUT1 ;

- les dyskinésies hypnogéniques, induites par le sommeil, sont en fait une forme d'épilepsie nocturne autosomale dominante du lobe frontal ;
- les dyskinésies/dystonies paroxystiques iatrogènes. Les neuroleptiques sont le plus souvent responsables, mais d'autres médicaments bloquant les récepteurs de la dopamine peuvent être en cause. Elles surviennent parfois dès le début du traitement sous la forme d'accès aigus de dystonie axiale sur lesquelles les médicaments anticholinergiques administrés par voie intraveineuse sont efficaces. L'aggravation d'une dystonie préexistante par un neuroleptique peut entraîner un véritable état de mal dystonique mettant en jeu le pronostic vital. Le plus souvent, elles surviennent au cours du traitement, parfois lors de l'arrêt ou de la réduction d'un traitement neuroleptique, sous la forme d'un blépharospasme, de crises oculogyres, d'une dystonie oro-mandibulaire, d'un torticollis spasmodique ou d'un syndrome de la tour de Pise. Elles peuvent aussi intéresser le larynx ou le diaphragme. Leur survenue au cours du traitement doit entraîner sa réduction, au mieux son arrêt si cela est possible ;
- les dyskinésies tardives sont définies par leur persistance après l'arrêt du traitement traduisant une hypersensibilité persistante des récepteurs à la dopamine endogène. Cette persistance peut porter sur plusieurs mois, voire plusieurs années après l'arrêt des neuroleptiques, parfois de façon irréversible. Il faut donc s'efforcer de les prévenir en limitant leur prescription à des états psychotiques indiscutables et en utilisant la posologie la plus faible possible. Des améliorations sont obtenues avec des inhibiteurs du transporteur type 2 des monoamines vésiculaires présynaptiques (VMAT2). Des dyskinésies semblables, notamment oro-mandibulaires, sont parfois observées chez des sujets âgés sans que leur origine iatrogène puisse être affirmée avec certitude.

Bibliographie

- Bashir HH, Jankovic J. Treatment of Tardive Dyskinesia. *Neurol Clin* 2020 ; 38(2) : 379–96.
- Billnitzer A, Jankovic J. Current Management of Tics and Tourette Syndrome : Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. *Neurotherapeutics* 2020 ; 17(4) : 1681–93.
- Cardoso F. Autoimmune choreas. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2017 ; 88(5) : 412–7.
- Deeb W, Malaty IA, Mathews CA. Tourette disorder and other tic disorders. *Handb Clin Neurol* 2019 ; 165 : 123–53.
- Eberhardt O, Topka H. Myoclonic Disorders. *Brain Sci* 2017 ; 7(8) : 103.
- Erro R, Stamelou M, Ganos C, et al. The Clinical Syndrome of Paroxysmal Exercise-Induced Dystonia : Diagnostic Outcomes and an Algorithm. *Mov Disord Clin Pract* 2014 ; 1(1) : 57–61.
- Espay AJ, Chen R. Myoclonus. *Continuum (Minneapolis)* 2013 ; 19 : 1264–86.
- Huang XJ, Wang T, Wang JL, et al. Paroxysmal kinesigenic dyskinesia : Clinical and genetic analyses of 110 patients. *Neurology* 2015 ; 85(18) : 1546–53.
- Latorre A, Bhatia K. Treatment of Paroxysmal Dyskinesia. *Neurol Clin* 2020 ; 38(2) : 433–47.
- Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes : An Updated Review. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 684835.
- Levy A, Chen R. Myoclonus : Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol* 2016 ; 18(5) : 21.
- Liao JY, Salles PA, Shuaib UA, Fernandez HH. Genetic updates on paroxysmal dyskinesias. *J Neural Transm (Vienna)* 2021 ; 128(4) : 447–71.

- Lv D, Zhou C, Pu J, et al. Locus coeruleus degeneration and cerebellar gray matter changes in essential tremor. *J Neurol* 2023 ; 270(2) : 780–7.
- Müller-Vahl K, et al. Comprehensive systematic review summary : Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 2019 ; 92 : 907–15.
- Nomura S, Kashiwagi M, Tanabe T, et al. Rapid-onset dystonia-parkinsonism with ATP1A3 mutation and left lower limb paroxysmal dystonia. *Brain Dev* 2021 ; 43(4) : 566–70.
- Norris SA, Morris AE, Campbell MC, et al. Regional, not global, functional connectivity contributes to isolated focal dystonia. *Neurology* 2020 ; 95(16) : e2246–58.
- Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS, et al. Practice guideline recommendations summary : Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 2019 ; 92 : 896–906.
- Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, et al. Holmes tremor : Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. *Neurology* 2016 ; 86(10) : 931–8.
- Saifee TA. Tremor. *Br Med Bull* 2019 ; 130(1) : 51–63.
- Stephen CD. The Dystonias. *Continuum (Minneapolis)* 2022 ; 28(5) : 1435–75.
- Tabrizi SJ, Estevez-Fraga C, van Roon-Mom WMC, et al. Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease : lesson learned and future opportunities. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(7) : 645–58.
- Yuan Y, Ran L, Lei L, et al. The Expanding Phenotypic Spectrums Associated with ATP1A3 Mutation in a Family with Rapid-Onset Dystonia Parkinsonism. *Neurodegener Dis* 2020 ; 20(2-3) : 84–9.

5 Nerfs crâniens — Olfaction (I) ; vision : nerf optique (II) et nerfs oculomoteurs (III, IV et VI) ; audition et équilibre (VIII)

À l'exception du nerf olfactif et du nerf optique, les nerfs crâniens, numérotés de I à XII, naissent ou se terminent dans le tronc cérébral (figure 5.1). Certains ont des fonctions bien particulières : olfaction (nerf olfactif), vision et exploration visuelle de l'environnement (nerf optique et nerfs oculomoteurs), audition (nerf acoustique), équilibre (nerf vestibulaire). Les autres ont un rôle somatique plus habituel associant de façon variable composante motrice, sensitive et autonome.

Les nerfs crâniens étudiés dans ce chapitre sont ceux qui sont impliqués dans l'olfaction (I), la vision : nerf optique (II) et nerfs oculomoteurs (III, IV, VI), l'audition et l'équilibre (VIII).

Olfaction

Les récepteurs olfactifs sont des neurones bipolaires situés dans la muqueuse tapissant l'étage supérieur de la fosse nasale. À la surface de la muqueuse, ces neurones présentent des cils contenant des molécules de liaison avec les substances odorantes volatiles. Les axones de ces neurones récepteurs traversent la lame criblée de l'ethmoïde et font relais dans le bulbe olfactif avec les cellules mitrales, dont les axones forment le tractus olfactif. La majorité des fibres olfactives se termine dans l'uncus, quelques-unes dans l'aire prépiriforme (partie postérieure du gyrus orbitaire) et l'espace perforé antérieur. L'hippocampe n'a pas chez l'homme de rôle dans l'olfaction.

L'exploration de l'olfaction se fait en demandant au sujet d'identifier diverses substances présentées à chaque narine séparément. Les produits irritants, comme l'ammoniaque ou l'acide citrique, qui excitent les terminaisons sensibles du nerf trijumeau, sont à proscrire.

L'anosmie est la perte de l'olfaction s'accompagnant d'une perte de la composante olfactive du goût portant sur les saveurs et les arômes. L'agueusie proprement dite (acide, amer, sucré et salé) met en jeu des voies différentes. L'anosmie est une anomalie fréquente : on estime sa prévalence à 3,2 % chez les sujets de plus de 40 ans, prévalence qui augmente avec l'âge. C'est parfois une anomalie congénitale. En dehors de ce cas particulier, les causes les plus habituelles sont les affections nasales et les traumatismes crâniens dans lesquels l'anosmie,

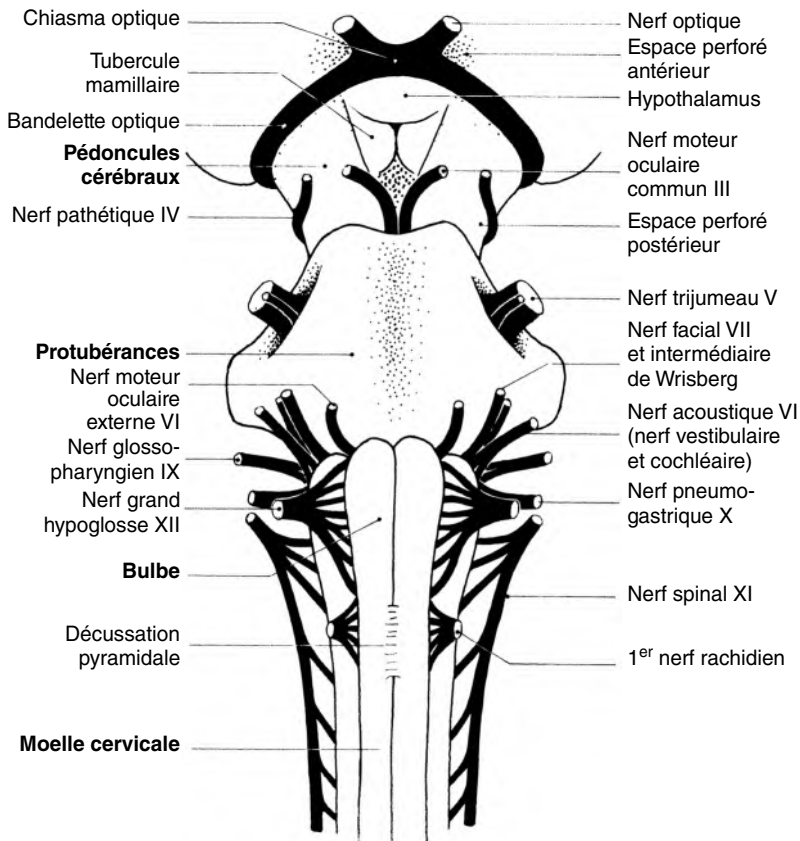


Figure 5.1. L'émergence des nerfs crâniens.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

souvent définitive, résulte d'un arrachement des filets constituant le nerf olfactif lors de la traversée de la lame criblée de l'éthmoïde. Les tumeurs développées au niveau de l'étage antérieur de la base du crâne (méningiome olfactif) sont une cause rare.

L'anosmie est un symptôme fréquent à la phase aiguë du Covid-19 en particulier dans les formes légères de la maladie. Elle est provoquée par l'inflammation de l'épithélium olfactif liée à la présence du virus. Cette anosmie est habituellement rapidement régressive, mais elle peut être présente pendant des mois, voire une année, du fait de la persistance locale du virus et de l'inflammation.

Des maladies neurodégénératives, *maladie d'Alzheimer* et *maladie de Parkinson*, sont aussi une cause d'hyposmie/anosmie pouvant être précoce, précédant les autres manifestations cliniques, avec présence dans les bulbes olfactifs de dégénérescences neurofibrillaires ou de corps de Lewy.

Vision

Évaluation clinique

Tout examen neurologique doit comporter une évaluation de l'acuité visuelle et du champ visuel.

- *L'acuité visuelle* doit être étudiée œil par œil à l'aide d'échelles standardisées. Une baisse de l'acuité visuelle d'origine neurologique n'est pas corrigeable par le port de lentilles.

- *Le champ visuel* peut être exploré au doigt, ou mieux, en utilisant une petite boule rouge à l'extrémité d'un bâtonnet. L'exploration plus précise du champ visuel, lorsqu'elle est nécessaire, doit être confiée à un ophtalmologiste (figures 5.2 et 5.3).

- Un *scotome* est une lacune dans le champ visuel d'un œil. Un scotome central, qui traduit une lésion de la macula ou des fibres qui en proviennent, va de pair avec une baisse de l'acuité visuelle. La *tache aveugle de Mariotte*, située un peu en dehors de la vision centrale, correspond à la papille.
- Une *hémianopsie* est une altération du champ visuel des deux yeux. Elle est observée dans les lésions chiasmatiques et rétrochiasmatiques.

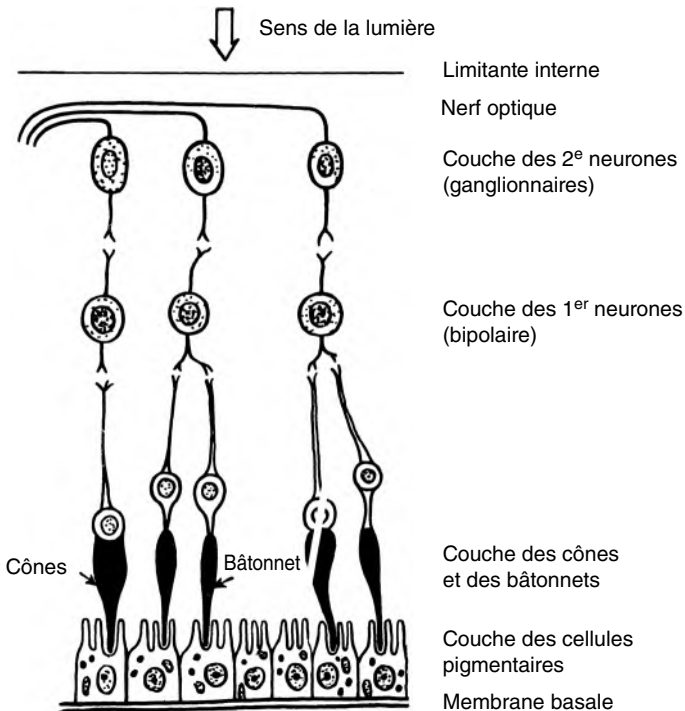


Figure 5.2. Coupe schématique de la rétine.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

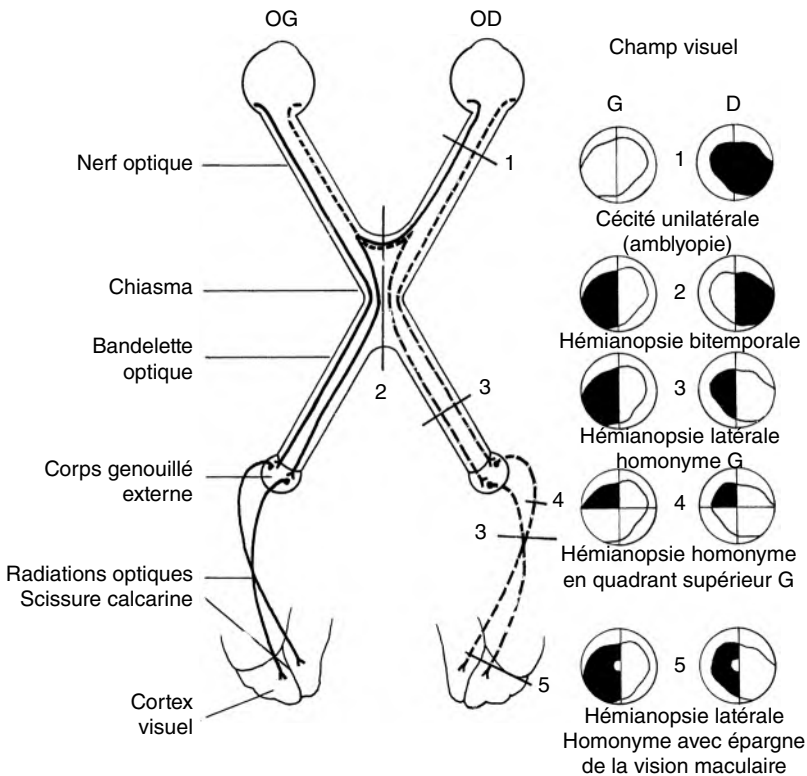


Figure 5.3. Les voies optiques et les syndromes cliniques résultant de leur atteinte.

D : droit ; G : gauche ; OD : œil droit ; OG : œil gauche.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

La vision peut être perturbée par une lésion survenant à chacun des niveaux de l'organisation de l'appareil visuel qui comprend la rétine, le nerf optique, le chiasma, le tractus optique, le corps genouillé latéral, les radiations optiques et les aires corticales visuelles primaires et associatives.

Rétine

Couches de la rétine

Elles comprennent, en allant de l'extérieur à l'intérieur de l'œil, l'épithélium pigmentaire, les photorécepteurs, les neurones bipolaires, qui sont entièrement intrarétiniens et correspondent aux protoneurones visuels, et les neurones ganglionnaires, ou deutoneurones visuels, dont les axones s'étendent jusqu'au corps genouillé latéral (figure 5.4).

- Les *photorécepteurs* (cônes et bâtonnets) reposent sur l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les cônes sont le support de la vision discriminative et de la vision

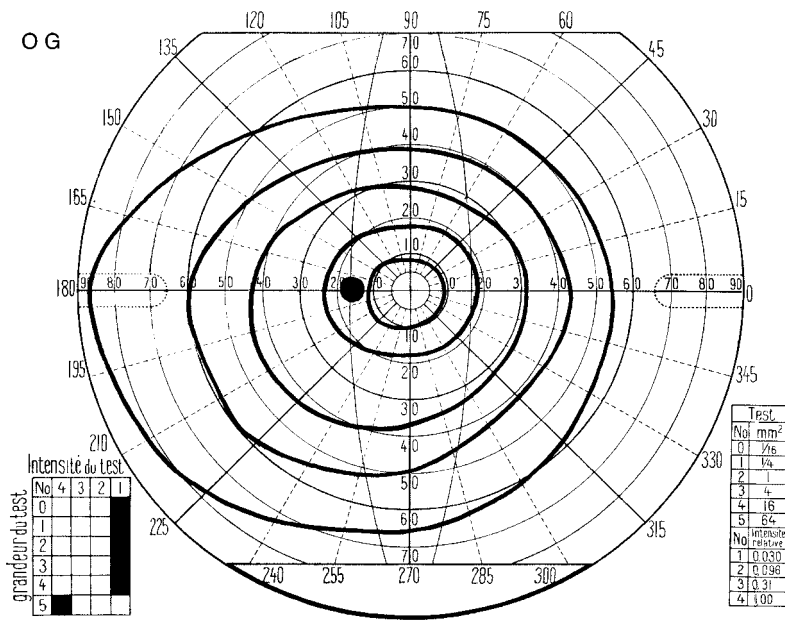


Figure 5.4. Champ visuel normal au périmètre de Goldmann (œil gauche).

OG : œil gauche.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

des couleurs. En raison de leur seuil d'excitation élevé, leur fonctionnement nécessite de bonnes conditions d'éclairage. Les bâtonnets, dont le seuil d'excitation est faible, peuvent fonctionner en vision crépusculaire, mais les capacités discriminatives de ce système sont faibles.

- *Les cellules bipolaires* relaient les influx provenant des photorécepteurs vers les neurones ganglionnaires.
- *Les axones des cellules ganglionnaires*, dépourvus de gaine de myéline, convergent vers la papille (tache aveugle située en dedans de la macula) pour former le nerf optique.
- *La macula*, située au pôle postérieur du globe oculaire, présente une dépression centrale, la fovéa, où l'acuité visuelle est la plus grande. Elle contient uniquement des cônes auxquels la lumière parvient directement, en l'absence à ce niveau d'interposition des couches internes de la rétine ou de vaisseaux rétinien. La prépondérance des bâtonnets en dehors de cette région centrale rend compte de l'importance de la rétine périphérique pour la vision crépusculaire.

Pathologie vasculaire de la rétine

La vascularisation de la rétine est assurée pour les couches internes par l'artère centrale de la rétine, branche de l'artère ophtalmique qui parvient au pôle postérieur du globe oculaire à l'intérieur du nerf optique. Son émergence est visible

au fond d'œil au niveau de la papille. Les couches externes sont vascularisées par diffusion à partir du réseau choroïdien, dont l'alimentation est assurée par les artères ciliaires, qui proviennent également de l'artère ophtalmique.

- *L'occlusion de l'artère centrale de la rétine* résulte d'une embolie ou d'une thrombose locale ; elle se manifeste par la perte brutale de la vision. Lorsque l'occlusion est limitée à la branche supérieure ou inférieure de l'artère centrale de la rétine, le tableau est celui de l'hémianopsie altitudinale limitée à un œil. L'examen du fond d'œil fait très précocement montre une segmentation de la colonne sanguine dans les artères rétinienues. Secondairement apparaît un aspect verre dépoli de la rétine faisant ressortir au niveau de la fovéa une tache rouge cerise maculaire. Tardivement, l'aspect est celui d'une atrophie optique. Lorsque l'ischémie est passagère, elle se manifeste par un épisode de cécité transitoire (*amaurosis fugax*) évocateur d'une migration embolique à partir d'un foyer de sténose athéromateuse de la carotide interne.

- *Les thromboses veineuses rétinienues* se traduisent par une détérioration brutale de l'acuité visuelle et, au fond d'œil, par des hémorragies rétinienues massives. Elles doivent faire rechercher une affection systémique (hémopathie, dysglobulinémie, cancer, diabète).

Ces troubles aigus d'origine vasculaire doivent être distingués du *décollement de la rétine* qui, souvent annoncé par des éclairs lumineux, se traduit par une altération soudaine du champ visuel d'un œil.

Rétinopathies

Une rétinopathie fait partie du tableau de diverses maladies neurologiques héréditaires, dégénératives, métaboliques ou toxiques. L'électrorétinogramme est un appoint utile pour l'exploration de ces rétinopathies. Il est plat dans les lésions de la couche externe de la rétine (cellules photosensibles), telles que les rétinites pigmentaires. Il est normal dans les lésions intéressant les couches internes. La tomographie en cohérence optique est un examen qui permet de mesurer de façon différenciée l'épaisseur de différentes couches de la rétine.

- *La rétinite pigmentaire* est une maladie génétique dégénérative. Dans les formes autosomiques dominantes, la mutation de la rhodopsine est la plus fréquente. Elle se traduit par une héméralopie (baisse de l'acuité sous éclairage faible) et un rétrécissement concentrique du champ visuel, alors que la vision centrale est longtemps respectée. Le processus pathologique est caractérisé par la disparition des bâtonnets, puis des cônes, remplacés par des cellules pigmentaires dont la conglomération confère au fond d'œil un aspect caractéristique. La rétinite pigmentaire peut être isolée ou syndromique, associée à d'autres manifestations telles que surdité (syndrome de Usher), atrophie spinocérébelleuse, maladie de Refsum, a-bêtalipoprotéïnémie, mitochondriopathie.

- *La dégénérescence maculaire* se distingue de la rétinite pigmentaire par la perte de la vision centrale en rapport avec l'atteinte élective des cônes de la région maculaire.

- *Divers toxiques*, notamment les antipaludéens de synthèse, peuvent léser les neurones ganglionnaires et déterminer une atrophie optique.

- *La maladie de Coats* est caractérisée par des télangiectasies rétinienne et une rétinopathie exsudative. Ses relations avec la *leucoencéphalopathie avec calcifications intracrâniennes et kystes* dans laquelle il existe des anomalies des petits vaisseaux d'aspect « pseudo-angiomateux » sont discutées (« maladie de Coats plus »).
- *L'atteinte des couches internes de la rétine* (neurones ganglionnaires), observée dans certaines sphingolipidoses, conduit à une atrophie optique avec baisse de l'acuité visuelle et, au fond d'œil, pâleur de la papille.
- La rétine peut aussi être le siège de tumeurs (rétinoblastome, hémangiome), de lésions plus ou moins diffuses d'origine inflammatoire ou vasculaire (rétinopathie diabétique, rétinopathie hypertensive, ischémie rétinienne chronique liée à une sténose sévère de l'artère carotide interne). La rétinopathie paranéoplasique est rare, précédant habituellement la découverte du cancer.

Nerf optique

Le **nerf optique** est formé par la réunion des axones des neurones ganglionnaires. À partir de leur émergence du globe oculaire, ces axones sont revêtus d'une gaine de myéline qui a les caractères de la myéline du système nerveux central formée par les oligodendrocytes. D'abord intra-orbitaire, le nerf optique devient intracrânien en traversant le canal optique. Il est vascularisé par l'artère centrale de la rétine et par l'artère ophtalmique. L'espace sous-arachnoïdien se prolonge le long du nerf optique jusqu'au pôle postérieur du globe oculaire. L'exploration du nerf optique a bénéficié de progrès techniques :

- caméras permettant la photographie du fond d'œil sans mydriase ;
- ultrasonographie oculaire ;
- tomographie en cohérence optique permettant de visualiser les couches de la rétine.

Neuropathies optiques

Elles ont pour expression une baisse de l'acuité visuelle en relation avec l'atteinte des fibres du faisceau maculaire. Si la neuropathie optique est unilatérale, l'illumination de l'œil sain dans une semi-obscurité (le sujet regardant à distance) montre normalement une constriction des deux pupilles ; lorsque l'illumination passe de l'œil sain à l'œil atteint, on observe une dilatation pupillaire : c'est le signe de Marcus Gunn qui traduit une atteinte de la voie afférente du réflexe photomoteur. Le diagnostic étiologique des neuropathies optiques est orienté par le caractère uni- ou bilatéral de la baisse de l'acuité visuelle et par son mode d'installation rapide/aigu ou progressif/insidieux.

Compression/infiltration du nerf optique

Une baisse de l'acuité visuelle progressive unilatérale ou très asymétrique suggère une compression ou une infiltration : gliome du nerf optique, tumeur de la région hypophysaire, méningiome de la petite aile du sphénoïde, anévrisme de la partie antérieure du polygone de Willis, méningite carcinomateuse, sarcoïdose.

Neuropathies optiques inflammatoires — Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est la cause la plus fréquente des neuropathies optiques inflammatoires. La neuropathie optique se traduit par une baisse rapide de l'acuité visuelle d'un œil, habituellement associée à des douleurs à la mobilisation du globe oculaire. Il existe un scotome central ou paracentral lié à l'atteinte des fibres du faisceau maculaire. Le fond d'œil est en règle normal à la phase initiale (*névrite rétrobulbaire*) ; cependant, un œdème papillaire peut être présent lorsque la lésion siège près de la tête du nerf optique (neuropapillite). Ultérieurement apparaît une pâleur de la papille et la tomographie en cohérence optique objective un amincissement de la couche des fibres optiques rétiniennes. À court terme, l'évolution est habituellement favorable. Lorsque la neuropathie optique est la manifestation initiale, le suivi montre que l'évolution vers une sclérose en plaques confirmée est de 50 % à 15 ans (70 % si l'IRM [imagerie par résonance magnétique] initiale montre des anomalies de la substance blanche). Dans un contexte postinfectieux, une névrite optique, isolée ou associée à d'autres localisations, évoque une encéphalomyélite aiguë disséminée.

Neuromyérite optique de Devic

Une neuropathie optique sévère, bilatérale dans 20 % des cas, est souvent la manifestation initiale. L'association à une myélite transverse étendue longitudinalement et à un syndrome de l'area postrema est évocatrice. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps anti-NMO (neuromyérite optique aiguë de Devic) dirigés contre l'aquaporine 4. Il existe un risque important de récurrences nécessitant un traitement préventif par des anticorps monoclonaux. La distinction avec la sclérose en plaques est importante car l'attitude thérapeutique est différente.

Neuropathie optique associée à des anticorps anti-MOG (myéline oligodendrocyte glycoprotéine)

Cet anticorps est en cause dans 50 % des cas observés chez l'enfant (5 % des cas chez l'adulte). La récupération sous traitement corticoïde est meilleure que dans la NMO.

Neuropathies optiques paranéoplasiques

Une neuropathie optique peut être observée dans divers syndromes paranéoplasiques liés notamment à des anticorps anti-CRP5-IgG.

Neuropathies optiques ischémiques

En fonction de la localisation de la lésion, on distingue les neuropathies optiques ischémiques postérieures, rétrobulbaires, dans lesquelles le déficit soudain de l'acuité visuelle ne s'accompagne pas d'œdème papillaire, et les neuropathies ischémiques antérieures dans lesquelles un œdème papillaire est constant : l'association à l'œdème papillaire d'une baisse précoce et importante de l'acuité visuelle est un caractère distinctif avec l'œdème papillaire de l'hypertension intracrânienne où la baisse de l'acuité visuelle est plus tardive. En fonction de l'étiologie, on distingue :

- les neuropathies optiques ischémiques artéritiques qui sont une complication de la maladie de Horton à laquelle il faut penser systématiquement. Le diagnostic

évoqué par la palpation et le doppler doit être confirmé par la biopsie de l'artère temporale qui montre une artérite à cellules géantes. Dans certains cas où la biopsie est négative, une vasculopathie liée au VZV (virus varicelle-zona) semble pouvoir être en cause ;

- *les neuropathies optiques ischémiques non artéritiques* ont un pronostic variable, dans l'ensemble moins sévère. Des facteurs de risque vasculaire sont habituellement présents (HTA [hypertension artérielle], diabète...). Une excavation papillaire de petite taille est un facteur anatomique prédisposant. La décompression chirurgicale du nerf n'a pas fait la preuve de son efficacité ;
- *les neuropathies optiques ischémiques périopératoires* sont observées notamment après des opérations prolongées sur le rachis ; l'hypotension peropératoire semble être le facteur déterminant.

Neuropathies optiques de causes infectieuses

Elles donnent habituellement une neuropathie optique antérieure avec œdème papillaire. L'association à une rétinite est fréquente. Les causes de neurorétinites sont nombreuses : bartonellose (maladie des griffes du chat), maladie de Lyme, HIV, syphilis, tuberculose, toxoplasmosse (choriorétinite), Covid-19.

Neuropathies optiques toxiques et médicamenteuses

Elles sont responsables de neuropathies optiques bilatérales dont l'installation est le plus souvent progressive. De nombreux toxiques peuvent être en cause : méthanol, éthylène glycol, solvants industriels, pesticides organophosphorés, métaux lourds. Dans le cas de l'intoxication alcool-tabagique, l'association au facteur toxique d'une carence nutritionnelle, notamment vitaminique, contribue à la survenue de la neuropathie optique. La posologie et la durée du traitement doivent être prises en compte dans l'évaluation du risque lié à de nombreux médicaments tels que, entre autres, l'isoniazide, l'éthambutol, la cimétidine, les hydroquinolones, le vigabatrin, le sildénafil et divers antimitotiques...

Neuropathies optiques héréditaires

La neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL), dont la transmission est maternelle, est une mitochondriopathie. La fréquence beaucoup plus grande de cette affection chez l'homme (80 à 90 %) est imparfaitement expliquée, mais le rôle favorisant du tabac et de l'alcool est généralement admis. Elle survient chez l'adulte jeune, marquée par une baisse rapide de l'acuité visuelle d'un œil suivie par l'atteinte de l'autre œil dans les semaines ou mois suivants, avec initialement au fond d'œil un œdème papillaire et parfois des hémorragies. Le traitement repose sur des antioxydants tels que l'idébénone. La thérapie génique est au stade de la recherche.

- Dans les formes syndromiques (*NOHL plus*), des manifestations neurologiques diverses peuvent être observées, dont un aspect sclérose en plaques-like. *Les atrophies optiques autosomales dominantes* sont liées le plus souvent à des mutations dans le gène *OPA1* impliqué dans la fusion des mitochondries. Elles débutent habituellement chez l'enfant ou chez l'adolescent donnant lieu à une baisse très

progressive de l'acuité visuelle pouvant rester modérée. La tomographie en cohérence optique objective une perte axonale dans la couche des fibres nerveuses rétiniennes et une perte des neurones de la couche ganglionnaire, avec préservation des photorécepteurs.

- Dans les formes syndromiques (*OPA1-plus*), l'atrophie optique peut être un élément d'une maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2A causée par des mutations dans le gène de la mitofusine 2 (*MFN2*) qui est une GTPase intervenant dans la fusion des mitochondries.
- *Le syndrome de Wolfram*, très rare, autosomal dominant ou récessif, associe à la neuropathie optique un diabète juvénile héréditaire, un diabète insipide et une surdité.

Chiasma optique

Le chiasma est le siège d'une décussation partielle des fibres optiques (figure 5.5). Les fibres provenant du champ nasal de la rétine, y compris les fibres du secteur nasal de la macula, croisent la ligne médiane, pour gagner le tractus optique controlatéral où elles rejoignent les fibres issues du champ temporal de la rétine qui ne décussent pas et s'engagent dans le tractus optique homolatéral.

Une lésion chiasmatique sur la ligne médiane a pour conséquence une hémianopsie bitemporale. Les adénomes hypophysaires et les craniopharyngiomes en

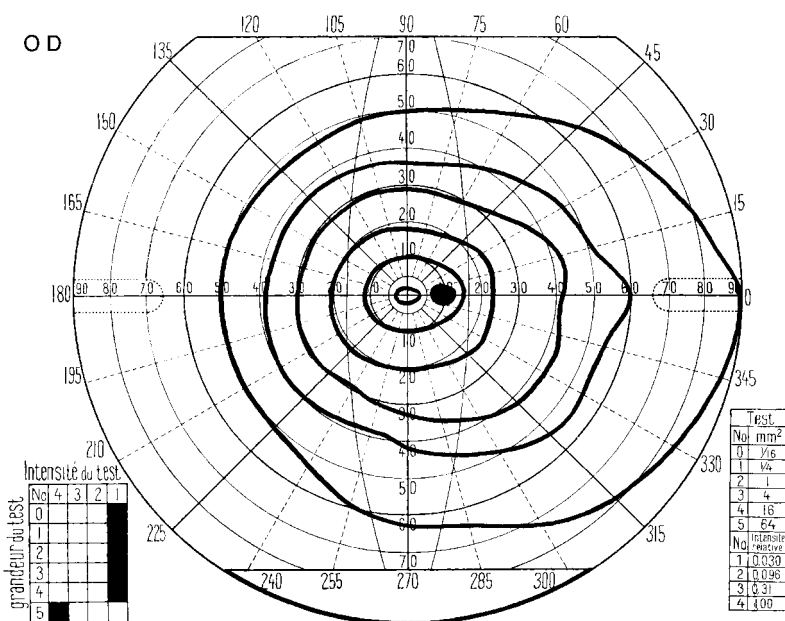


Figure 5.5. Champ visuel normal au périmètre de Goldmann (œil droit).

OD : œil droit.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

sont les causes principales. Une compression latérale du chiasma s'exerçant des deux côtés (exemple : anévrisme bilatéral de la carotide interne) provoque une hémianopsie binasale. En fait, la sémiologie visuelle est souvent complexe, associant atteinte du champ visuel et de l'acuité visuelle du fait d'une compression des voies visuelles pré- et rétrochiasmatiques.

En aval du chiasma

Une lésion unilatérale a pour conséquence une *hémianopsie latérale homonyme controlatérale* avec conservation de l'acuité visuelle des deux yeux car la moitié des fibres maculaires provenant de chaque œil échappe à la décussation.

On trouve successivement :

- **le tractus optique** qui s'étend du chiasma au corps genouillé latéral en contournant le pédoncule cérébral. Il contient les fibres directes et les fibres croisées provenant des deux hémirétines qui explorent le champ visuel controlatéral ;
- **le corps genouillé latéral** qui appartient au thalamus, qu'il prolonge en arrière et en bas. Il est formé de six couches : les couches 2, 3 et 5 reçoivent les fibres provenant de l'œil homolatéral, les couches 1, 4 et 6, celles de l'œil controlatéral. Au contraire des fibres visuelles, les afférences du réflexe photomoteur (fibres pupillaires) ne font pas relais dans le corps genouillé latéral. Elles court-circuitent cette formation pour gagner la région prétéctale, où elles s'articulent par l'intermédiaire d'un neurone intercalaire avec le noyau d'Edinger-Westphall ipsi- et controlatéral. L'abolition du réflexe photomoteur lors de l'éclairement du seul champ hémianoptique (réflexe hémioptique) permet donc d'opposer les lésions du tractus optique à celles des radiations optiques et du cortex occipital où ce réflexe est conservé. En fait, la diffusion du rayon lumineux dans les milieux oculaires rend la recherche de ce signe assez illusoire ;
- **les radiations optiques**, qui s'étendent du corps genouillé latéral au cortex occipital, correspondent au troisième neurone des voies visuelles. Les fibres provenant des quadrants supérieurs de la rétine cheminent dans la profondeur du lobe pariétal, celles provenant des quadrants inférieurs passent dans la profondeur du lobe temporal en dehors de la corne temporale. Lorsque la lésion touche seulement le contingent pariétal ou temporal des radiations optiques, la conséquence est une *quadranopsie latérale homonyme* portant respectivement sur les quadrants inférieurs ou sur les quadrants supérieurs. Tandis qu'elles se rapprochent de la scissure calcarine, les fibres correspondantes provenant des deux yeux tendent à se placer côte à côte, de telle sorte que l'hémianopsie devient de plus en plus « congruente », c'est-à-dire exactement superposable dans les deux yeux.

Cortex visuel

- **Le cortex visuel primaire (V1)**, sur lequel se projettent les radiations optiques, occupe les deux berges et le fond de la scissure calcarine à la face interne du lobe occipital. La présence de la strie de Gennari faite de fibres myélinisées d'association lui vaut le nom *d'aire striée* (aire 17 de Brodmann). Les fibres d'origine maculaire occupent une vaste région près du pôle occipital. Les fibres d'origine périphérique

ont une représentation plus restreinte et plus périphérique. Les fibres provenant des quadrants supérieurs de la rétine se terminent sur la berge supérieure de la scissure calcarine, celles provenant des quadrants inférieurs sur la berge inférieure. Une lésion unilatérale du cortex visuel primaire se traduit par une hémianopsie latérale homonyme controlatérale ou une quadranopsie si la lésion est limitée à la berge supérieure ou inférieure de la scissure calcarine. Une lésion bilatérale donne lieu au tableau de la *cécité corticale*, remarquable par la conservation des réflexes photomoteurs, et se distinguant d'une cécité hystérique par l'abolition du nystagmus optocinétique. En l'absence d'interruption de lésions des voies visuelles rétrochiasmatiques et d'hémianopsie vraie, il est possible d'observer une *hémianopsie relative* mise en évidence par la présentation symétrique de deux objets identiques dans les deux hémichamps. Ce phénomène d'« extinction » ou de « négligence visuelle » peut être en relation avec une lésion pariétale ou frontale.

• **Le cortex visuel associatif unimodal** (V2 : aires 18 et 19 de Brodman) reçoit principalement ses afférences du cortex visuel primaire, mais dispose aussi d'afférences visuelles directes. Au-delà de l'aire V2, on distingue deux grandes voies qui projettent sur des *cortex associatifs polymodaux* :

- une voie supérieure à conduction rapide vers le cortex occipito-pariétal qui traite les informations spatiales utilisées pour ajuster le regard et diriger le mouvement (« OÙ ? »). L'atteinte de ce système est responsable de l'ataxie optique et de l'apraxie optique. *L'apraxie optique* est caractérisée par un trouble dans l'initiation des saccades volontaires vers une cible et dans l'exploration d'une scène visuelle : elle a pour conséquence la *simultagnosie* qui est un trouble dans lequel le patient est capable d'identifier les détails d'un objet ou d'une image plus ou moins complexe, mais non d'appréhender la signification d'un ensemble (« l'arbre cache la forêt »). *L'ataxie optique* désigne l'incapacité de saisir un objet présenté dans le champ visuel périphérique. Le syndrome de Balint associe apraxie optique, ataxie optique et simultagnosie ;
- une voie inférieure vers le cortex occipitotemporal inférieur médian (lobules lingual et fusiforme) qui assure l'analyse des détails et des couleurs, la reconnaissance des objets, des personnes et des lieux (« QUOI ? »). Des lésions de cette voie sont responsables d'agnosies visuelles qui seront étudiées avec la cognition dans le [chapitre 10](#).

Motilité oculaire

La motilité oculaire est au service de la vision. Son étude est un temps important de tout examen neurologique.

Muscles oculomoteurs

La mobilité du globe oculaire est assurée par quatre muscles droits (supérieur, inférieur, latéral et médial) et deux muscles obliques (supérieur et inférieur) innervés par deux nerfs : le nerf oculomoteur et le nerf abducens ([figure 5.6](#)). Le releveur de la paupière supérieure est innervé par le nerf oculomoteur et l'orbiculaire des paupières par le nerf facial.

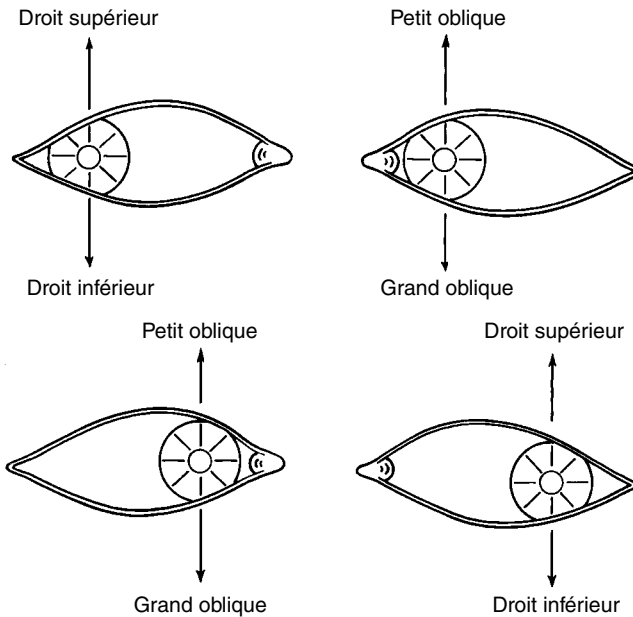


Figure 5.6. Muscles responsables des mouvements de verticalité des yeux dans les différentes positions du regard.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Seuls les muscles droit latéral et droit médial ont une action univoque : abduction/adduction. L'action des droits supérieur et inférieur et des obliques est variable selon la position du globe oculaire :

- quand l'œil est en adduction, l'axe optique se rapproche de l'axe des obliques, et la verticalité est assurée par les muscles obliques : le muscle oblique supérieur abaisse le globe, le muscle oblique inférieur l'élève, tandis que les droits supérieur et inférieur deviennent rotateurs (mouvements d'intorsion et d'extorsion autour d'un axe antéro-postérieur) ;
- quand l'œil est en abduction, l'axe optique se rapproche de l'axe des droits, le droit supérieur est élévateur, le droit inférieur est abaisseur, alors que les obliques deviennent rotateurs ;
- quand l'axe visuel est strictement sagittal (position primaire), la verticalité procède des deux groupes musculaires : droit supérieur et oblique inférieur pour l'élévation, droit inférieur et oblique supérieur dans l'abaissement.

La paralysie d'un muscle oculomoteur peut donner lieu à un strabisme apparent dans le regard direct ou seulement lorsque le sujet tente de regarder dans la direction du muscle déficitaire. Très souvent, la paralysie se traduit seulement par une diplopie qui peut être horizontale (atteinte d'un droit externe ou interne) ou verticale (atteinte d'un droit supérieur ou inférieur ou d'un oblique) ; l'analyse de cette diplopie permet de reconnaître avec précision le muscle déficitaire.

Nerfs oculomoteurs

- **Le nerf oculomoteur (III)** prend naissance dans le mésencéphale. Son noyau est situé au niveau du colliculus supérieur, près de la ligne médiane, devant la substance grise périaqueducule. Les fibres nerveuses se dirigent en avant et traversent le noyau rouge avant d'émerger du tronc cérébral dans la fossette interpédunculaire au-dessous de l'artère cérébrale postérieure, au-dessus de l'artère cérébelleuse supérieure. Le nerf chemine ensuite dans la paroi externe du sinus caverneux et traverse la fente sphénoïdale pour gagner l'orbite où il se divise en une branche supérieure, pour le droit supérieur et le releveur de la paupière supérieure, et une branche inférieure, pour les muscles droit médial, droit inférieur et oblique inférieur. Le III contient également des fibres parasympathiques provenant du noyau d'Edinger-Westphal et destinées à la pupille ; ces fibres font relais dans le ganglion ciliaire auquel elles parviennent après avoir emprunté la branche inférieure du III.

- Une lésion du III entraîne, lorsqu'elle est complète, un ptosis, un strabisme externe, une impossibilité de mouvoir le globe oculaire en haut, en bas et en dedans, une mydriase aréactive. Une atteinte du nerf entre le tronc cérébral et le sinus caverneux (engagement temporal) peut donner une mydriase aréactive isolée. En revanche, la mydriase fait volontiers défaut lorsque la lésion siège au niveau du sinus caverneux (anévrisme de la communicante postérieure) ou dans la fente sphénoïdale.

- Le syndrome nucléaire du III, en relation avec une lésion du noyau du III, a la particularité de comporter une paralysie du muscle droit supérieur controlatéral. Cette particularité est expliquée par le fait que les fibres destinées à ce muscle croisent la ligne médiane pour rejoindre le III controlatéral. Ce syndrome peut comporter aussi un ptosis bilatéral.

- **Le nerf trochléaire (IV) (nerf pathétique)** naît d'un noyau juste au-dessous du précédent, au niveau du colliculus inférieur. Les fibres se dirigent en arrière et croisent la ligne médiane avant d'émerger à la face dorsale du mésencéphale. Le nerf contourne ensuite le tronc cérébral, chemine dans la paroi externe du sinus caverneux, traverse la fente sphénoïdale et se termine dans le muscle oblique supérieur. La paralysie du IV produit une diplopie qui est au maximum dans le regard vers le bas et le côté sain. Pour compenser, la tête est inclinée sur l'épaule du côté sain et tournée vers ce côté. Des oscillopsies unilatérales verticales suggèrent des myokimies du muscle oblique supérieur.

- **Le nerf abducens (VI) (nerf moteur oculaire externe)** naît d'un noyau situé dans le pont sous le plancher du quatrième ventricule. Il est contourné en arrière par les fibres du nerf facial (genou du facial). Après son émergence à la partie interne du sillon bulbo-protubérantielle, le nerf passe au-dessus de la pointe du rocher, pénètre dans l'orbite par la fente sphénoïdale et se termine dans le muscle droit latéral.

- Une lésion du nerf entraîne un strabisme interne de l'œil paralysé qui ne peut dépasser la ligne médiane dans le regard latéral vers le côté atteint.

- Le syndrome de Duane est caractérisé par une limitation de l'abduction et à un moindre degré de l'adduction, avec dans l'adduction une rétraction du globe

oculaire et un rétrécissement de la fente palpébrale. L'explication est une dys-génésie du noyau du VI qui reçoit son innervation d'une branche du noyau du III, d'où une cocontraction des muscles droit latéral et droit médial lors de l'adduction.

– *Le syndrome de Brown*, caractérisé par une limitation de l'élévation active et passive de l'œil en adduction, ne résulte pas d'une paralysie oculomotrice. Il s'agit d'un phénomène mécanique se situant au niveau de la poulie de réflexion du muscle oblique supérieur.

Mouvements conjugués des yeux

Les mouvements oculaires se font normalement toujours de façon conjuguée. Ils doivent être étudiés en fonction de leur vitesse, de leur direction (latéralité, verticalité, convergence-divergence), de leur origine (réflexe, automatique, volontaire) :

- **les mouvements lents** (rampes) ne peuvent être exécutés sans support visuel. Ils maintiennent la fixation lors d'un déplacement du stimulus visuel (mouvements de poursuite) ou lors d'un déplacement de la tête ;
- **les saccades** sont des mouvements rapides qui mettent fin à une fixation et permettent une exploration du champ visuel au moyen de fixations successives (mouvements d'exploration).

Les mouvements lents et saccades sont générés dans la formation réticulée paramédiane du tronc cérébral, respectivement par des neurones toniques et par des neurones phasiques (*burst neurons*).

La commande supranucléaire des mouvements oculaires est assurée par des projections sur la formation réticulée pontique paramédiane (FRPP) pour la latéralité et le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riFLM) pour la verticalité.

• **Les mouvements oculaires volontaires** sont toujours des saccades. Ils sont étudiés en demandant au sujet de regarder volontairement en haut, en bas, à droite, à gauche. La commande de ces mouvements est assurée par l'aire oculomotrice frontale (aire 8). Des lésions frontales bilatérales peuvent provoquer un « verrouillage » de la fixation réalisant un véritable *grasping* du regard.

• **Les mouvements oculaires automatiques** comprennent :

- *les mouvements lents de poursuite* qui sont d'origine occipitale. Ils permettent de maintenir l'image sur la fovéa lorsque le stimulus se déplace ;
- *les saccades d'orientation*, qui sont déclenchées par l'apparition d'un stimulus visuel dans le champ périphérique et ont pour effet d'amener l'image sur la région fovéale. Elles sont sous la dépendance du cortex pariétal. Des lésions bilatérales du cortex pariétal postérieur abolissent ces saccades d'orientation, ce qui est une composante du *syndrome de Balint*.

Le nystagmus optocinétique permet d'étudier ces mouvements automatiques. Il apparaît lorsque l'on fait tourner devant le sujet un tambour présentant des bandes verticales blanches et noires alternées ; il consiste en une succession de déviations lentes dans le sens de la rotation et de secousses rapides dans la direction opposée. Une lésion du cortex pariétal postérieure diminue le nystagmus optocinétique lorsque le tambour tourne du côté de la lésion.

Le nystagmus optocinétique est un phénomène d'origine visuelle, ce qui le distingue du nystagmus vestibulaire. Néanmoins, ces deux types de nystagmus peuvent être rapprochés dans la mesure où ils résultent de la mise en jeu alternée des mécanismes fondamentaux de la poursuite (déviation lente) et de l'exploration (saccade).

- **Les mouvements oculaires réflexes** ont pour origine l'appareil vestibulaire et des afférences des muscles cervicaux. Ces réflexes ont pour effet de contribuer à la stabilisation du regard lors des déplacements passifs de la tête. Leur abolition (aréflexie vestibulaire bilatérale) est responsable du phénomène de l'oscillopsie apparaissant lors de la marche.

Mouvements de latéralité

- La voie motrice finale de la latéralité est le noyau du VI qui contient deux types de neurones : des motoneurones donnant naissance aux fibres du VI et des interneurones dont les axones croisent la ligne médiane puis montent dans le faisceau longitudinal médian pour se terminer sur les motoneurones du III destinés au muscle droit interne controlatéral (figure 5.7).

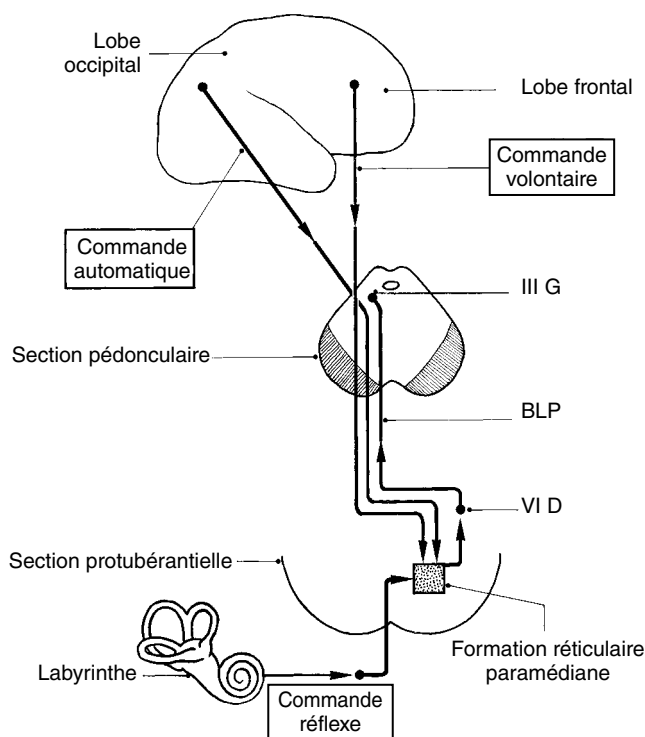


Figure 5.7. Les voies de la latéralité vers la gauche.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- *Le syndrome nucléaire du VI*, résultant d'une lésion du noyau du VI, se traduit par une paralysie ipsilatérale totale de la latéralité portant sur les mouvements volontaires, la poursuite et les mouvements réflexes. Les yeux sont déviés de façon conjuguée du côté sain du fait de l'activité tonique du VI controlatéral. Par inhibition de cette activité tonique, les yeux peuvent être ramenés sur la ligne médiane, mais sans la dépasser quelle que soit la modalité de mise en jeu de la latéralité : le réflexe oculo-céphalique ne permet pas de corriger la déviation. Ce tableau correspond au *syndrome de Foville protubérantiel inférieur*.
- Les lésions supranucléaires respectent la latéralité réflexe dont les afférences vestibulaires projettent directement sur le noyau du VI :
 - une lésion de la formation réticulée pontique paramédiane (« centre de la latéralité »), structure prémotrice qui projette sur le noyau du VI, provoque une paralysie ipsilatérale de la latéralité ;
 - dans le *syndrome de Foville protubérantiel supérieur*, la paralysie de la latéralité siège du côté de la lésion ; elle résulte d'une interruption des voies supranucléaires d'origine hémisphérique au-dessous de leur décussation ;
 - dans le *syndrome de Foville pédonculaire* et dans les paralysies de la latéralité d'origine hémisphérique, la paralysie de la latéralité est croisée par rapport à la lésion : « le malade regarde sa lésion ».
- *L'ophtalmoplégie internucléaire* résulte de la lésion du faisceau longitudinal médian, interrompant les connexions entre le noyau du VI controlatéral et le noyau du III ipsilatéral ([figure 5.8](#)). Une telle lésion se traduit, lors du regard vers le côté opposé à la lésion, par un déficit de l'adduction avec conservation de l'abduction et souvent des secousses nystagmiques sur l'œil en abduction. La conservation de l'adduction dans la convergence élimine l'hypothèse d'une paralysie partielle du III. L'ophtalmoplégie internucléaire peut être uni- ou bilatérale.
- *Le syndrome « un et demi » de Fischer* est la conséquence d'une lésion paramédiane unilatérale du pont intéressant à la fois le noyau du VI et le faisceau longitudinal médian. Le résultat est une paralysie de la latéralité du côté de la lésion et, dans le regard vers le côté opposé, une paralysie de l'adduction.
- *Le syndrome de Möbius* associe de façon bilatérale une paralysie faciale et une paralysie de l'abduction oculaire. L'adduction peut aussi être intéressée, l'aspect étant alors celui d'une paralysie de la latéralité. Ce syndrome est dû à une agénésie des noyaux du VII et du VI. Il peut aussi comporter des anomalies de la motilité linguale, de la mastication et des malformations craniofaciales suggérant une anomalie du développement rhombencéphalique.
- *L'apraxie oculomotrice*, décrite initialement par Cogan, est une anomalie congénitale caractérisée par une difficulté à produire volontairement des saccades horizontales. Pour déplacer latéralement le regard, le sujet doit tourner rapidement la tête et inhiber le réflexe oculo-céphalique en fermant les yeux (voir [chapitre 18](#)).

Mouvements de verticalité

- Les mouvements de verticalité sont assurés par le III (muscles droit supérieur et inférieur, muscle oblique inférieur) et le IV (muscle oblique supérieur) dont les noyaux sont activés simultanément des deux côtés par une distribution bilatérale

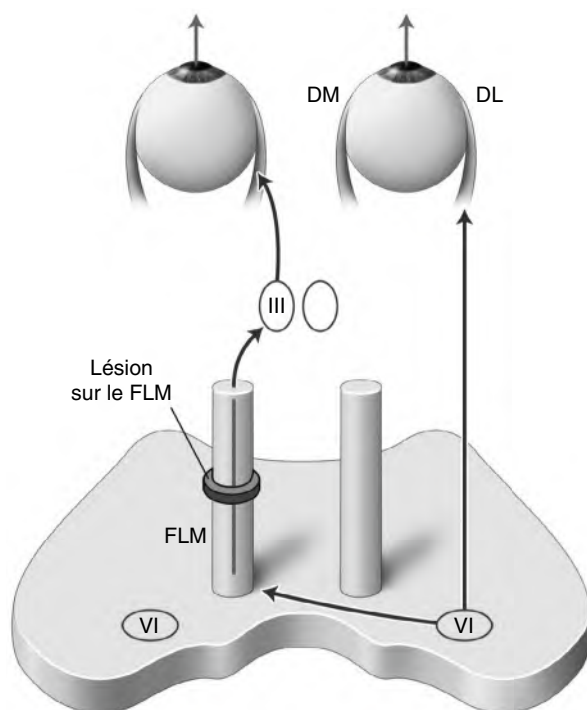


Figure 5.8. Ophthalmoplégie internucléaire.

DL : droit latéral ; DM : droit médial ; FLM : faisceau longitudinal médian.

Source : Strabisme : rapport 2013, 9782294738388, Audren F, Oger-Lavenant F, Klainguti G et al., Elsevier Masson, 2013 d'après Neuro-ophtalmologie. Atlas en ophtalmologie. Paris, 9782294738982, Vignal C, Miléa D., Elsevier, 2002.

des projections des structures pré- et supranucléaires sur ces noyaux. Les structures prémotrices impliquées dans la verticalité sont le noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian (riFLM) pour les saccades et les noyaux vestibulaires médian pour les mouvements lents.

- Une lésion du riFLM donne une paralysie des saccades vers le haut et vers le bas avec respect des réflexes oculo-céphalique ; la cause en est souvent un processus dégénératif (paralysie supranucléaire progressive).
- Une paralysie limitée à la verticalité vers le haut (syndrome de Parinaud) est la conséquence d'une lésion qui peut être unilatérale de la commissure postérieure où décussent les neurones activant la verticalité vers le haut (pinéalome, hydrocéphalie, lésion inflammatoire, lésion vasculaire).

Mouvements disjonctifs (convergence-divergence)

Ces mouvements correspondent respectivement aux nécessités de la vision focale (convergence) et de la vision panoramique (divergence).

- **La convergence**, mise en jeu dans la vision de près, repose sur l'activation simultanée des deux noyaux du III par un relais prémoteur mésencéphalique. La

paralyse de la convergence est rarement isolée. Elle est habituellement associée à une paralysie de la verticalité. Le déficit de la verticalité et de la convergence est souvent au premier plan dans les lésions prétectales (pinéalome) et périaqueduales, qui peuvent aussi comporter des anomalies pupillaires du fait de la proximité de l'arc réflexe photomoteur. Le syndrome périaquedual s'accompagne parfois de mouvements oculaires anormaux à type de nystagmus convergent ou de nystagmus retractorius (rétraction rythmique des globes oculaires), apparaissant plus particulièrement lorsque le sujet tente de regarder vers le haut ou lors de la recherche d'un nystagmus optocinétique dont la secousse rapide devrait battre vers le haut. Le spasme de convergence est caractérisé par la survenue d'épisodes de convergence survenant en l'absence de fixation d'un objet proche. Le spasme de convergence, lorsqu'il est isolé, a rarement une cause organique.

- **La divergence** résulte principalement de l'inhibition de la convergence. Toutefois, il semble aussi exister un contrôle actif de la divergence. La paralysie de la divergence est un syndrome rarement observé : les yeux sont en adduction comme s'il existait une paralysie bilatérale du VI, mais la possibilité d'obtenir une abduction correcte dans les mouvements de latéralité montre qu'il s'agit d'un trouble d'origine supranucléaire. Un trouble de la divergence peut aussi expliquer la déviation en dedans et en bas des yeux observée dans certaines lésions hémisphériques profondes (hémorragie thalamique).

Paralysie de la fermeture des yeux

La fermeture des yeux, volontaire ou réflexe (clignement), nécessite l'activité coordonnée de l'orbiculaire des paupières (VII) et l'inhibition du releveur de la paupière supérieure (III). L'impossibilité de fermer volontairement les yeux contrastant avec la conservation du clignement réflexe est une paralysie de fonction observée notamment dans la paralysie supranucléaire progressive.

Regard

- La stabilité du regard est un préalable au soutien de l'attention visuelle. Elle nécessite une inhibition des saccades assurée par des neurones « pauseurs » siégeant dans le noyau *interpositus* du raphé pontin. Ces neurones, qui sont toniquement actifs pendant la fixation et la poursuite, suspendent leur activité avant toutes les saccades. Une défaillance de ce système peut être responsable :

- de l'intrusion de saccades dans la poursuite : poursuite saccadée ;
- de la survenue de saccades anarchiques dans toutes les directions : opsoclonies. Un syndrome opsoclonies-myoclonies-ataxie est observé dans des rhombencéphalites qui peuvent être infectieuses, paranéoplasiques (neuroblastome chez l'enfant) ou idiopathiques.

- L'orientation du regard vers une cible est assurée par une saccade et un mouvement de la tête. Ce mouvement peut être volontaire contrôlé par l'aire oculomotrice frontale, ou automatique déclenché par un stimulus visuel périphérique sous le contrôle de l'aire oculomotrice occipitale en connexion avec le colliculus supérieur. L'orientation du regard peut aussi être déclenchée par des stimulations sonores, voire somesthésiques, dont l'intégration se fait au niveau du colliculus

supérieur qui joue ainsi un rôle pivot dans l'orientation des yeux ainsi que de la tête et du corps. Le maintien de la cible sur la fovéa, lorsque la cible est en mouvement, est assuré par des mouvements de poursuite qui dépendent des projections de l'aire oculomotrice occipitale sur la formation réticulaire paramédiane du tronc cérébral. Un contrôle réflexe d'origine vestibulaire et proprioceptive, intégrant les mouvements de la tête, participe à la stabilisation de la cible sur la fovéa.

La survie de l'espèce nécessite un équilibre entre la capacité de verrouillage du regard sur la cible (la « proie »), qui dépend du cortex occipital, et la possibilité de déverrouiller le regard pour capter une autre cible (un « prédateur »), qui dépend du cortex frontal.

Audition (VIII : nerf cochléaire)

Voies de l'audition

Les voies de l'audition comprennent (figure 5.9) :

- *à la périphérie* :
 - le conduit auditif externe, dont il faut contrôler la perméabilité,
 - l'oreille moyenne qui, par l'intermédiaire de la chaîne des osselets, assure la transmission des vibrations du tympan à l'oreille interne,
 - l'oreille interne constituée par le canal cochléaire qui contient l'organe spiralé de Corti où se trouvent des cellules ciliées réceptrices et l'origine des fibres du nerf cochléaire,
 - *le nerf cochléaire* (VIII), qui partage les rapports du nerf vestibulaire, pénètre dans le tronc cérébral au niveau de la jonction bulbo-protubérantielle. Les fibres auditives se terminent dans les noyaux cochléaires dorsal et ventral situés à la partie supérieure du bulbe ;
- *au niveau du tronc cérébral*, les fibres provenant des noyaux cochléaires croisent pour la plupart la ligne médiane pour faire relais dans le noyau olivaire supérieur (protubérantielle) controlatéral. Cependant, certaines fibres font relais dans le noyau ipsilatéral. À partir du noyau olivaire supérieur, les fibres montent dans le lemniscus latéral. Certaines se terminent dans le noyau du lemniscus latéral, mais la plupart gagnent le colliculus inférieur puis le corps genouillé médian. Des fibres commissurales entre les noyaux du lemniscus latéral et entre les colliculi inférieurs assurent la projection bilatérale des afférences auditives provenant d'une oreille ;
- *à partir du corps genouillé médian*, les afférences auditives gagnent l'aire auditive primaire du cortex cérébral située à la face supérieure de la première circonvolution temporelle (gyrus transverse de Heschl, aires 41 et 42).

Au total, il n'existe qu'une légère prépondérance pour la projection controlatérale des signaux provenant d'une oreille.

Sémiologie de l'audition

Une atteinte unilatérale des voies de l'audition a pour expression clinique une hypoacousie ou une surdité ipsilatérale à laquelle peuvent être associés des acouphènes, à type de bourdonnement ou de sifflement.

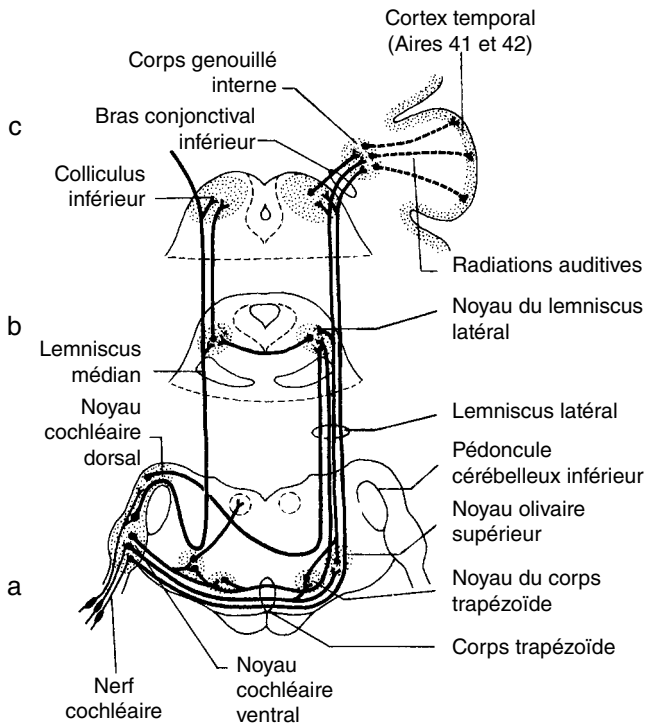


Figure 5.9. Diagramme des voies auditives.

a. Jonction bulbo-protubérantielle.

b. Partie haute de la protubérance.

c. Pédoncule cérébral.

Remarquer que certaines fibres issues des noyaux cochléaires croisent la ligne médiane alors que d'autres restent homolatérales.

Source : D'après Truex et Carpenter, 1969.

Il faut distinguer :

- **la surdité de transmission** qui porte sur la conduction aérienne. Elle peut résulter de l'obstruction de l'oreille externe par un bouchon de cérumen ou d'une lésion de l'oreille moyenne (infections répétées, ostéosclérose familiale) ;
- **la surdité de perception** qui porte sur la conduction aérienne (CA) et la conduction osseuse (CO). Elle résulte de lésions de l'oreille interne (cochlée) ou du nerf cochléaire.

Le test du diapason repose sur la durée de la perception suivant que le diapason est présenté devant le pavillon de l'oreille ou appliqué par son pied sur la mastoïde : normalement, la durée de la perception par la conduction osseuse (CO) est trois fois moindre que celle de la perception par conduction aérienne (CA).

- **Épreuve de Rinne** : le diapason est appliqué sur la mastoïde jusqu'à ce que les vibrations ne soient plus perçues. Le diapason est alors placé devant le pavillon de l'oreille. Si le diapason n'est pas perçu : Rinne négatif = surdité de transmission.

• *Épreuve de Weber* : le pied du diapason est appliqué sur le vertex. Le test est dit indifférent lorsque le patient perçoit le diapason des deux côtés. Il est latéralisé du côté atteint dans les surdités de transmission, du côté sain dans les surdités de perception.

L'audiométrie tonale *liminaire* mesure l'acuité auditive en faisant entendre au sujet placé dans une chambre isolée des sons purs de fréquence croissante ou décroissante et de diverses intensités. La conduction osseuse est étudiée en appliquant un vibreur sur la mastoïde. L'audiogramme porte en abscisse la fréquence des sons et en ordonnée la perte en décibels pour chacune des fréquences par rapport à une droite horizontale qui représente les seuils d'audibilité chez le sujet normal (figure 5.10). Le décibel est le plus petit écart d'intensité d'un son perçu par l'oreille humaine pour une fréquence de 1 000 cycles par seconde. Normalement les courbes aériennes et osseuses sont superposées :

- dans la surdité de transmission, il existe un décalage entre les deux courbes : conduction osseuse normale, conduction aérienne diminuée ;
- dans la surdité de perception : conceptions osseuse et aérienne diminuées, les courbes sont voisines ;
- dans les atteintes cochléaires, la perte auditive peut porter sur toutes les fréquences ou prédominer sur les hautes fréquences (presbycousie due à des lésions dégénératives de la cochlée) ou sur les basses fréquences (traumatismes sonores).

Les lésions du nerf cochléaire provoquent une surdité de perception dont la constitution peut être progressive (neurinome, méningite chronique, sidérose du système

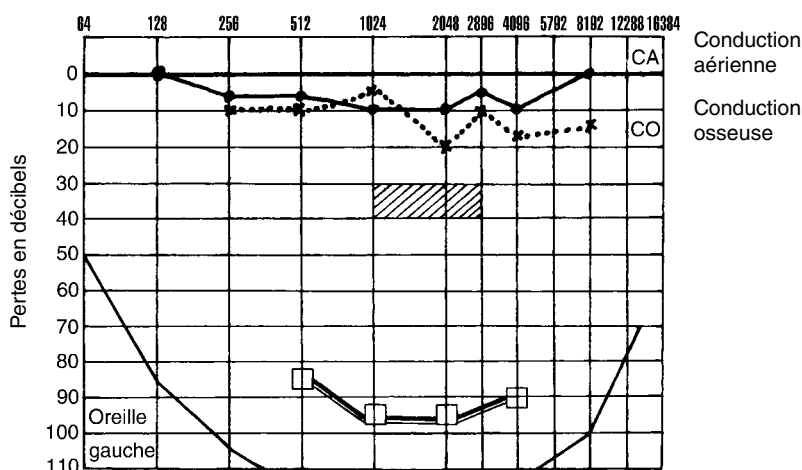


Figure 5.10. Audiogramme normal.

En abscisse sont portées les fréquences (des sons graves aux sons aigus). En ordonnée est marqué le déficit, exprimé en décibel (dB), par rapport au sujet normal (niveau 0). Ici, les deux courbes de CA et CO se trouvent au voisinage immédiat du 0.

CA : conduction aérienne ; CO : conduction osseuse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

nerveux central, mitochondriopathie...) ou aiguë (agression virale, occlusion de l'artère auditive interne). Un bon nombre de surdités brusques unilatérales restent de cause indéterminée, correspondant au syndrome de surdité brusque idiopathique.

Surdités centrales : des altérations des perceptions auditives peuvent être déterminées par des lésions des voies de l'audition dans le tronc cérébral. Des lésions bilatérales ischémiques des circonvolutions de Heschl sont à l'origine de la surdité corticale.

Les potentiels évoqués auditifs permettent de faire le diagnostic différentiel entre une surdité endocochléaire et une surdité rétrocochléaire et d'en préciser le niveau. Ils permettent un diagnostic précoce de surdité chez le nourrisson.

Système vestibulaire (VIII : nerf vestibulaire)

Le système vestibulaire est au centre des mécanismes assurant l'équilibre (figure 5.11). Il comprend :

- *les canaux semi-circulaires* qui sont au nombre de trois de chaque côté, l'un horizontal, les deux autres verticaux. Chaque canal semi-circulaire présente à l'une de ses extrémités, renflée en ampoule, une crête ampullaire qui est le récepteur sensoriel. Les stimulations efficaces sont les accélérations et les décélérations angulaires de la tête provoquant un déplacement de l'endolymphe dans les canaux semi-circulaires situés dans le plan du mouvement ;

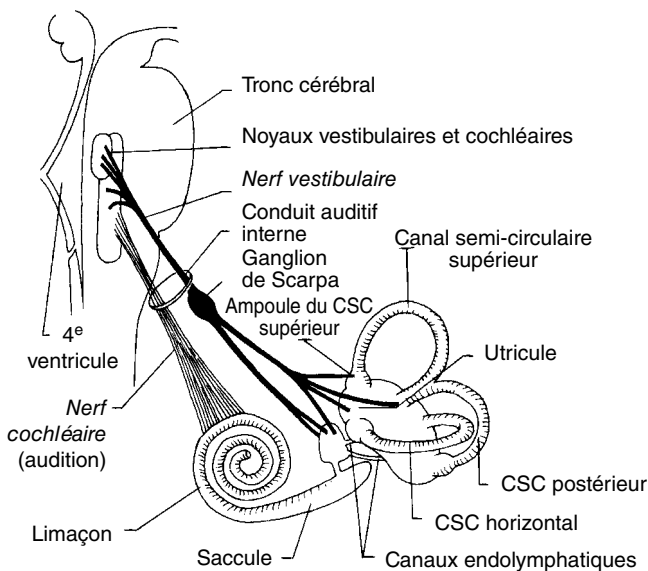


Figure 5.11. Appareil vestibulaire : origine, nerf, noyaux.

CSC : canal semi-circulaire.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- *l'utricule et le saccule* qui contiennent les macules otolithiques qui sont sensibles à l'action de la gravité et renseignent sur la position de la tête dans l'espace. Ces récepteurs sont également mis en jeu par les accélérations linéaires ;
- *le nerf vestibulaire* : accolé au nerf cochléaire, ce nerf parcourt le conduit auditif interne, traverse l'angle ponto-cérébelleux et pénètre le sillon bulbo-protubérantiel juste en arrière de l'émergence du facial ;
- *les noyaux vestibulaires* localisés dans le bulbe (noyaux médian, latéral [noyau de Deiters] et inférieur) et dans le pont (noyau supérieur). La plupart des fibres du nerf vestibulaires font relais dans ces noyaux, mais certaines vont directement au lobe flocculo-nodulaire du cervelet. Les noyaux vestibulaires ont des projections sur la moelle (faisceau vestibulo-spinal), le cervelet, le système oculomoteur, les noyaux de la base. Ils jouent un rôle essentiel dans les adaptations posturales de l'axe du corps et dans les mouvements oculaires réflexes. Il existe aussi des projections thalamocorticales parvenant à la berge inférieure du lobe pariétal.

Syndrome vestibulaire

Les symptômes attirant l'attention sur le système vestibulaire sont les vertiges, typiquement rotatoires, et les troubles de l'équilibre. À noter que la littérature anglo-saxonne dispose de deux termes : *vertigo*, qui est une illusion de mouvement, et *dizziness*, qui désigne des sensations plus imprécises « d'étourdissement » relevant de causes diverses.

L'examen neurologique assisté par des explorations vestibulaires instrumentales permet de déterminer l'origine périphérique ou centrale de syndrome vestibulaire.

L'exploration vestibulaire instrumentale comprend :

- *l'épreuve calorique* qui repose sur l'étude des effets des courants endolymphatiques provoqués par l'irrigation froide ou chaude du conduit auditif externe : courant ampullifuge pour l'eau froide (30 °C), courant ampullipète pour l'eau chaude (44 °C). Pour explorer les canaux horizontaux, la tête doit être inclinée de 60° en arrière, ou de 30° en avant si le sujet est en décubitus dorsal. Dans ces conditions, l'eau chaude produit un nystagmus battant vers le côté stimulé, l'eau froide un nystagmus battant vers le côté opposé ;
- *l'épreuve rotatoire* permet d'apprécier la sensibilité des canaux semi-circulaires à la stimulation que constitue une accélération ou une décélération angulaire. Le nystagmus postrotatoire, survenant à l'arrêt, est de sens contraire. Contrairement à l'épreuve calorique, l'épreuve rotatoire ne permet pas de tester chaque labyrinthe séparément ;
- *l'électronystagmogramme* est un enregistrement du nystagmus. Il permet d'étudier un nystagmus dans l'obscurité ou chez un sujet dont les yeux sont fermés, après élimination de la fixation.

Syndrome vestibulaire périphérique

Il résulte d'une atteinte qui peut porter sur le labyrinthe ou le nerf vestibulaire dont la traduction dépend du caractère aigu ou progressif de l'atteinte vestibulaire.

- *Un syndrome vestibulaire aigu* a une symptomatologie bruyante comportant :
 - un vertige intense, rotatoire, accompagné de nausées et de vomissements ;

- un *trouble postural* latéralisé, avec tendance à la chute du côté du vestibule hypoactif (signe de Romberg vestibulaire) et dans l'épreuve des bras tendus, la déviation des index se produit du même côté de la lésion ;
- un *nystagmus* fait de la succession d'une déviation lente des yeux et d'une secousse rapide de sens contraire. Par convention, le nystagmus est défini par le sens de la secousse rapide et par sa direction : horizontale, verticale, rotatoire. Dans le syndrome vestibulaire périphérique, la direction du nystagmus est constante quelle que soit la direction du regard : il « bat » (secousse rapide) du côté du vestibule hypoactif. Il est majoré par le port des lunettes loupes de Frenzel qui empêchent la fixation.
- *Causes de syndrome vestibulaire aigu* :
 - le **vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB)** se traduit par des vertiges rotatoires de durée brève déclenchés par les changements de position de la tête, par exemple lorsque le sujet, étant couché, se retourne d'un côté. Il résulte d'un détachement des otolithes de la macule utriculaire qui se déposent dans l'ampoule d'un canal semi-circulaire (*cupulolithiase*). Il n'y a pas de signes cochléaires associés. La *manœuvre de Hallpike* consiste à faire passer rapidement le patient de la position assise au décubitus dorsal, tête tournée du côté qui provoque le vertige. Elle est positive lorsqu'elle déclenche un nystagmus rotatoire battant vers l'oreille la plus basse. Le nystagmus apparaît après un temps de latence ; sa durée est brève et il est fatigable. Ces caractères le distinguent du nystagmus positionnel central qui, par ailleurs, ne s'accompagne pas de vertige. Le VPPB s'estompe en règle générale en quelques semaines, mais des récurrences ne sont pas rares et il existe des formes d'évolution prolongée. Le traitement repose sur des manœuvres libératoires visant à repositionner les particules ;
 - la *neuronite vestibulaire*, d'origine probablement virale, se traduit par un vertige durant plusieurs jours, et un nystagmus, en l'absence d'acouphènes et d'hypoacousie. Une plaque de démyélinisation intéressant le nerf à son entrée dans le tronc cérébral peut réaliser un tableau identique. L'épreuve calorique objective du côté de la lésion une hypoexcitabilité ou une inexcitabilité vestibulaire complète. L'évolution des troubles cliniques se fait rapidement vers la régression, en particulier chez le sujet jeune, et seule persiste l'inexcitabilité calorique. La neuronite vestibulaire doit être distinguée d'un infarctus limité au territoire cérébelleux paramédian de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure dans lequel l'excitabilité calorique est normale ;
 - la **maladie de Ménière** est caractérisée par une défaillance de la fonction vestibulaire se faisant par à-coups successifs en relation avec des poussées d'hyperpression du liquide endolymphatique. Chaque poussée se traduit par de grands épisodes vertigineux durant quelques heures à quelques jours. L'atteinte de la fonction cochléaire est précoce, se manifestant par des acouphènes et une hypoacousie de perception. L'IRM permet parfois d'objectiver l'hydrops endolymphatique sous la forme d'un élargissement de l'espace endolymphatique ;
 - le **vertige itératif** se distingue de la maladie de Ménière par l'absence de signes cochléaires. Certains cas évoluent vers une maladie de Ménière, d'autres vers un vertige positionnel paroxystique bénin.

- *Un syndrome vestibulaire périphérique progressif*, tel qu'il résulte par exemple d'un neurinome du VIII, peut survenir de façon insidieuse, en l'absence de traduction clinique. Il n'est objectivé que par l'épreuve calorique qui montre une inexcitabilité vestibulaire unilatérale.

Une aréflexie vestibulaire bilatérale, dont l'origine peut être toxique, en perturbant la compensation automatique entre les mouvements des yeux et les déplacements de la tête, peut être responsable d'oscillopsies survenant en particulier lors de la marche.

Syndrome vestibulaire central

Il est la conséquence de lésions portant sur les connexions centrales des noyaux vestibulaires. Plus que par des vertiges, il se manifeste par des troubles de l'équilibre et des adaptations posturales. Le nystagmus a souvent les caractères d'un nystagmus du regard (*gaze nystagmus*) dont la direction change avec la direction du regard, rappelant les yeux vers la ligne médiane dans le regard excentré. Un nystagmus battant vers le bas est évocateur d'une souffrance de la partie basse du tronc cérébral telle qu'elle résulte d'une anomalie de Chiari.

Bibliographie

- Amore G, Romagnoli M, Carbonellin M, et al. Therapeutic Options in Hereditary Optic Neuropathies. *Drugs* 2021 ; 81(1) : 57–86.
- Baj J, Forma A, Kobak J, et al. Toxic and Nutritional Optic Neuropathies-An Updated Mini-Review. *Int J Environ Res Public Health* 2022 ; 19(5) : 3092.
- Bennett JL, Costello F, Chen JJ, et al. Optic neuritis and autoimmune optic neuropathies : advances in diagnosis and treatment. *Lancet Neurol* 2023 ; 22(1) : 89–100.
- Biousse V, Danesh-Meyer HV, Saindane AM, et al. Imaging of the optic nerve : technological advances and future prospects. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(12) : 1135–50.
- Boesveldt S, Postm EM, Bak D, et al. Anosmia-A Clinical Review. *Chem Senses* 2017 ; 42(7) : 513–23.
- Brant T. *Vertigo : Its Multisensory Syndromes*. New York : Springer ; 1991.
- De Melo GD, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med* 2021 ; 13(596) : eabf8396.
- Gibson WPR. Meniere's Disease. *Adv Otorhinolaryngol* 2019 ; 82 : 77–86.
- Hage R, Vignal-Clermont C. Leber hereditary optic neuropathy : Review of treatment and management. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 651639.
- Hayreh SS. Giant cell arteritis : Its ophthalmic manifestations. *Indian J Ophthalmol* 2021 ; 69(2) : 227–35.
- Holland NJ, Bernstein JM. Bell's palsy. *BMJ Clin Evid* 2014 ; 2014 : 1204.
- Kim HJ, Park J, Kim JS. Update on benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol* 2021 ; 268(5) : 1995–2000.
- Lenaers G, Hamel C, Delettre C, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 46.
- Mac Grory B, Schrag M, Biousse V, et al. Management of Central Retinal Artery Occlusion : A Scientific Statement from the American Heart Association. *Stroke* 2021 ; 52(6) : e282–94.
- Manickam AH, Michael MJ, Ramasamy S. Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol* 2017 ; 65(11) : 1087–92.

- Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Biouesse V, Carelli V. Understanding the molecular basis and pathogenesis of hereditary optic neuropathies : towards improved diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2023 ; 22(2) : 172–88.
- Petzold A, Fraser CL, Abegg M, et al. Diagnosis and classification of optic neuritis. *Lancet neurol* 2022 ; 21(12) : 1120–34.
- Picciolini O, Porro M, Cattaneo E, et al. Moebius syndrome : clinical features, diagnosis, management and early intervention. *Ital J Pediatr* 2016 ; 42(1) : 56.
- Pierrot-Deseilligny C. Du noyau abducens à la mémoire spatiale : un parcours oculomoteur. *Rev Neurol* 2005 ; 161(5) : 549–65.
- Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014 ; 13(1) : 83–99.
- Tournaire-Marques E. Neuropathies optiques ischémiques [Ischemic optic neuropathies]. *J Fr Ophtalmol* 2020 ; 43(6) : 552–8.
- Wang MY, Brewer R, Sadun AA. Posterior ischemic optic neuropathy : Perioperative risk factors. *Taiwan J Ophthalmol* 2020 ; 10(3) : 167–73.
- Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial Retinopathies. *Int J Mol Sci* 2021 ; 23(1) : 210.

6 Nerfs crâniens

Face (V et VII) ; bouche, pharynx, larynx (IX, X et XII) ; cou (XI)

À l'exception du XI (nerf spinal) purement moteur, ces nerfs sont mixtes, contenant des fibres sensibles et motrices.

Nerf trijumeau (V)

Le nerf trijumeau assure par deux racines distinctes l'innervation sensitive de la face et l'innervation motrice des muscles masticateurs.

Trijumeau sensitif

Systématisation

- *Le ganglion de Gasser*, logé dans le cavum de Meckel à la partie interne de la face antéro-supérieure du rocher, contient le corps cellulaire des neurones sensitifs. Il reçoit, par son bord antérieur, les trois contingents sensitifs du trijumeau (figure 6.1) :

- *le nerf ophtalmique de Willis (V1)* parcourt la paroi externe du sinus caverneux et donne ses trois branches terminales (nerfs lacrymal, frontal, nasal) qui gagnent l'orbite en traversant la fente sphénoïdale. Son territoire comprend la dure-mère, l'orbite, l'œil, la paupière supérieure, la racine du nez, le front, la partie antérieure du scalp, le sinus frontal, ainsi que les sinus du sphénoïde et de l'ethmoïde ;

- *le nerf maxillaire supérieur (V2)* sort du crâne par le trou grand rond, parcourt l'arrière-fond de la fosse ptérygo-maxillaire, chemine dans le canal sous-orbitaire et débouche à la face externe du maxillaire supérieur. Son territoire comprend la dure-mère, la paupière inférieure, la partie supérieure de la joue, la partie adjacente du nez et de la région temporale, la lèvre supérieure, la gencive et les dents du maxillaire supérieur, la muqueuse de la partie supérieure de la bouche, du nez et de la partie adjacente du rhino-pharynx ;

- *le nerf mandibulaire (nerf maxillaire inférieur) (V3)* sort du crâne par le trou ovale et donne ses branches terminales à la partie supérieure de l'espace ptérygo-maxillaire. Il assure l'innervation sensitive de la dure-mère, de la région temporale, de la joue, du menton, de la lèvre inférieure, de la muqueuse jugale, de la gencive et des dents du maxillaire inférieur. L'une de ses branches, le nerf lingual, reçoit les afférences de la sensibilité générale des deux tiers antérieurs de la langue, ainsi que les afférences gustatives de cette même région : ces dernières quittent le nerf lingual par la corde du tympan pour gagner le nerf facial puis l'intermédiaire de Wrisberg. Le nerf lingual contient aussi des fibres parasympathiques destinées

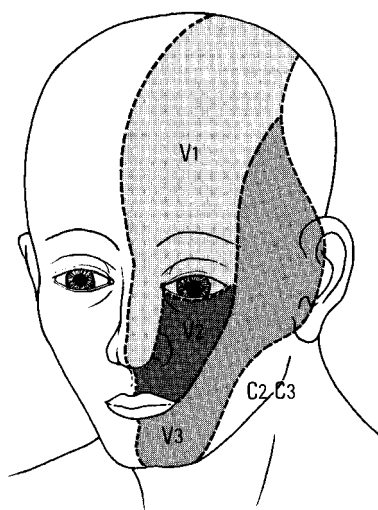


Figure 6.1. Innervation sensitive de la face (nerf trijumeau).

V1 : territoire du nerf ophtalmique de Willis.

V2 : territoire du nerf maxillaire supérieur.

V3 : territoire du nerf maxillaire inférieur.

Noter l'encoche massétérine indépendante du trijumeau.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

aux glandes sous-maxillaires et sublinguales provenant du nerf facial par la corde du tympan ; et une autre branche du nerf maxillaire inférieur, le nerf auriculo-temporal, véhicule les fibres parasympathiques destinées à la parotide et provenant du glossopharyngien.

- *La racine sensitive du trijumeau* se détache du ganglion de Gasser et gagne la protubérance. Au sein de cette volumineuse racine sensitive, les afférences provenant de chacune des branches périphériques restent individualisées. En pénétrant dans la protubérance, les fibres constituant la racine sensitive se divisent en contingents ascendants et descendants destinés aux différents noyaux du nerf (figure 6.2).
- *Les noyaux sensitifs du trijumeau* sont au nombre de trois :
 - le noyau spinal, ou noyau de la racine descendante, s'étend sur toute la hauteur du bulbe et des trois premiers segments cervicaux. Le noyau spinal est avant tout le relais des afférences thermiques et douloureuses, mais il reçoit également des informations tactiles ;
 - le noyau principal est situé au-dessus du précédent dans le tegmentum protubérantiel. C'est le noyau de la sensibilité tactile discriminative de la face. Les fibres provenant de ces deux noyaux croisent la ligne médiane et font relais dans le noyau postéro-médian du thalamus ;
 - le noyau mésencéphalique prolonge en haut le noyau principal. Il reçoit des fibres myélinisées de gros diamètre qui véhiculent la sensibilité proprioceptive issue des fuseaux neuromusculaires des muscles masticateurs innervés par le V moteur. Il constitue le centre du réflexe massétérin.

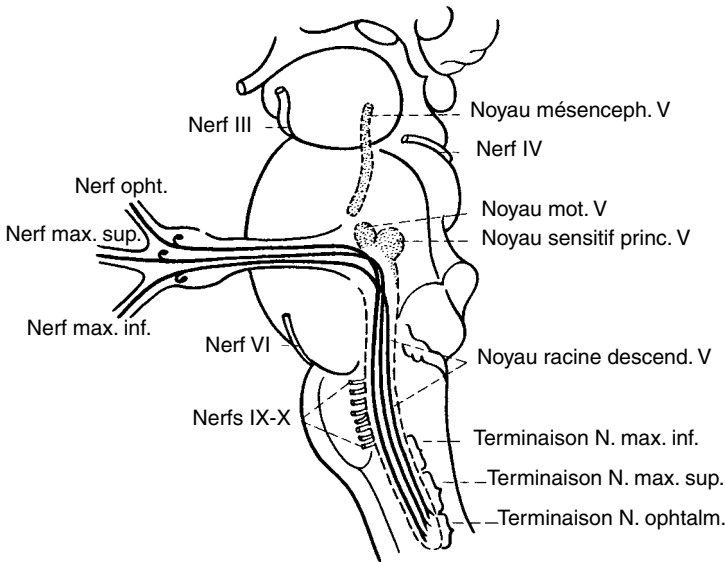


Figure 6.2. Terminaison des trois branches du V dans le noyau de la racine descendante.

Source : D'après Brodal, 1991.

Sémiologie

- *Le déficit sensitif* résultant d'une atteinte du V est plus ou moins étendu, mais il respecte les frontières du territoire du nerf avec, à l'angle de la mâchoire, l'encoche correspondant au territoire de C2 et, au vertex, la limite transversale avec le territoire des nerfs occipitaux. L'innervation de la cornée est assurée par le nerf ophtalmique, qui constitue la voie afférente du réflexe cornéen. Le déficit sensitif est parfois dissocié lorsqu'il résulte d'une lésion de la racine descendante ou du noyau spinal (fente syringobulbique, infarctus rétro-olivaire) abolissant électivement la sensibilité thermique et douloureuse en respectant la sensibilité tactile.
- *Les douleurs* survenant dans le territoire du trijumeau peuvent avoir la signification :
 - de douleurs nociceptives résultant de processus pathologiques intéressant les tissus périphériques ;
 - de douleurs neuropathiques en relation avec une neuropathie trigéminal dont la névralgie du trijumeau est un aspect particulier.

Le trijumeau est aussi la voie afférente des douleurs de la migraine qui seront étudiées dans le [chapitre 12](#) (Céphalées).

Trijumeau moteur

- Le noyau moteur du trijumeau est situé en dedans du noyau sensitif, au-dessus du noyau moteur du facial, à la partie moyenne de la protubérance.
- La racine motrice (composante motrice du nerf mandibulaire) émerge de la protubérance en dedans de la racine sensitive. Elle passe sous le ganglion de Gasser, puis s'unit au nerf mandibulaire. Elle innerve les muscles masticateurs, le

péristaphylin externe, le muscle du marteau, le mylo-hyoïdien, le ventre antérieur du digastrique.

- La paralysie des masticateurs se manifeste par l'absence de contraction perceptible des muscles temporal et masséter. Lorsque la paralysie est ancienne, l'atrophie de ces muscles peut être apparente. Le phénomène de la *bouche oblique ovale* met en évidence la paralysie des muscles ptérygoïdiens : lors de l'ouverture de la bouche, la mâchoire inférieure dévie vers le côté paralysé.
- Le réflexe massétérin dépend du trijumeau pour ses afférences et ses efférences. Il est difficile d'apprécier sa diminution car il peut faire défaut chez le sujet normal. Son intérêt clinique tient à son exagération dans les lésions supranucléaires.
- Le trismus résulte de la contracture des muscles masticateurs. Il est souvent d'origine périphérique, mettant en jeu un mécanisme réflexe (accidents de la dent de sagesse). Dans le tétanos, il est la conséquence de l'action de la toxine sur les neurones inhibiteurs de Renshaw. Exceptionnellement, une tumeur protubérantielle peut en être la cause.

Névralgie « essentielle » du trijumeau

La névralgie essentielle du trijumeau (maladie de Trousseau, ou tic douloureux de la face) se présente comme une affection autonome, apparemment indépendante de toute cause décelable.

L'affection débute trois fois sur quatre après 50 ans. Un début tardif après 65 ans est relativement fréquent ; en revanche, le début avant l'âge de 20 ans est tout à fait exceptionnel. La femme est atteinte plus souvent que l'homme (trois pour deux). De façon exceptionnelle, la névralgie revêt un caractère familial : elle tend alors à débiter plus tôt et à se bilatéraliser plus souvent que dans les formes communes.

Douleur

Elle est discontinue, paroxystique, souvent décrite comme une secousse électrique réalisant une douleur fulgurante. Ces paroxysmes douloureux se groupent en salves pour constituer des accès qui durent de quelques secondes à une ou deux minutes. L'intensité des phénomènes douloureux, toujours difficile à apprécier, paraît habituellement très grande. Au cours d'un accès, le malade interrompt toute activité, cesse de parler, et sa mimique traduit une souffrance extrême. Un malade qui peut décrire avec un certain détachement la douleur qu'il ressent actuellement dans la face n'est certainement pas atteint d'une névralgie du trijumeau.

La douleur est unilatérale, habituellement limitée au début au territoire d'une seule branche du trijumeau. Il s'agit le plus souvent du nerf maxillaire supérieur, la douleur partant alors de la lèvre supérieure, de l'aile du nez ou de la gencive supérieure. La fréquence de l'atteinte isolée du nerf maxillaire inférieur est moindre, la douleur prenant naissance au niveau du menton ou de la gencive inférieure. Quant à l'atteinte isolée de la branche ophtalmique, elle est exceptionnelle. Parfois d'emblée, plus souvent au cours de l'évolution, la douleur peut intéresser deux branches du nerf. L'atteinte de tout le territoire du trijumeau

peut survenir au cours de l'évolution, mais il est très exceptionnel qu'elle existe d'emblée. Enfin, quelques névralgies du trijumeau se bilatéralisent : il est alors de règle que la névralgie évolue de chaque côté pour son propre compte.

Les accès douloureux surviennent parfois de façon spontanée, mais ils ont très souvent un caractère nettement provoqué. La parole, la mastication, un contact cutané ou muqueux, parfois un simple souffle d'air peuvent être à l'origine de leur déclenchement. Il est souvent possible de mettre en évidence une *zone gâchette* (*trigger zone*) cutanée ou muqueuse dont la stimulation déclenche électivement la douleur. Le frôlement superficiel de la zone gâchette constitue la stimulation la plus efficace, tandis qu'une stimulation douloureuse très localisée ou encore la pression forte peuvent rester sans effet. Après la décharge douloureuse, il existe une période réfractaire pendant laquelle la stimulation de la zone gâchette est inefficace ; la durée de cette période réfractaire dépend de la durée et de l'intensité de l'accès douloureux qui l'a précédée.

Les décharges douloureuses peuvent s'accompagner de quelques manifestations motrices sous la forme de tressaillements musculaires, voire d'une sorte de spasme déformant l'hémiface (« tic douloureux de la face »). Quelques phénomènes vasomoteurs sont parfois notés, mais ils sont toujours discrets, éphémères, survenant au décours d'un accès douloureux violent.

Le diagnostic de névralgie essentielle du trijumeau implique la négativité de l'examen neurologique. Il faut noter en particulier la conservation du réflexe cornéen, l'absence de tout déficit sensitif dans le territoire du trijumeau, de tout signe anormal au niveau des autres nerfs crâniens, notamment du VII et du VIII. Même si le diagnostic est clinique, il est souhaitable d'obtenir une IRM (imagerie par résonance magnétique) pour écarter toute cause de compression du nerf dans l'angle ponto-cérébelleux.

Évolution

Elle est faite de l'alternance de périodes douloureuses et de phases de rémission spontanée. Durant les périodes douloureuses, les accès se répètent avec une fréquence très variable, tantôt peu nombreux, espacés, tantôt véritablement subintrants. En général, les premières périodes douloureuses sont brèves, de l'ordre de quelques jours, séparées par des phases de rémission prolongées, pouvant durer des mois ou des années. Avec le temps, l'affection tend à prendre un aspect plus sévère, les phases de rémission devenant plus espacées, plus brèves, pouvant même disparaître. Cependant, même dans ses formes les plus sérieuses, la névralgie du trijumeau reste généralement compatible avec le sommeil, ce qui peut s'expliquer par la réduction des stimulations afférentes et par une modification de l'état fonctionnel du système nerveux pendant le sommeil.

Physiopathologie

Il arrive de façon exceptionnelle que ce tableau de la névralgie « essentielle » soit le révélateur d'une lésion comprimant lentement la racine sensitive du trijumeau, la névralgie survenant à un stade où le retentissement sur le nerf est assez discret pour n'entraîner aucun déficit sensitif cliniquement décelable.

Ces faits amènent à penser que, même en l'absence d'un processus pathologique bien individualisé, une agression mécanique discrète, exerçant à la faveur de l'âge ses effets sur la racine sensitive du trijumeau, pourrait être responsable de la névralgie essentielle. La surélévation du rocher liée au vieillissement, une calcification de la dure-mère au niveau de l'orifice d'entrée du cavum de Meckel, un certain degré d'impression basilaire sont autant de facteurs qui ont été incriminés, mais la compression par une artère, notamment l'artère cérébelleuse supérieure, est le mécanisme le plus souvent évoqué. La démyélinisation au niveau de cette anomalie locale entraînerait la génération d'influx ectopique entraînant une sensibilisation et une hyperexcitabilité du noyau bulbo-spinal du nerf qui serait le siège de décharges paroxystiques survenant spontanément ou sous l'influence de stimulations portées au niveau de la trigger-zone. En faveur de cette hypothèse, il faut retenir l'efficacité sur la névralgie du trijumeau de certains médicaments antiépileptiques dont on a pu montrer expérimentalement qu'ils dépriment la transmission synaptique au sein du noyau bulbo-spinal.

Traitement

La neurotomie rétrogassérienne et l'alcoolisation du ganglion de Gasser ont été longtemps les seuls traitements efficaces, avec un double risque : survenue d'une anesthésie cornéenne exposant à une kératite sévère et développement d'une anesthésie douloureuse de la face extrêmement pénible due à la déafférentation. Actuellement, le traitement de première intention repose sur certains antiépileptiques dont la *carbamazépine* a été le premier à faire la preuve de son efficacité. La dose utile quotidienne, déterminée par tâtonnements chez chaque malade, est en moyenne de 600 à 800 mg. Dans la majorité des cas, dès que le seuil efficace est atteint, les paroxysmes douloureux disparaissent complètement. Si la thérapeutique est abaissée au-dessous d'un certain seuil, les douleurs réapparaissent. Cependant, après un délai suffisant, il est parfois possible de diminuer progressivement, voire de supprimer la médication pour un temps variable, jusqu'à la survenue d'une nouvelle période douloureuse. On compte dans l'ensemble 60 % de bons résultats, 20 % de résultats moyens, 20 % d'échecs, correspondant soit à une inefficacité du médicament, soit à une intolérance. D'autres antiépileptiques peuvent être utilisés, notamment l'oxcarbamazépine, la gabapentine, la prégabaline et le clonazépam. Des résultats favorables ont aussi été obtenus avec le baclofène. Le recours à un traitement invasif, notamment thermocoagulation du ganglion de Gasser par voie percutanée ou décompression microvasculaire, est justifié dans les cas rebelles au traitement médical.

Neuropathie trigéminal

Une lésion du nerf en un point quelconque de son trajet périphérique ou central (racine descendante) peut être à l'origine d'algies faciales dont les caractères ont ceux de la névralgie essentielle, réagissant d'ailleurs aux mêmes traitements. L'existence de ces névralgies symptomatiques du trijumeau justifie la pratique d'une imagerie (IRM) en présence d'une névralgie du trijumeau surtout si elle survient chez un sujet jeune.

Cependant le trouble sensitif peut se limiter à des paresthésies, notamment à type d'engourdissement de la face, associées ou non à déficit sensitif et une diminution du réflexe cornéen. On parle alors de neuropathie trigéminal dont les causes sont très diverses : atteinte de la racine sensitive au niveau de l'angle ponto-cérébelleux par une tumeur (cholestéatome, neurinome, méningiome) ou par une malformation vasculaire ; atteinte des fibres sensitives à leur entrée dans la protubérance ou dans la racine descendante du trijumeau (sclérose en plaques, tumeur du tronc cérébral) ; lésions des branches de division du nerf par un processus néoplasique ou inflammatoire (sarcoïdose, certaines collagénoses comme le syndrome de Sharp, le syndrome de Sjögren, la sclérodermie). Le syndrome de l'anesthésie mentonnière (*chin numbness*) est un aspect particulier de ces neuropathies trigéminales résultant d'un envahissement métastatique du nerf dentaire inférieur.

Algies faciales idiopathiques persistantes (algies faciales « atypiques »)

Il s'agit de douleurs pour lesquelles aucune cause organique ne peut être démontrée et qui n'ont pas les caractères spécifiques de la névralgie du trijumeau ou du *cluster headache*. La douleur, d'intensité modérée, voire simple gêne ou sensation désagréable, est généralement quotidienne, plus ou moins permanente pendant toute la journée. Parfois localisée au début, elle peut diffuser à l'ensemble du visage et à la région cervicale. L'examen neurologique est normal, ne montrant en particulier aucun déficit sensitif dans le territoire douloureux. L'intime conviction du patient que la douleur doit avoir une explication locale est parfois soutenue par le fait qu'elle soit apparue au décours d'un traumatisme ou d'une intervention ayant porté sur la face ou sur les cavités crâniennes. Sur le plan physiopathologique et thérapeutique, le problème posé par les algies faciales atypiques renvoie au problème plus général des douleurs chroniques (voir [chapitre 1](#)).

Nerf facial (VII)

Depuis son émergence au niveau du sillon bulbo-protubérantiell, juste en dedans du nerf cochléo-vestibulaire, le VII chemine successivement dans l'angle ponto-cérébelleux, dans le conduit auditif interne, puis dans le canal de Fallope. Il sort du crâne par le trou stylo-mastoïdien et pénètre dans la loge parotidienne, où il se divise en ses branches terminales.

Systématisation

Le nerf facial est constitué par le nerf facial proprement dit qui innerve les muscles de la face, et par le nerf intermédiaire de Wrisberg qui contient des afférences sensitives et des efférences parasymphatiques.

- Les *efférences somato-motrices* proviennent du noyau moteur du facial situé dans le tegmentum de la partie inférieure du pont. Les fibres issues de ce noyau, avant de se porter en avant et en dehors vers leur émergence du tronc cérébral, se

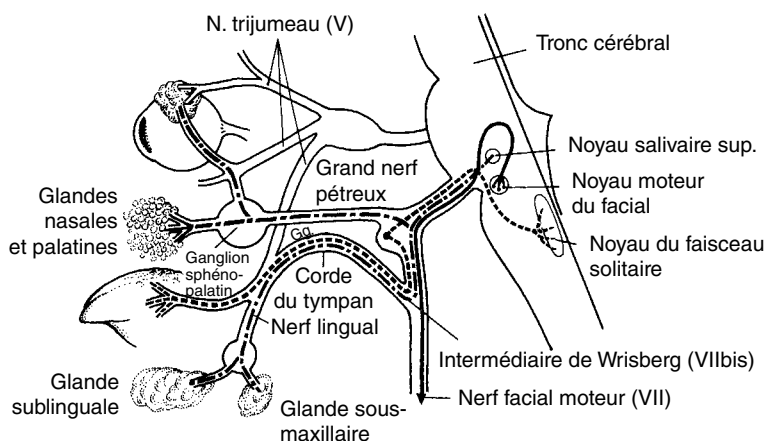


Figure 6.3. Systématisation des fibres du nerf facial.

En trait plein fibres motrices ; en tirets : efférences gustatives : VII bis ; en pointillé : efférences viscérales générales. Les fibres afférentes cutanées issues de la zone de Ramsay-Hunt et se rendant au noyau du V ne sont pas représentées ici.

Source : D'après Truex et Carpenter, 1969.

dirigent en arrière et décrivent une boucle autour du noyau du VI (genou du facial). Au sein du noyau moteur du facial, il faut distinguer le noyau du facial supérieur qui reçoit une innervation supranucléaire provenant du cortex moteur des deux hémisphères cérébraux, et le noyau du facial inférieur dont le contrôle supranucléaire est assuré par le cortex moteur du seul hémisphère controlatéral (figure 6.3).

- *Les afférences sensitivo-sensorielles* ont toutes leur corps cellulaire dans le ganglion géniculé et gagnent le tronc cérébral par le nerf intermédiaire de Wrisberg. Elles comprennent :

- des fibres d'origine cutanée provenant du conduit auditif externe (zone de Ramsay-Hunt) et se terminent dans le noyau spinal du trijumeau ;
- des afférences gustatives provenant des deux tiers antérieurs de la langue qui cheminent successivement dans le nerf lingual, la corde du tympan, le nerf facial, l'intermédiaire de Wrisberg, et se terminent dans la partie supérieure du noyau du faisceau solitaire.

- *Les fibres efférentes parasympathiques* proviennent du noyau salivaire supérieur, cheminent dans l'intermédiaire de Wrisberg et vont innerver les glandes lacrymales et les glandes de la cavité nasale par le grand nerf pétreux superficiel et les glandes sous-maxillaire et sublinguale par la corde du tympan.

Paralysie faciale périphérique

Sémiologie

La paralysie faciale périphérique se caractérise par une paralysie de l'ensemble des muscles de la face, touchant de façon égale le territoire facial supérieur et le

territoire facial inférieur. Elle se distingue en cela de la paralysie faciale centrale, qui respecte dans une large mesure le territoire facial supérieur, ce qui s'explique par les particularités de l'innervation supranucléaire du noyau moteur facial supérieur. En outre, la paralysie faciale centrale est généralement plus marquée lors des mouvements volontaires exécutés sur consigne que dans la mimique spontanée (dissociation automatico-volontaire). Une dissociation « inverse » est observée lorsqu'il s'agit d'une amimie (syndrome parkinsonien).

La face est asymétrique tant au repos que dans les essais de mouvement volontaire. Les rides du front sont effacées, la fente palpébrale est élargie, la fermeture des yeux est impossible du côté atteint et le globe oculaire se porte en haut (contraction synergique physiologique du droit supérieur) : c'est le signe de Charles Bell. Dans les formes frustes, si l'on demande au malade de fermer les yeux fortement, les cils sont beaucoup plus apparents du côté paralysé (signe des cils de Souques) témoignant d'un déficit de l'orbiculaire des paupières. L'atteinte du facial inférieur se traduit par l'effacement du pli nasogénien, la chute de la commissure labiale ; la bouche est attirée du côté sain et la langue semble déviée. Le malade ne peut ni sourire, ni gonfler la joue du côté paralysé, ni siffler, ni parler facilement. Enfin, le peaucier du cou ne se contracte pas à l'ouverture contrariée de la bouche (signe du peaucier de Babinski).

À la paralysie faciale peuvent s'associer une hyperacousie pénible, par atteinte du muscle de l'étrier, un tarissement des sécrétions lacrymales et salivaires, une hypoesthésie de la zone de Ramsay-Hunt, une agueusie des deux tiers antérieurs de la langue. Le goût est exploré à l'aide d'un porte-coton trempé dans des solutions de chlorure de sodium, de glucose, d'acide citrique, de bromhydrate de quinine. L'électrogustatométrie permet de chiffrer le seuil de la sensibilité gustative mais elle n'est pas de pratique courante. L'association de l'agueusie à la paralysie faciale indique que la lésion siège au-dessus du point de séparation de la corde du tympan et du nerf facial. En revanche, une agueusie unilatérale isolée témoigne d'une lésion ne touchant que la corde du tympan et une agueusie associée à une anesthésie linguale indique une lésion du nerf lingual.

Causes

- *Paralysies faciales périphériques progressives.* Elles peuvent résulter de processus très divers (tumeur, sarcoïdose...) siégeant en un point quelconque du trajet du nerf, dans la protubérance, l'angle ponto-cérébelleux, le rocher ou dans la parotide après l'émergence du nerf par le trou stylo-mastoïdien.
- *Paralysies faciales périphériques aiguës symptomatiques :*
 - les paralysies faciales traumatiques et les paralysies faciales résultant d'une otomastoïdite peuvent être rapportées sans difficulté à leur cause ;
 - l'association à la paralysie faciale d'une céphalée, d'un syndrome méningé, d'un état fébrile suggère une méningite virale ou bactérienne et constitue une indication à la ponction lombaire. L'anamnèse ou l'existence d'un « terrain à risques » peut orienter vers une infection par le VIH, une maladie de Lyme ou vers une syphilis méningovasculaire ;

- une paralysie faciale périphérique est parfois observée au cours de la sclérose en plaques, résultant de l'atteinte des fibres intra-axiales du nerf par une plaque de démyélinisation ;
- une lésion du noyau ou des fibres intra-axiales du nerf facial peut aussi être la conséquence d'un accident vasculaire mais, dans ce cas, la paralysie faciale périphérique ipsilatérale à la lésion est associée à une hémiplégie controlatérale (syndrome de Millard-Gubler) et/ou à des paralysies oculomotrices ;
- en fait, la cause la plus fréquente de paralysie faciale périphérique aiguë, après la variété idiopathique, est le *syndrome de Ramsay-Hunt* (zona du ganglion géniculé). Dû à la réactivation du virus varicelle-zona, ce syndrome est caractérisé par des douleurs, la présence de vésicules dans le conduit auditif externe, l'existence fréquente de troubles auditifs et vestibulaires témoignant de l'atteinte associée du VIII. Cependant, l'apparition des vésicules peut être retardée de plusieurs jours, et l'éruption siège parfois dans le territoire du trijumeau ou des premières racines cervicales.

- *Paralysie faciale périphérique aiguë idiopathique :*

- la paralysie faciale périphérique aiguë idiopathique (paralysie de Bell) est une affection fréquente dont l'incidence annuelle a été évaluée à 25 pour 100 000. Elle est la conséquence d'un processus inflammatoire provoquant un œdème et une compression du nerf au cours de son trajet dans l'aqueduc de Fallope. Ce mécanisme avait été confirmé par des interventions visant à décompresser le nerf. Elle est étayée par l'IRM qui montre une prise de contraste du nerf à ce niveau. À l'origine de ce processus inflammatoire, on évoque une réactivation du virus *Herpes simplex 1* ou une réaction inflammatoire auto-immune ;
- la paralysie, souvent précédée ou accompagnée par des douleurs mastoïdiennes (60 % des cas), se constitue rapidement, mais elle n'atteint parfois son maximum qu'en plusieurs jours. Des signes associés sont fréquents : hémia-gueusie ou dysgueusie, hyperacousie pénible, diminution de la sécrétion lacrymale. Il est légitime de retenir ce diagnostic si le reste de l'examen clinique, tant neurologique que général, ne montre aucune anomalie et si les examens biologiques usuels n'orientent pas vers une affection systémique ;
- l'évolution est dans la majorité des cas favorable. La guérison survient chez la moitié des malades dans un délai de 2 mois. La récupération se poursuit souvent au-delà de ce délai et, au terme d'un an, des séquelles persistent dans 20 % des cas sous la forme d'une paralysie le plus souvent partielle, souvent associée dans ce cas à un hémispasme facial postparalytique de type syncinétique résultant d'une réinnervation anormale ;
- à la phase initiale, aucun élément ne permet de reconnaître avec certitude les cas dont l'évolution sera défavorable. L'examen électrophysiologique n'a pas de place en urgence, car la réponse à une stimulation portée en aval de la lésion, à l'émergence du nerf au-dessous du trou stylo-mastoidien, reste normale pendant plusieurs jours. Ultérieurement, l'examen a un intérêt pronostique selon qu'il montre ou non l'apparition de signes de dénervation, jugée

en particulier sur une réduction de l'amplitude de la réponse par rapport au côté sain. L'absence de signes de dénervation suggère un bloc de conduction (démýélinisation) et permet d'espérer une guérison rapide et complète. L'apparition de signes de dénervation indique l'existence de lésions axonales et fait craindre une récupération plus lente et de moindre qualité ;

– l'attitude thérapeutique la plus généralement admise est l'institution, dès que le diagnostic est posé et en l'absence de contre-indication, d'un traitement par la prednisone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/jour pendant 5 à 10 jours avec, ensuite, une réduction de la posologie quotidienne conduisant à l'arrêt du traitement en 5 jours. Ce traitement permet la récupération complète dans 96 % des cas contre 82 % spontanément. L'hypothèse virale incriminant le virus *Herpes simplex 1* conduit certains auteurs à associer le valaciclovir à la prednisone. L'intérêt de cette association est discuté. Le traitement symptomatique (larmes artificielles, collyre antiseptique, port de lunettes, occlusion de l'œil) a pour objectif de protéger la cornée.

Hémispasme facial primitif

L'hémispasme facial primitif (ne succédant pas à une paralysie faciale périphérique) est caractérisé par la survenue de secousses cloniques ou toniques dans les muscles innervés par le nerf facial. Souvent localisés au début à l'orbiculaire des paupières, les spasmes ont tendance à s'étendre par la suite à l'ensemble du territoire du facial. Leur déclenchement est favorisé par la mise en jeu volontaire ou automatique de la motilité faciale et par les stimulations sensibles.

Dans quelques cas, l'hémispasme peut être rapporté à une cause définie : compression par une tumeur ou un anévrisme dans l'angle ponto-cérébelleux, tumeur du tronc cérébral, malformation de la charnière cervico-occipitale, anévrisme.

En l'absence d'une cause définie, on retient généralement la responsabilité du contact du nerf, à son émergence du tronc cérébral avec une boucle vasculaire, parfois un méga-dolicho-tronc basilaire. Le traitement repose sur des injections de toxine botulique ou une décompression chirurgicale microvasculaire.

Névalgie du nerf intermédiaire de Wrisberg

Cette variété de névalgie, beaucoup plus rare que la névalgie du trijumeau dont elle partage la physiopathologie et le traitement, se traduit par des accès de paroxysmes douloureux ressentis dans la profondeur du conduit auditif pouvant irradier dans la région pariéto-occipitale.

Nerf glossopharyngien (IX)

Le nerf glossopharyngien émerge de la partie rostrale du sillon collatéral postérieur du bulbe, au-dessus du pneumogastrique. Il sort du crâne par le trou déchiré postérieur, accompagné par le nerf pneumogastrique et le nerf spinal.

Systématisation

- Les fibres afférentes sont les plus nombreuses ; elles comprennent :
 - des fibres sensitives provenant du conduit auditif externe, de l'amygdale, du voile, du pharynx, de la partie postérieure de la langue. Ces fibres se terminent pour la sensibilité thermique et douloureuse dans le noyau spinal du trijumeau, et pour la sensibilité tactile dans le noyau principal du trijumeau ;
 - des fibres gustatives provenant du tiers postérieur de la langue. Elles se terminent dans la partie supérieure du noyau du faisceau solitaire, dont la partie inférieure appartient au pneumogastrique ;
 - des afférences provenant de barorécepteurs et de chémorécepteurs vasculaires se terminant également dans le noyau du faisceau solitaire.
- Les fibres motrices naissent de la partie rostrale du noyau ambigu et sont destinées au seul muscle stylo-pharyngien (muscle élévateur du pharynx).
- Les fibres parasymphatiques, destinées à l'innervation de la parotide, proviennent du noyau salivaire inférieur situé juste au-dessus du noyau dorsal du pneumogastrique.

Sémiologie

- Les signes déficitaires comprennent :
 - une agueusie du tiers postérieur de la langue ;
 - une hypoesthésie de l'amygdale, du voile, du pharynx ;
 - une gêne de la déglutition ;
 - l'abolition unilatérale du réflexe nauséeux.
- *La névralgie du glossopharyngien* a les mêmes caractères que la névralgie du trijumeau, hormis le déclenchement par la déglutition, la mastication, la toux, le bâillement et la topographie de la douleur qui siège au niveau du pharynx et irradie vers l'oreille. Elle en partage aussi la physiopathologie et le traitement. Les accès douloureux s'accompagnent parfois d'une hyperactivité vasovagale avec bradycardie, hypotension et syncope.

Nerf vague (X)

Le nerf vague (nerf pneumogastrique) émerge du bulbe par le sillon collatéral postérieur, sort du crâne par le trou déchiré postérieur, chemine successivement dans le cou et le médiastin avant de se terminer dans l'abdomen. Outre de nombreuses branches viscérales thoraciques et abdominales, le pneumogastrique donne un rameau auriculaire participant à l'innervation sensitive du conduit auditif externe, des rameaux pharyngiens, le nerf laryngé supérieur qui assure l'innervation sensitive du larynx, et le nerf laryngé inférieur ou nerf récurrent destiné à l'innervation motrice du larynx.

Systématisation

Les noyaux bulbaires du vague sont au nombre de trois :

- le *noyau ambigu*, situé derrière la lame dorsale de l'olive, est le point de départ des fibres efférentes destinées aux muscles striés du voile, du pharynx et du

larynx. L'innervation motrice du larynx est assurée par le nerf laryngé inférieur (n. récurrent à gauche) à l'exception du muscle cricothyroïdien, qui dépend du nerf laryngé supérieur ;

- le *noyau dorsal du vague, ou noyau cardio-pneumo-entérique*, situé sous le plancher du quatrième ventricule en dehors du noyau du nerf grand hypoglosse, est à l'origine des fibres efférentes viscérales ;
- le *noyau du faisceau solitaire*, situé en dehors du précédent, reçoit les afférences d'origine viscérale.

Sémiologie

L'expression neurologique d'une lésion du nerf vague est dominée par les signes qui résultent de l'atteinte du noyau ambigu ou des fibres qui en proviennent. Elle se traduit par :

- *une paralysie d'un hémivoile* : la voix est sourde et nasonnée, la déglutition est perturbée, les liquides « reviennent par le nez » (surtout en cas de paralysie bilatérale) ; le voile est asymétrique, la luette déviée vers le côté sain, et cette déviation s'accroît lors de l'émission d'un son ; la recherche du réflexe du voile provoque une contraction limitée au côté sain ;
- *une paralysie unilatérale du larynx* qui rend la voix bitonale. Une paralysie bilatérale provoque une aphonie. La corde vocale est en position intermédiaire lorsque la paralysie est globale ; elle est en adduction lorsque le muscle cricothyroïdien (tenseur de la corde vocale, innervé par le nerf laryngé supérieur) est seul respecté ; une atteinte bilatérale de ce type entraîne de la dyspnée ;
- *le signe du rideau* qui est la conséquence de la paralysie de l'hémipharynx. La paroi postérieure du pharynx dévie du côté sain quand on fait prononcer la lettre « A ».

Nerf spinal/nerf accessoire (XI)

Le nerf spinal, exclusivement moteur, est constitué par la réunion sur un court segment d'une racine bulbaire et d'une racine médullaire (spinale) dont les destinées sont très différentes :

- la racine bulbaire naît de la partie caudale du noyau ambigu. À sa sortie du bulbe, elle se réunit à la racine spinale sur un court segment pour franchir le trou déchiré postérieur puis se divise en deux branches. La branche interne contenant les fibres d'origine bulbaire rejoint le pneumogastrique auquel il apporte les fibres motrices destinées aux muscles intrinsèques du larynx par le nerf récurrent ;
- la racine médullaire (nerf spinal proprement dit) naît de la corne antérieure des cinq ou six premiers segments de la moelle cervicale. Ce n'est donc pas un nerf crânien. Après un trajet ascendant dans le canal rachidien, elle franchit le trou occipital, s'unit à la racine bulbaire pour traverser le trou déchiré postérieur, puis former la branche terminale externe du nerf spinal qui innerve le sterno-cléido-mastoïdien et la partie supérieure du trapèze ;
- une lésion du nerf spinal est le plus souvent la conséquence d'un geste chirurgical au niveau du cou, parfois apparemment bénin tel que l'exérèse d'un ganglion cervical. Elle entraîne une faiblesse de la rotation de la tête vers le côté sain (paralysie

du sterno-cléido-mastoïdien), un abaissement du moignon de l'épaule, une bascule de l'omoplate en dehors, une faiblesse de l'élévation de l'épaule (paralysie de la partie supérieure du trapèze). Une atteinte de ce nerf peut être observée dans le syndrome de Parsonage-Turner.

Nerf hypoglosse (XII)

Le noyau du nerf est situé dans le bulbe, sous le plancher du quatrième ventricule, immédiatement en dehors de la ligne médiane. Le nerf quitte le bulbe entre la pyramide en dedans et l'olive en dehors. Il sort du crâne par le canal condylien antérieur puis descend vers la face latérale de la langue.

Le nerf hypoglosse est un nerf exclusivement moteur, destiné aux muscles de la langue, ainsi qu'aux muscles génio-hyoïdien et thyrohyoïdien. Sa branche descendante s'anastomose avec celle du plexus cervical profond pour former l'anse de l'hypoglosse qui innerve les muscles sous-hyoïdiens.

Une lésion du nerf hypoglosse entraîne une paralysie de l'hémilangue ipsilatérale. Le déficit moteur apparaît bien lors de la protraction sous la forme d'une déviation de la langue vers le côté paralysé du fait de l'action non contrariée du génio-glosse du côté sain.

Paralysies multiples des nerfs crâniens

Dans certaines régions, plus particulièrement au niveau de certains orifices (figure 6.4), des nerfs crâniens qui contractent entre eux des rapports étroits peuvent être atteints simultanément, ce qui donne lieu à des syndromes bien définis.

- *Syndrome de la fente sphénoïdale* — Il comporte des signes en rapport avec l'atteinte des nerfs oculomoteurs (III, IV et VI) et de la branche ophtalmique du trijumeau. L'association à ces signes d'une atteinte du nerf optique réalise le syndrome de l'apex orbitaire. Une exophtalmie est fréquemment notée dans ces syndromes.
- *Syndrome du sinus caverneux* — Dans sa variété antérieure, le syndrome du sinus caverneux est superposable au syndrome de la fente sphénoïdale car les mêmes éléments sont intéressés. Dans la variété postérieure, l'atteinte du trijumeau peut ne pas être limitée à la branche ophtalmique mais porter également sur le maxillaire supérieur et le maxillaire inférieur.
- *Ophtalmoplégie douloureuse* — Une ophtalmoplégie douloureuse peut être réalisée par des lésions de nature très diverse de l'apex orbitaire, de la fente sphénoïdale ou du sinus caverneux. Le syndrome de Tolosa-Hunt est une variété d'ophtalmoplégie douloureuse due à un processus granulomateux non spécifique développé dans le sinus caverneux. Il est remarquablement sensible aux corticoïdes.
- *Syndrome de l'apex du rocher* — Ce syndrome associe une atteinte du V et du VI. Le syndrome de Gradenigo et Lannois correspond à une atteinte du V et du VI en rapport avec une ostéite de la pointe du rocher secondaire à une otite.
- *Syndrome paratrigéminal de Raeder* — Il est la conséquence d'une lésion intéressant à la fois le ganglion de Gasser et la carotide interne à son émergence du

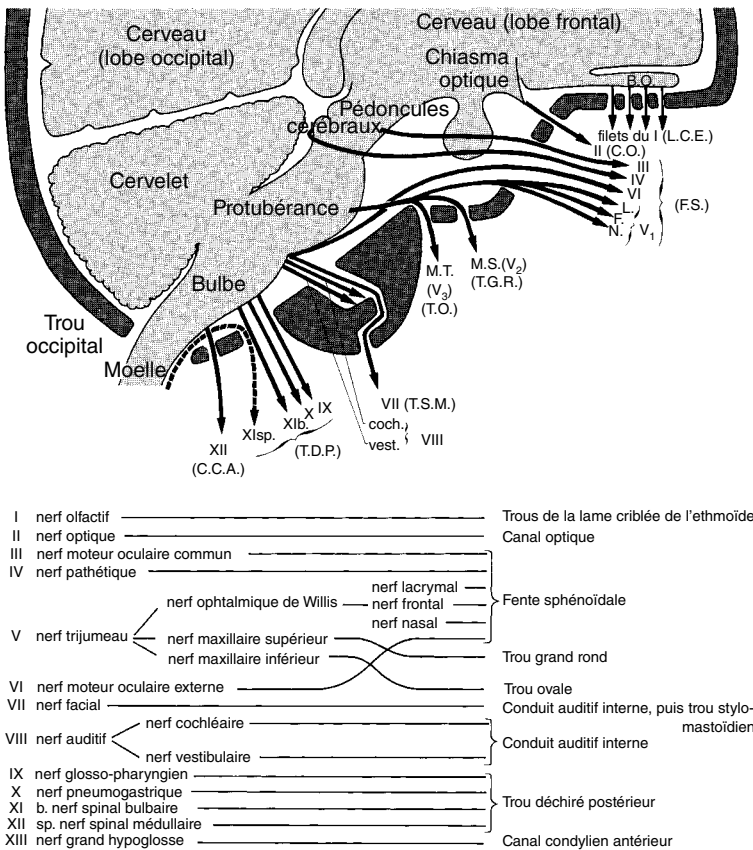


Figure 6.4. Sortie des nerfs crâniens par les trous de la base du crâne.

Source : D'après J. Poirier, 1982.

rocher. Il associe des douleurs dans le territoire du nerf ophtalmique et un syndrome de Claude-Bernard-Horner par atteinte du sympathique pécarotidien.

- *Syndrome de l'angle ponto-cérébelleux* — Il associe de façon variable une atteinte du VIII, du VII et du V ; il peut s'y ajouter une atteinte du IX, du X et du XI.
- *Syndrome du trou déchiré postérieur* (foramen jugulaire) — Ce syndrome est caractérisé par l'atteinte du IX, du X et du XI. Parmi les causes possibles, il faut mentionner les tumeurs du glomus jugulaire.
- *Syndrome de Collet-Sicard* : paralysie des quatre derniers nerfs crâniens pouvant avoir une origine compressive ou ischémique : leur vascularisation est assurée par le tronc neuroméningé, branche de l'artère pharyngienne ascendante, qui provient elle-même de la carotide externe.
- *Syndrome de Garcin* — Il comporte une paralysie unilatérale plus ou moins extensive des nerfs crâniens. Sa cause est un envahissement néoplasique de la base du crâne.

Bibliographie

- Araya EI, Claudino RF, Piovesan EJ, et al. Trigeminal Neuralgia : Basic and Clinical Aspects. *Curr Neuroparmacol* 2020 ; 18(2) : 109–19.
- Bordoni B, Reed RR, Tadi P, et al. Neuroanatomy, Cranial Nerve 11 (Accessory) [Updated 2022 Jul 18]. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022.
- Colella G, Orlandi M, Cirillo N. Bell's palsy following COVID-19 vaccination. *J Neurol* 2021 ; 268(10) : 3589–91.
- Crucci G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 2020 ; 383(8) : 754–62.
- Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ; 9(9) : CD001869.
- Girard B, Saint Sauveur G, Tatry M, et al. Spasmes hémifaciaux. Étiologies et conduite à tenir [Hemifacial spasm. Etiology and management]. *J Fr Ophtalmol* 2021 ; 44(3) : 382–90.
- Jeon Y, Lee H. Ramsay Hunt syndrome. *J Dent Anesth Pain Med* 2018 ; 18(6) : 333–7.
- Kenny BJ, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve) [Updated 2021 Nov 14]. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022.
- Kim SY, Naqvi IA. Neuroanatomy, Cranial Nerve 12 (Hypoglossal) [Updated 2021 Nov 14]. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022.
- Ko JY, Sheen TS, Hsu MM. Herpes zoster oticus treated with acyclovir and prednisolone : clinical manifestations and analysis of prognosis factors. *Clin Otolaryngol* 2000 ; 25(2) : 139–42.
- Lambru G, Zakrzewska J, Matharu M. Trigeminal neuralgia : a practical guide. *Pract Neurol* 2021 ; 21(5) : 392–402.
- Zhang W, Xu L, Luo T, et al. The etiology of Bell's palsy : a review. *J Neurol* 2020 ; 267(7) : 1896–905.
- Steiner I, Mattan Y. Bell's palsy and herpes viruses : to (acyclo)vir or not to (acyclo)vir. *J Neurol Sciences* 1999 ; 170(1) : 19–23.
- Viader F, de la Sayette V, Carlier L, et al. Atteintes multiples des nerfs crâniens. *EMC Neurologie* 2021 [17-086-B-10].

7

Fonctions végétatives – Dysautonomies

Les fonctions végétatives comprennent les processus physiologiques assurant l'homéostasie du milieu intérieur. Ces processus, largement inconscients, sont nécessaires à la survie de l'organisme. Ils sont sous la dépendance du système nerveux autonome et de l'hypothalamus.

Système nerveux autonome

Le système nerveux autonome comprend deux contingents, le système sympathique et le système parasympathique. De façon très schématique, le système sympathique est mobilisé lorsque les contraintes imposées à l'organisme nécessitent une augmentation des dépenses énergétiques, le système parasympathique étant plutôt impliqué dans les phases de récupération.

Effecteurs du système autonome

Le système nerveux autonome se distingue du système somato-moteur par une organisation à deux neurones, pré- et postganglionnaire, de ses effecteurs ([figures 7.1 et 7.2](#)).

- **Neurones effecteurs sympathiques.** Le neurone sympathique préganglionnaire myélinisé a son corps cellulaire dans le tractus intermedio-latéral de la moelle de D1 à L2-L3. Son axone gagne par la racine antérieure, puis le rameau communicant blanc, la chaîne des ganglions sympathiques paravertébraux. La synapse avec le neurone postganglionnaire, non myélinisé, se fait le plus souvent au niveau d'un ganglion paravertébral, parfois au-delà dans un ganglion prévertébral tel que le ganglion cœliaque. Le neurone préganglionnaire est cholinergique ; le neurone postganglionnaire est adrénérique, à l'exception des fibres sympathiques destinées aux glandes sudoripares et des fibres vasodilatatrices des muscles squelettiques, qui sont cholinergiques. Certaines fibres préganglionnaires traversent les ganglions sympathiques pour se terminer sur les cellules chromaffines de la médullosurrénale.

- **Neurones effecteurs parasympathiques.** Le neurone préganglionnaire a son corps cellulaire dans le tronc cérébral pour le contingent crânien, annexé aux 3^e, 7^e, 9^e et 10^e nerfs crâniens, et dans la corne latérale de la moelle, de S2 à S4 pour le contingent sacré. La synapse avec le neurone postganglionnaire se fait à proximité ou au niveau même du viscère innervé. Les neurones parasympathiques pré- et postganglionnaires sont cholinergiques.

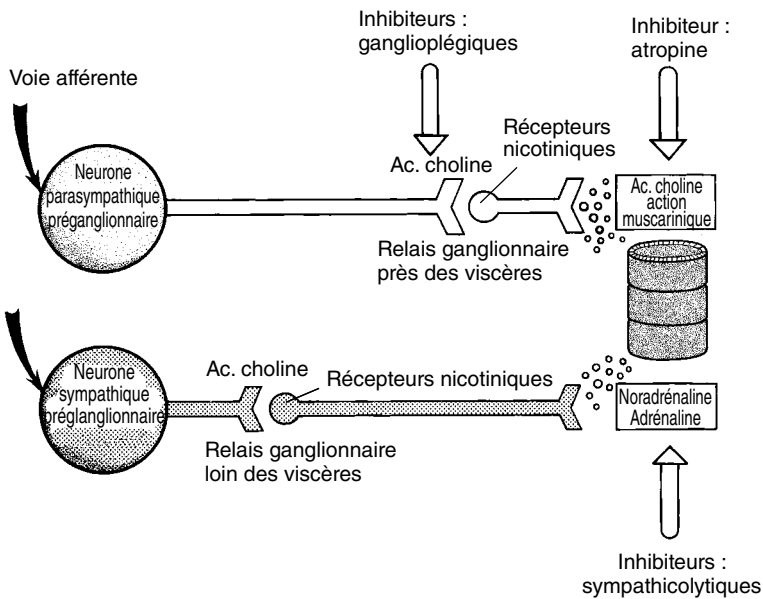


Figure 7.1. Organisation du système nerveux autonome.

À côté des neurotransmetteurs classiques, de nombreux neuropeptides ont été mis en évidence dans les neurones pré- et postganglionnaires du système nerveux autonome.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Contrôle central des neurones effecteurs

Le contrôle segmentaire des effecteurs est assuré de façon réflexe par des afférences provenant des téguments, des viscères et des vaisseaux (barorécepteurs, chémorécepteurs). Les afférences parviennent à la moelle par les racines postérieures et au tronc cérébral par les nerfs crâniens mixtes.

Le contrôle suprasegmentaire est exercé par :

- des formations du tronc cérébral et par l'hypothalamus dont la mise en jeu dépend de récepteurs sensibles à la pression artérielle, à la température ou à la composition chimique du sang ;
- le système limbique par ses projections sur l'hypothalamus contrôle la mise en jeu émotionnelle du système autonome.

Sémiologie du système autonome

Parmi les signes dysautonomiques, il est possible de distinguer ceux qui sont dus à un déficit sympathique adrénergique (hypotension orthostatique, trouble de l'éjaculation), à un déficit sympathique cholinergique (trouble de la sudation), à un déficit parasympathique cholinergique (pupille fixe, faiblesse de la miction, atonie intestinale, déficit de l'érection).

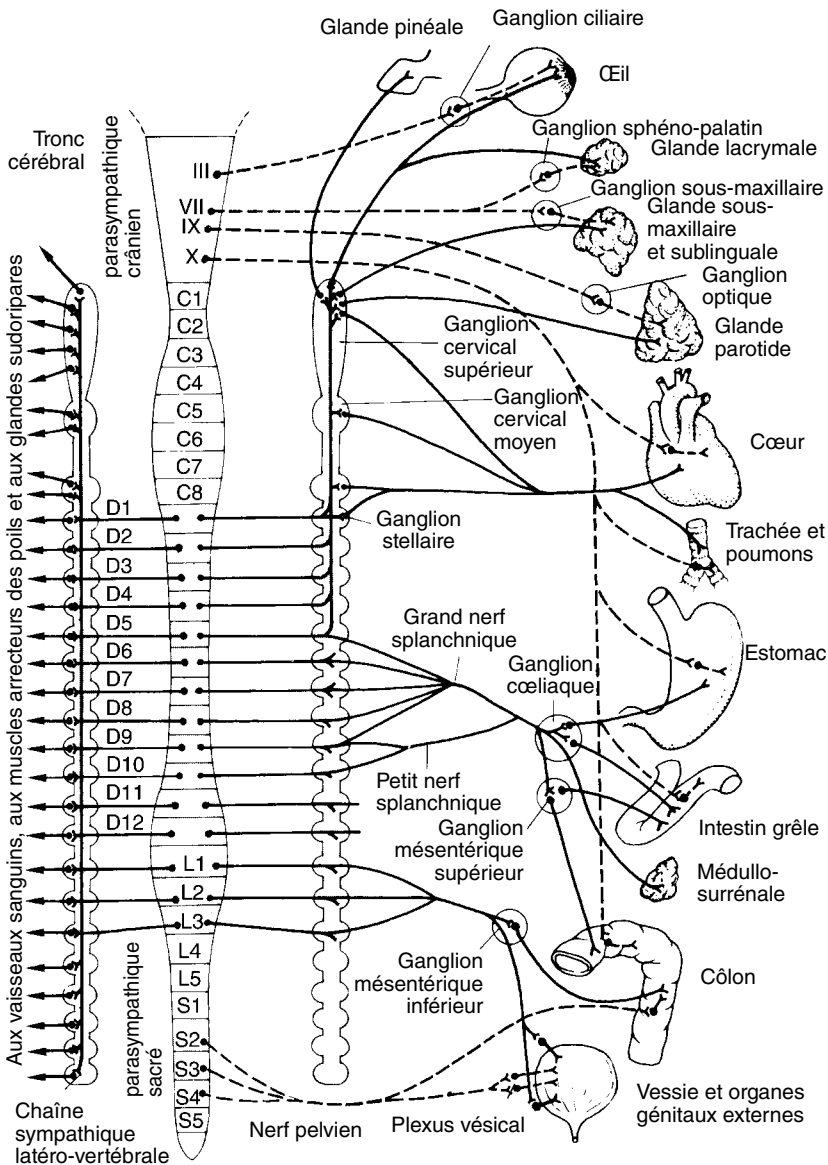


Figure 7.2. Schéma du système autonome efférent (parasymphatique et sympathique).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Les syndromes dysautonomiques peuvent concerner un seul système, sympathique ou parasymphatique, ou les deux (pandysautonomie). Ils peuvent être localisés, en relation avec une lésion focale, ou traduire une atteinte systématisée du système autonome, dans sa composante périphérique ou centrale.

Anomalies pupillaires

- *Le diamètre pupillaire* résulte d'un équilibre entre l'activité de deux systèmes antagonistes, iridodilatateur et iridoconstricteur :

- *le système iridodilatateur sympathique* peut être suivi à partir de l'hypothalamus sur toute la hauteur du tronc cérébral et de la moelle cervicale. Les fibres pupillaires quittent le névraxe par les racines D1 et D2, cheminent dans le ganglion stellaire et la chaîne sympathique cervicale, avant de faire relais dans le ganglion cervical supérieur. Les fibres postganglionnaires destinées aux fibres radiaires du muscle dilatateur de la pupille accompagnent la carotide interne. Des fibres destinées aux téguments de la face accompagnent la carotide externe. Une lésion de cette voie est responsable du *syndrome de Claude Bernard-Horner* qui associe un myosis, un ptosis modéré par paralysie du muscle lisse de la paupière supérieure et une énophtalmie. La lésion responsable peut siéger sur les formations sympathiques centrales homolatérales, à un niveau variable entre l'hypothalamus et D1, en particulier dans la région rétro-olaire du bulbe (*syndrome de Wallenberg*). Plus souvent, la lésion intéresse les fibres sympathiques périphériques : processus malins développés dans la région du dôme pleural (*syndrome de Pancoast-Tobias*) ou lors d'une *dissection carotidienne*. Suivant que la lésion se trouve avant ou après le départ des fibres sympathiques destinées à la face et longeant la carotide externe, le syndrome de Claude Bernard-Horner peut s'accompagner ou non d'une anhidrose de l'hémiface ;

- *le système iridoconstricteur parasympathique*, dont la lésion est responsable d'une *mydriase*. Il est constitué par le contingent parasympathique du III qui provient du noyau d'Edinger-Westphall et dont les fibres font relais dans le ganglion ciliaire. Certaines fibres postganglionnaires parasympathiques vont également au muscle ciliaire et contrôlent la courbure du cristallin.

- *Le réflexe photomoteur* obtenu par l'éclairement d'une rétine provoque la contraction de la pupille homolatérale (réponse directe) et controlatérale (réponse consensuelle). L'abolition de ce réflexe traduit une interruption de l'arc réflexe qui comprend :

- des fibres provenant de la rétine, court-circuitant le corps genouillé externe, et faisant relais dans la région prétéctale des deux côtés : une lésion du nerf optique abolit la réponse ipsilatérale, mais aussi controlatérale, alors que l'éclairement de l'autre œil permet d'obtenir une réponse ipsilatérale mais aussi controlatérale (réflexe consensuel) ;

- des fibres projetant de la région prétéctale sur les deux noyaux d'Edinger-Westphall ;

- des fibres parasympathiques provenant du noyau d'Edinger-Westphall, annexées au III, dont la lésion provoque une mydriase et l'abolition du réflexe photomoteur.

- *Le réflexe pupillaire à l'accommodation-convergence* (adaptation à la vision de près) associe une convergence par contraction des droits internes, un bombement du cristallin par contraction du muscle ciliaire et une contraction pupillaire. L'arc réflexe comprend les voies optiques de la rétine jusqu'au cortex visuel et des projections du cortex sur les noyaux du III, par l'intermédiaire d'une région de la

formation réticulée mésencéphalique appartenant aux structures prémotrices du système de vergence. Une lésion ou une compression de cette région par une tumeur (pinéalome) entraîne une perte de l'accommodation-convergence.

- *Le signe d'Argyll-Robertson* est caractérisé par la dissociation entre la réponse à l'éclairement et la réponse à la convergence : le réflexe photomoteur est aboli (réponses directe et consensuelle), alors que la contraction de la pupille se fait bien dans l'accommodation-convergence. Une lésion dans la région préteectale interrompant l'arc réflexe photomoteur en laissant intactes les fibres impliquées dans l'accommodation-convergence situées plus ventralement peut en rendre compte. Cependant, ce signe peut aussi être observé dans des neuropathies périphériques héréditaires ou *acquises* (diabète).

- *La pupille d'Adie (pupille tonique)* est caractérisée par l'abolition complète ou presque complète du réflexe photomoteur direct et consensuel, alors qu'une convergence longtemps maintenue détermine une contraction de la pupille extrêmement lente, mais finalement très marquée, dont la décontraction se fait aussi avec une grande lenteur. Elle est habituellement unilatérale, plus large que la pupille normale. Elle est sensible à de faibles doses de pilocarpine. L'anomalie pupillaire peut être entièrement latente, ou s'accompagner d'un léger flou visuel. La lésion responsable intéresse les neurones parasympathiques postganglionnaires du ganglion ciliaire. La physiopathologie fait intervenir des phénomènes de dénervation, de réinnervation et d'hypersensibilité de dénervation. À terme, la pupille peut devenir petite. Plus fréquente chez la femme, elle peut apparaître subitement à l'occasion d'une maladie infectieuse, d'un trouble dysautonomique, d'un surdosage en médicaments anticholinergiques, ou rester idiopathique.

- *Le syndrome d'Holmes-Adie* associe à la pupille tonique une aréflexie tendineuse plus ou moins étendue, en relation avec une ganglionopathie déafférentant la voie réflexe proprioceptive.

Troubles génito-sphinctériens

Miction

La miction met en jeu une activité réflexe intégrée au niveau de la moelle sacrée S2-S4 (figure 7.3). Les afférences sont issues des récepteurs sensibles à l'étirement situés dans la paroi vésicale. Les efférences sont des fibres sympathiques et parasympathiques qui innervent le muscle détroisor et le sphincter lisse de l'urètre, et des motoneurones somatiques provenant du noyau d'Onuf destinés au sphincter externe strié.

Le stockage de l'urine et la continence sont favorisés par les fibres sympathiques qui inhibent le détroisor par l'intermédiaire de récepteurs bêta et stimulent le sphincter lisse par l'intermédiaire de récepteurs alpha, ainsi que par les motoneurones somatiques qui activent de façon tonique le sphincter externe de l'urètre et les muscles du plancher pelvien. Au-delà d'un certain volume intravésical, l'activité sympathique est inhibée tandis que survient une décharge du parasympathique, cholinergique, provoquant la contraction du détroisor et initiant la miction. Au début de la miction survient une inhibition réflexe des neurones du noyau d'Onuf. Ces dispositifs segmentaires réflexes sont soumis au contrôle de

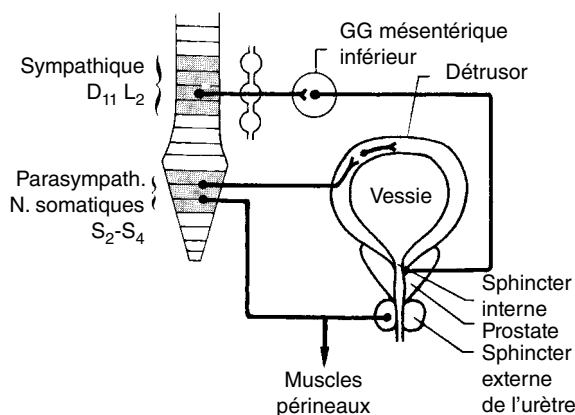


Figure 7.3. Mécanisme spinal de la miction.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

centres suprasegmentaires facilitant ou inhibant la miction. Il existe notamment des centres facilitants dans la rétículo pontine dorsolatérale et l'hypothalamus, dont la stimulation détermine la miction dans l'attitude propre à l'espèce. Le cortex de la face interne du lobe frontal assure le contrôle volontaire de la miction.

La sémiologie des troubles de la miction dépend du niveau auquel ce système est atteint :

- lésions périphériques : elles interrompent l'arc réflexe et tendent à produire une rétention avec distension progressive d'une vessie hypotonique. Cette rétention chronique peut se compliquer d'incontinence par regorgement ;
- lésions médullaires : une myélopathie aiguë transverse inhibe le fonctionnement réflexe et provoque une rétention aiguë ; les lésions partielles de la moelle peuvent se traduire par des mictions incomplètes laissant persister un résidu, par une difficulté à l'initiation de la miction ou par une impériosité mictionnelle ;
- une lésion hémisphérique unilatérale n'engendre habituellement pas de troubles durables du fonctionnement vésical. Des troubles de la miction peuvent résulter de lésions hémisphériques bilatérales libérant l'activité de centres localisés dans le tronc cérébral. La désinhibition résultant de lésions frontales peut provoquer des comportements d'urination survenant dans des conditions inappropriées.

Défécation

Le mécanisme de la défécation comporte, comme celui de la miction, une part réflexe et une part volontaire. La composante réflexe, initiée par le remplissage du rectum, met en jeu le parasympathique sacré (S2-S4). Une lésion de l'arc réflexe au niveau du cône terminal ou de la queue-de-cheval entraîne de la constipation ou, au contraire, de l'incontinence résultant du fonctionnement autonome du rectum dénervé. Un contrôle suprasegmentaire permet d'inhiber le réflexe ou au contraire de faciliter la défécation par la mise en jeu de la musculature striée. Les conséquences d'un déficit de ce contrôle suprasegmentaire sont variables selon

qu'il se traduit par une réduction des possibilités d'initiation volontaire ou par une suppression des influences inhibitrices.

Érection

Elle est le résultat d'une vasodilatation des corps caverneux sous l'influence de fibres parasympathiques provenant de la moelle sacrée (S2-S4). La mise en jeu de ces fibres peut être le résultat d'une activité réflexe segmentaire, à partir de la stimulation tactile du pénis ou d'influences suprasegmentaires. Le degré d'excitabilité du réflexe dépend de facteurs endocriniens et surtout psychologiques.

L'impuissance peut être la conséquence d'une affection endocrinienne, d'une inhibition d'origine psychologique — cause de loin la plus fréquente — ou d'une affection neurologique lésant l'arc réflexe (compression du cône terminal, de la queue-de-cheval, neuropathie végétative du diabète) ou le privant de son contrôle suprasegmentaire (lésion médullaire).

Éjaculation

L'éjaculation est un réflexe intégré au niveau de la moelle lombaire haute (L1-L3), dépendant du sympathique, ce qui explique que l'érection et l'éjaculation peuvent être atteintes de façon dissociée.

Troubles gastro-intestinaux

L'atteinte du système autonome peut être à l'origine de troubles digestifs divers : gastroparésie, latente ou se traduisant par des nausées et des vomissements post-prandiaux, constipation, alternances de diarrhée et de constipation, parfois syndrome pseudo-occlusif. Le système nerveux entérique contrôlant le tractus gastro-intestinal, totalement déconnecté du système nerveux central, n'est généralement pas étudié avec le système nerveux autonome.

Troubles de la sudation

La mise en jeu de la sudation est assurée avant tout à partir de thermorégulateurs hypothalamiques. La voie efférente est sympathique, avec la particularité que les neurones postganglionnaires sont cholinergiques. À côté de la sudation thermorégulatrice, il existe une sudation émotionnelle, dont le siège est avant tout palmo-plantaire et axillaire.

Les lésions du système nerveux autonome, centrales ou périphériques, peuvent donner lieu à une anhidrose dont la topographie est variable : abolition de la sudation d'une hémiface dans le syndrome de Claude Bernard-Horner, dans le territoire sous-lésionnel lors des lésions médullaires, habituellement au niveau des membres inférieurs dans la neuropathie diabétique. Les territoires ayant conservé leur innervation autonome sont parfois le siège d'une hypersudation compensatrice.

- *Le syndrome d'Arlequin* est caractérisé par la survenue d'un seul côté de la face de la rougeur (vasodilatation) et de la sudation induite par la chaleur ou l'exercice physique. En fait, c'est l'absence de réponse du côté opposé qui est pathologique, traduisant un déficit sympathique. Ce syndrome peut être isolé lorsque l'atteinte sympathique est très limitée, ou associé à d'autres manifestations de dysautonomie. Il est le plus souvent idiopathique.

- Une anhidrose segmentaire est aussi présente dans le *syndrome de Ross* dont les autres éléments sont la pupille tonique et l'aréflexie tendineuse.
- Le *syndrome de Raynaud* intéresse spécifiquement les doigts, les orteils, le bout du nez, les oreilles. Déclenché par le froid, il comporte une phase de vasoconstriction marquée par un blanchiment et une cyanose des extrémités avec insensibilité, suivie d'une phase douloureuse correspondant à la levée de l'hyperactivité sympathique lors du réchauffement. Le plus souvent primaire, le syndrome de Raynaud peut être secondaire, notamment en relation avec une sclérodémie.

Syncope

La syncope est la conséquence d'une diminution passagère de la perfusion cérébrale. Elle se traduit par une perte de connaissance brève entraînant habituellement une chute. Elle peut être brutale ou précédée de signes prémonitoires : sensation de tête vide, de faiblesse, flou visuel, nausées, sueurs. Des myoclonies peuvent être observées lorsque la syncope dure plus d'une dizaine de secondes. Les syncopes peuvent survenir chez l'enfant et le sujet jeune, mais leur fréquence augmente avec l'âge. Une syncope peut rester isolée, mais il s'agit souvent d'un événement récurrent. Beaucoup de chutes inexplicables, notamment chez les sujets âgés, ont la même signification.

- L'hypotension orthostatique est une cause de syncope qu'il faut rechercher systématiquement. Une hypotension orthostatique iatrogène doit être particulièrement suspectée chez les sujets âgés, volontiers polymédicamentés.
- Un trouble du rythme cardiaque doit être évoqué en particulier s'il existe une anomalie sur l'ECG standard ou à l'auscultation, si la syncope est précédée de palpitations ou survient à l'effort.
- Les syncopes réflexes (*neurally mediated*) sont les plus fréquentes. Leur mécanisme est cardio-inhibiteur (activation parasympathique), vasodépresseur (inhibition sympathique) ou mixte (syncopes vasovagales). Les conditions de survenue sont importantes à préciser. Les syncopes vasovagales, les plus fréquentes, sont déclenchées par les émotions et la douleur, notamment viscérale. La toux et la miction sont des circonstances déclenchantes plus rares. L'hypersensibilité du sinus carotidien pourrait jouer un rôle dans les syncopes et chutes inexplicables du sujet âgé.
- Le syndrome de Panayiotopoulos. Ce syndrome rare doit être distingué des syncopes. Il est observé chez le jeune enfant, se traduisant par des épisodes (*syncope-like*) associant perte de conscience et flaccidité. Ces épisodes, de nature épileptique, se distinguent des syncopes vasovagales par l'absence de facteur déclenchant, de symptômes prémonitoires, leur survenue ou leur persistance en position allongée et leur durée plus longue. Ils peuvent être associés à des signes autonomes tels qu'une mydriase bilatérale.

Hypotension orthostatique

Lors du passage en position debout, les effets de la pesanteur, qui tendent à provoquer une hypotension artérielle, sont normalement corrigés par une vasoconstriction réflexe résultant d'une activation du sympathique à partir d'afférences

provenant des barorécepteurs du sinus carotidien et de la crosse aortique. La défaillance de ce mécanisme est à l'origine de l'hypotension orthostatique définie par une baisse de la pression systolique ≥ 30 mmHg dans les 3 minutes suivant le passage de la position allongée à la position debout ou de la pression artérielle moyenne de 20 mmHg au cours d'un tilt test de 3 minutes. L'intensité et l'expression clinique sont variables : perte de connaissance avec chute parfois très brutale (syncope), ou simple malaise avec trouble visuel et sensation vertigineuse, céphalée, douleurs cervicales.

Le traitement d'une hypotension orthostatique, souvent difficile, dispose de méthodes physiques et médicamenteuses. La contention élastique des membres inférieurs et de l'abdomen diminue la capacité veineuse dans ces territoires. La surélévation de la tête du lit pendant le décubitus augmente la sécrétion de rénine. Parmi les médicaments α -adrénergiques vasoconstricteurs, la dihydroergotamine, à une posologie pouvant atteindre 40 à 60 mg par 24 heures, a l'intérêt d'agir surtout sur le système veineux à basse pression. La midodrine, beaucoup plus puissante, doit être utilisée à une posologie très progressive. La 9- α -fluorohydrocortisone, à la posologie initiale de 0,1 mg par 24 heures, augmente la volémie mais peut induire une hypertension artérielle de décubitus.

Causes neurologiques de l'hypotension orthostatique

L'hypotension orthostatique peut être un phénomène conjoncturel dans l'interprétation duquel il faut tenir compte de la prise d'aliments, de la température ambiante, d'un déconditionnement postural (allitement prolongé), de la prise de médicaments tels que sympatholytiques, diurétiques, neuroleptiques, IMAO, L-dopa...

Les causes neurologiques de l'hypotension orthostatique sont diverses :

- *les polyneuropathies* : des troubles dysautonomiques, et notamment une hypotension orthostatique, sont observés dans les polyneuropathies extensives telles que dans le syndrome de Guillain-Barré, les polyneuropathies du diabète, de l'amylose, des syndromes neurologiques paranéoplasiques ;
- *la défaillance autonome pure* (hypotension orthostatique idiopathique) est une maladie neurodégénérative sporadique caractérisée par l'existence de troubles dysautonomiques, avec au premier plan l'hypotension orthostatique, en l'absence de signes d'atteinte du système nerveux central. Il s'agit d'une α -synucléinopathie dans laquelle les dépôts d' α -synucléine (corps de Lewy) sont trouvés principalement dans les nerfs périphériques et dans les ganglions du système autonome. Des manifestations centrales peuvent apparaître ultérieurement, traduisant une conversion vers une maladie de Parkinson ou une atrophie multisystématisée ;
- *la dégénérescence multisystématisée* est une maladie neurodégénérative rare, habituellement sporadique, débutant chez l'adulte. Elle appartient à la famille des α -synucléopathies : le marqueur histologique est la présence d'inclusions d' α -synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes. Les lésions intéressent les structures centrales du système nerveux autonome, de l'hypothalamus au noyau d'Onuf et, à des degrés divers, le striatum, le cervelet, les noyaux du pont. Les troubles dysautonomiques sont précoces et sévères, notamment l'hypotension

orthostatique et les troubles génito-sphinctériens. Des troubles respiratoires sont évocateurs : stridor, apnées du sommeil. Les troubles dysautonomiques sont associés à des troubles moteurs dont la formule est variable. Selon la prédominance des lésions, on distingue deux formes : *une forme P* (P [Parkinson]), correspondant anatomiquement à une atrophie striato-nigrique, dans laquelle un syndrome parkinsonien est au premier plan (voir [chapitre 18](#)), et *une forme C* (C [cervelet]) dominée par une ataxie cérébelleuse, correspondant anatomiquement à une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse (voir [chapitre 3](#)). La survie est de l'ordre de 7 à 9 ans, avec une évolution plus lente dans la forme cérébelleuse ;

- *la neuropathie autonome auto-immune* est une ganglionopathie causée par des anticorps dirigés contre les récepteurs ganglionnaires de l'acétylcholine ($\alpha 3$ -AChR) provoquant un déficit de la transmission cholinergique au niveau des ganglions autonomes du système nerveux périphérique. Le déficit autonome survient habituellement de façon subaiguë, parfois au décours d'un épisode d'allure virale, mais le début peut être progressif, pouvant évoquer un processus neurodégénératif. Le syndrome est habituellement pandysautonomique, intéressant les contingents sympathique (adrénergique) et parasympathique (cholinergique), associant à l'hypotension orthostatique de l'anhydrose, de la sécheresse de la bouche, des troubles de la réponse pupillaire à la lumière et à l'accommodation, des troubles gastro-intestinaux. Cependant, l'atteinte est parfois limitée à un contingent, sous la forme notamment d'une dysautonomie cholinergique. Ce syndrome peut être idiopathique ou paranéoplasique. Outre le traitement symptomatique, une amélioration peut être obtenue par un traitement comportant immunosuppresseurs et/ou plasmaphérèses.

Syndromes hypothalamiques

L'hypothalamus, en raison du contrôle qu'il exerce sur toute une série de fonctions, joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie ([figure 7.4](#)). Il intervient dans la fonction endocrinienne, la régulation de la température corporelle, la soif, la faim et les comportements liés à ces besoins. Les informations parvenant à l'hypothalamus, à partir desquelles sont élaborées des réponses adaptées, sont de nature très diverse : osmolalité plasmatique, glycémie, température du sang perfusant l'extrémité céphalique, taux des hormones circulantes, afférences provenant d'autres régions du système nerveux notamment du système limbique.

Rôle endocrinien

- L'antéhypophyse est sous la dépendance de peptides élaborés par les neurones des noyaux du tuber : facteur de libération de l'hormone corticotrope (CRF), thyrotrope (TRH), somatotrope (GHRH), des gonadotrophines (LHRH). L'hypopituitarisme résultant de l'absence de ces facteurs est d'un degré moindre que celui résultant de l'hypophysectomie, ce qui montre que, privée de son contrôle hypothalamique, l'hypophyse reste capable d'un fonctionnement autonome.

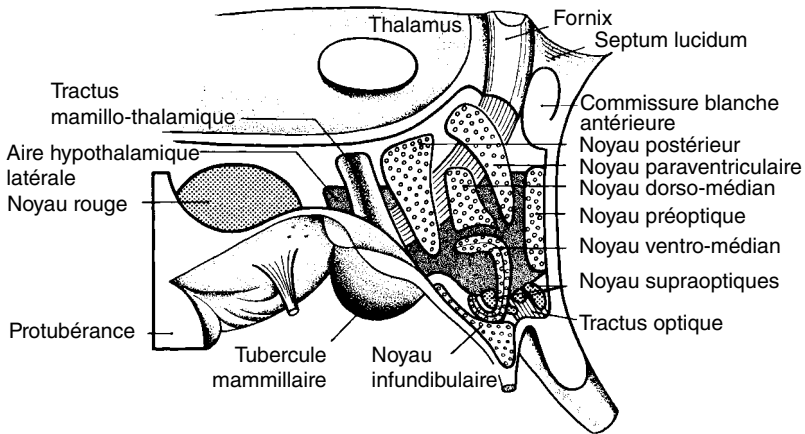


Figure 7.4. Les principaux noyaux hypothalamiques.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- L'hypothalamus exerce de façon tonique une action inhibitrice sur la sécrétion des facteurs de libération des gonadotrophines. Au cours de la maturation cérébrale, cette action inhibitrice diminue pour finalement tomber au-dessous d'un seuil à partir duquel la puberté apparaît. Une diminution prématurée de cette activité inhibitrice conduit au tableau de la puberté précoce. Lorsque la puberté précoce est en rapport avec une lésion, ce qui est plus souvent le cas chez les garçons que chez les filles, celle-ci siège dans la majorité des cas au niveau de l'hypothalamus postérieur.
- Il existe un facteur d'inhibition de la prolactine (PIF) qui est la dopamine. Les remaniements hormonaux de la grossesse et de l'accouchement, en levant cette inhibition, permettent l'installation de la lactation. Par la suite, le maintien de la lactation est assuré par la stimulation du mamelon assurant, par un mécanisme réflexe, une dépression durable de la sécrétion du facteur d'inhibition de la prolactine. C'est probablement à ce mécanisme de dépression d'une activité normalement inhibitrice qu'il faut rattacher les galactorrhées non puerpérales ; la diminution de la sécrétion du facteur d'inhibition de la prolactine peut être le fait d'une lésion hypothalamique, d'une action pharmacologique (neuroleptiques), d'une inhibition d'origine nerveuse entretenue par des lésions douloureuses de la paroi thoracique. Il existe aussi un facteur d'inhibition de l'hormone mélanotrope (MIF) et de l'hormone somatotrope (somatostatine).
- Le système hypothalamo-posthypophysaire implique deux hormones : l'ocytocine qui favorise les contractions utérines lors de l'accouchement et qui joue un rôle dans le comportement maternel, et la vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH). En pathologie, seules les conséquences des perturbations de la sécrétion de l'ADH ont été nettement individualisées.

L'hormone antidiurétique est élaborée par les neurones des noyaux supraoptiques, plus accessoirement des noyaux paraventriculaires. Les granules de neurosécrétat

migrent le long des axones qui se terminent au niveau des capillaires de la posthypophyse. La mise en circulation de l'ADH se fait sous l'action des influx nerveux parcourant les neurones supraoptiques, réalisant le type même d'une intégration neuroendocrinienne.

Les neurones supra-optico-hypophysaires sont soumis à des influences facilitatrices et inhibitrices. Les principales influences facilitatrices proviennent d'osmorécepteurs localisés dans les noyaux supraoptiques ; ce mécanisme est très sensible puisqu'une élévation de 1 à 2 % de l'osmolarité entraîne une antidiurèse. D'autres facteurs, tels que les émotions ou l'injection de nicotine, agissent dans le même sens. Les influences inhibitrices proviennent notamment de volorécepteurs, principalement localisés dans l'oreille gauche, qui dépriment la sécrétion d'ADH ; la voie afférente est représentée essentiellement par le pneumogastrique ; une diminution de la volémie, en levant cette inhibition, entraîne une antidiurèse.

Le *diabète insipide* est un syndrome polyuropolydipsique résultant d'un déficit de la sécrétion ou de la mise en circulation de l'ADH. Il doit être distingué formellement des syndromes polyuropolydipsiques dans lesquels le fait primitif est une soif excessive. Une polydipsie primaire peut cependant entraîner secondairement une inhibition profonde et durable de la sécrétion de l'ADH, réalisant un véritable diabète insipide induit. Un diabète insipide peut être déterminé par des lésions de nature très diverse siégeant en un point quelconque du système supra-optico-posthypophysaire.

Le *syndrome de Schwartz-Bartter* résulte d'une sécrétion inappropriée, excessive d'ADH. Sur le plan biologique, le fait majeur est une hypo-osmolarité plasmatique avec hyponatrémie, contrastant avec la persistance d'une natriurèse importante. Cliniquement, il peut se manifester par des troubles psychiques, des troubles de la vigilance, des crises d'épilepsie. Ce syndrome a été initialement observé chez des malades atteints de cancers bronchiques. L'hypothèse généralement admise dans de tels cas est que la tumeur elle-même sécrète l'ADH. Mais une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique peut être observée au cours d'affections très diverses du système nerveux : traumatismes crâniens, encéphalites, voire affections du système nerveux périphérique. Lorsqu'il s'agit d'une lésion intéressant le système hypothalamo-posthypophysaire, il est possible que le syndrome résulte d'une mise en circulation excessive d'ADH du fait des lésions des axones supra-optico-hypophysaires qui ne pourraient plus assurer un stockage normal de l'hormone. Lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire est indemne, il est probable que les lésions portent sur des structures exerçant normalement une action inhibitrice sur l'ADH.

Régulation thermique

Elle dépend de l'aire hypothalamique antérieure préoptique qui contient des neurones sensibles au chaud et des neurones sensibles au froid s'inhibant mutuellement autour d'un point d'équilibre (*set point*) situé à environ 37 °C. Les neurones sensibles au chaud intègrent les informations concernant la température centrale et celles qui proviennent des thermorécepteurs périphériques. Une augmentation

du niveau d'activité de ces neurones oriente les réponses dans le sens d'une déperdition de chaleur par vasodilatation cutanée et sudation. Par ailleurs, les neurones sensibles au chaud, toniquement actifs, ont une action inhibitrice sur les structures impliquées dans la réponse au froid (noyau hypothalamique dorso-médian, substance grise périaqueducale, noyau du raphé bulbaire). Une diminution du niveau d'activité de ces neurones lève cette inhibition et permet la conservation (vasoconstriction cutanée) et la production (frissons) de chaleur.

Les lésions brutales de l'hypothalamus, d'origine traumatique ou vasculaire, donnent souvent lieu à une grande hyperthermie. L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, dont les lésions intéressent l'hypothalamus et la région périaqueducale, peut être responsable d'une hypothermie. Des faits du même ordre peuvent être observés dans la sclérose en plaques.

L'hypothermie paroxystique avec hyperhydrose (syndrome de Shapiro) est caractérisée par une baisse rapide de la température centrale au-dessous de 35 °C, pouvant durer plusieurs heures, avec somnolence. Ce syndrome peut survenir de façon isolée ou en relation avec des anomalies diverses telle qu'une agénésie du corps calleux.

Soif

Elle dépend d'un contrôle hypothalamique mis en jeu par des osmorécepteurs, des volorécepteurs, ainsi que par l'angiotensine. En pathologie, il existe des observations d'*adipsie* en rapport avec des lésions hypothalamiques. L'*adipsie*, qui en elle-même est un trouble fonctionnel remarquablement latent, peut être reconnue à l'occasion d'un état d'hypernatrémie : l'absence de soif joue un rôle important dans la genèse des hypernatrémies neurogènes.

À l'inverse, des lésions hypothalamiques peuvent déterminer une polydipsie primaire. Ces faits suggèrent l'existence de structures hypothalamiques inhibant la soif, dont la lésion entraînerait la polydipsie. En fait, les observations de polydipsie primaire organique sont très rares ; la plupart des polydipsies primaires sont psychogènes, correspondant à la potomanie. En l'absence de lésion organique, il pourrait exister dans ces cas une perturbation fonctionnelle du contrôle hypothalamique de la soif ; on sait en effet que ce contrôle est soumis à des influences multiples, les unes facilitatrices, les autres inhibitrices, provenant d'autres régions du système nerveux, en particulier du système limbique.

Faim

En expérimentation animale, la stimulation de l'hypothalamus latéral provoque la prise de nourriture, et sa destruction, une aphagie. En revanche, le noyau ventro-médian intervient dans la satiété : sa stimulation limite la prise de nourriture, sa destruction provoque une hyperphagie et une obésité. En pathologie humaine, les troubles de l'appétit ont exceptionnellement pour cause une lésion hypothalamique. Cependant, il est possible qu'une hyperphagie joue un rôle dans l'obésité du syndrome adiposo-génital. Par ailleurs, il existe des observations d'anorexie extrême et de cachexie symptomatiques d'une lésion hypothalamique. Dans

l'anorexie mentale, où tout substratum lésionnel fait défaut, une perturbation fonctionnelle hypothalamique est suggérée par la constance et la précocité de l'aménorrhée.

Respiration

L'innervation des muscles respiratoires n'est pas sous la dépendance du système nerveux autonome. Ces muscles partagent l'innervation générale des muscles squelettiques assurée par les motoneurones de la corne antérieure et peuvent être soumis à un contrôle volontaire. Une atteinte du système nerveux périphérique, de la transmission neuromusculaire (myasthénie), ou une maladie musculaire primitive peuvent réduire la ventilation pulmonaire.

Cependant, la respiration est une activité essentiellement réflexe, intégrée au niveau du bulbe. On décrit dans la formation réticulée du bulbe un centre inspiratoire et un centre expiratoire, ce dernier étant accessoire dans la mesure où l'expiration est habituellement un phénomène passif. Le caractère rythmique de l'activité du centre inspiratoire est expliqué par un feedback inhibiteur provenant d'un centre pneumotaxique protubérantiel, activé lui-même par des collatérales récurrentes du centre inspiratoire, et d'afférences pneumogastriques inhibitrices, mises en jeu par des récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement. À l'état physiologique, l'activité du centre inspiratoire bulbaire est influencée par les centres supérieurs (contrôle volontaire, rôle des émotions) ; mais la régulation fondamentale est d'ordre biochimique : élévation de la PaCO_2 , de la concentration des ions H^+ , ou baisse de la PaO_2 . Cette régulation chimique fait intervenir une sensibilité directe du centre respiratoire à la PaCO_2 et, plus accessoirement, les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens et aortiques.

Les atteintes organiques ou fonctionnelles (encéphalopathies métaboliques ou toxiques) intéressant ou retentissant sur le tronc cérébral peuvent être à l'origine de troubles du rythme respiratoire pouvant réaliser un rythme de Cheyne-Stokes, une hyperventilation neurogène ou une ataxie respiratoire.

Des dissociations automatico-volontaires de la commande respiratoire peuvent être observées : la conservation du contrôle automatique bulbaire peut contraster avec l'impossibilité de modifier volontairement le rythme ou l'amplitude respiratoire. Ce trouble traduit l'interruption bilatérale des voies par lesquelles s'exerce le contrôle cortical. Inversement, la conservation de la commande volontaire peut aller de pair avec une défaillance du contrôle automatique par lésion ou dépression des centres respiratoires bulbaires (*syndrome d'Ondine*).

Bibliographie

- Cheshire WP Jr. Syncope. Continuum (Minneapolis) 2017 ; 23(2) : 335–58.
 Coon EA. Autonomic dysfunction in the synucleinopathies. Semin Neurol 2020 ; 40(5) : 492–501.
 Coon EA, Singer W, Low PA. Pure Autonomic Failure. Mayo Clin Proc 2019 ; 94(10) : 2087–98.

- Gopal M, Ambika S, Padmalakshmi K. Tonic Pupil Following COVID-19. *J Neuroophthalmol* 2021 ; 41(4) : e764–6.
- Jellinger KA. Multiple System Atrophy : An Oligodendroglioneural Synucleinopathy1. *J Alzheimers Dis* 2018 ; 62(3) : 1141–79.
- Jiang F, Tang Z, Zhong D, Li G. Shapiro Syndrome : Recurrent Hyperhidrosis and Hypothermia with Corpus Callosum Agenesis. *Neurology* 2022 ; 98(11) : 460–1.
- Moritz ML. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Pediatr Clin North Am* 2019 ; 66(1) : 209–26.
- Nakane S. Autoimmune autonomic ganglionopathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2019 ; 59(12) : 783–90.
- Rana AM, Sankari A. Central Sleep Apnea. 2022. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022 Jan.
- Sarao MS, Elnahry AG, Sharma S. Adie Syndrome. 2022 Jul 11. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023 Jan.
- Schellino R, Boido M, Vercelli A. The Dual Nature of Onuf's Nucleus : Neuroanatomical Features and Peculiarities, in Health and Disease. *Front Neuroanat* 2020 ; 14 : 572013.
- Wieling W, Kaufmann H, Claydon VE, et al. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(8) : 735–46.
- Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2016 ; 375(6) : 556–65.

8 Coma et confusion mentale aiguë

Il existe entre le coma et la confusion mentale aiguë des différences de degré plus que de nature. Ces deux états sont caractérisés par des troubles de la vigilance et de la conscience qui sont abolies dans le coma et altérées dans la confusion mentale. Les relations entre ces deux états sont illustrées par le fait que la confusion mentale est souvent une étape vers le coma, et que, au décours d'un coma, le retour à une conscience claire est souvent précédé d'une phase confusionnelle. Par ailleurs, coma et confusion mentale partagent les mêmes causes.

La vigilance correspond à un état d'activation des hémisphères cérébraux maintenu par la formation réticulaire activatrice ascendante (FRAA). La FRAA est un réseau neuronal occupant au sein du tegmentum ponto-mésencéphalique l'espace laissé libre par les voies transitant dans le tronc cérébral. La FRAA est elle-même activée par des collatérales des voies sensitivo-sensorielles. Ses projections se font sur le thalamus médian, les noyaux de la base et le cortex cérébral. L'abolition au moins momentanée de la vigilance définit le coma.

La conscience, dont la vigilance et l'attention sont des préalables, est définie par son contenu qui comprend l'ensemble des activités cognitives permettant d'attribuer une signification et de répondre de façon appropriée aux stimulations sensitives et sensorielles, notamment aux plus complexes d'entre elles, les stimulations verbales. La confusion mentale aiguë résulte d'une altération du niveau de la conscience.

État confusionnel et coma peuvent être la conséquence :

- d'un dysfonctionnement cérébral diffus résultant d'une encéphalite ou d'une encéphalopathie toxique ou métabolique ;
- de lésions cérébrales lorsqu'elles intéressent la FRAA, directement ou par un effet de masse comprimant la partie haute du tronc cérébral.

Coma

Le coma implique une abolition de la conscience et de l'éveil comportemental, non réversible sous l'influence de stimulations. En pratique, on étudie avec le coma des troubles de la vigilance de moindre sévérité : l'obnubilation, où il est encore possible d'obtenir des réponses verbales rares et imprécises, et la stupeur, où les réponses verbales font défaut mais où le patient peut encore exécuter quelques consignes verbales élémentaires.

Un maximum d'informations doit être obtenu de l'entourage du malade concernant le mode d'installation, les antécédents, les traitements suivis pouvant orienter vers une cause vasculaire (début brutal), traumatique, toxique ou médicamenteuse.

L'examen général doit rechercher un syndrome méningé, un syndrome infectieux, les signes d'un traumatisme, d'une affection viscérale ou endocrinienne pouvant être à l'origine du coma.

Examen neurologique du malade comateux

En raison de l'absence de coopération du patient, l'examen doit recourir à une technique particulière pour rechercher des signes de localisation et apprécier la profondeur du coma.

Motricité

L'examen de la motricité repose sur les réponses aux stimulations douloureuses : pression du lit unguéal, du nerf sus-orbitaire, manœuvre de Pierre Marie et Foix :

- *au niveau de la face*, on peut observer une réaction d'éveil (ouverture des yeux), une réaction mimique (grimace), un grognement. Lors de la mimique, on peut noter une paralysie faciale centrale ou périphérique. Ces formes de réactivité sont intégrées à un niveau sous-cortical. En revanche, une réaction d'orientation dirigeant le regard vers l'examineur implique un certain éveil cortical ;

- *au niveau des membres*, la réactivité motrice peut être absente, appropriée ou inappropriée. Les réponses motrices appropriées peuvent être élémentaires, consistant en un simple retrait, ou plus élaborées, dirigées vers une stimulation douloureuse appliquée à distance : ces dernières nécessitent la participation de la voie corticospinale pyramidale et un certain degré d'intégration corticale. Les réponses inappropriées sont stéréotypées, sans finalité apparente, avec deux formules principales : les *réponses de type décortication*, en flexion-adduction au membre supérieur, extension au membre inférieur, qui indiquent une souffrance hémisphérique étendue, et les *réponses de type décérébration*, en extension-adduction et pronation (enroulement) au membre supérieur, extension au membre inférieur, qui traduisent une souffrance de la partie haute du tronc cérébral. Il faut noter le caractère erroné de l'équivalence parfois admise entre décérébration et engagement. Il est vrai qu'une réponse en décérébration est très souvent le témoin d'un engagement trans-tentorial, mais elle peut aussi résulter d'une lésion primitive du tronc cérébral ou d'une encéphalopathie métabolique ou toxique.

Yeux

Paupières

Au cours du coma, les paupières sont fermées du fait du relâchement du tonus du releveur de la paupière supérieure et d'un certain degré de contraction tonique de l'orbiculaire. Une occlusion imparfaite peut être le témoin d'une lésion du nerf facial.

Divers types de clignements peuvent être observés. Un clignement spontané traduit une activité fonctionnelle résiduelle de la réticulée du tronc cérébral. La conservation du clignement à la menace implique une certaine activité corticale. Certains clignements réflexes permettent d'explorer la voie efférente (VII), la protubérance où ils sont intégrés et la voie afférente : réflexe cochléo-palpébral

(voie afférente : VIII) ; réflexe naso-palpébral (voie afférente : V) ; réflexe cornéen (voie afférente : V). La réponse complète du réflexe cornéen comporte en plus du clignement une élévation syncinétique du globe oculaire mettant en jeu aussi le III et les connexions entre noyaux du V et du III.

Pupilles

La valeur sémiologique des modifications pupillaires au cours du coma contre-indique l'utilisation d'un mydriatique pour l'examen du fond d'œil. Les modifications pupillaires observées peuvent être systématisées de la façon suivante :

- une lésion du III détermine une mydriase aréactive homolatérale ;
- une souffrance des formations sympathiques au niveau de l'hypothalamus tend à provoquer un myosis avec conservation du réflexe photomoteur qui est intégré au niveau mésencéphalique ;
- les lésions du tegmentum mésencéphalique abolissent le réflexe photomoteur ; les pupilles peuvent être de taille intermédiaire ou en mydriase modérée ; leur calibre est déterminé par l'atteinte conjuguée des voies sympathiques et parasympathiques ;
- les lésions étendues du tegmentum protubérantiel déterminent un myosis serré, punctiforme, par atteinte des formations sympathiques descendantes, mais aussi de voies ascendantes inhibant normalement le noyau d'Edinger-Westphal : le réflexe cilio-spinal (mydriase provoquée par une stimulation douloureuse appliquée au niveau du cou) permet d'explorer l'état fonctionnel de cette voie ascendante ;
- au cours des comas métaboliques ou toxiques, les pupilles sont en règle générale petites, égales, réactives. Le contraste entre la conservation des réflexes photomoteurs et l'existence de signes de souffrance du tronc cérébral tels que des réponses en décérébration constituent un bon signe en faveur de la nature non lésionnelle d'un coma. Toutefois, les pupilles peuvent être dilatées et fixes dans certaines intoxications (anticholinergiques, imipraminiques, organophosphorés) et dans l'anoxie cérébrale sévère.

Motilité oculaire extrinsèque

Elle peut être appréciée sur la position et les mouvements spontanés des yeux, et sur la motilité oculaire réflexe.

- *Position des globes oculaires* — Une perte du parallélisme dans le plan horizontal indique une paralysie du III ou du VI selon que l'œil est dévié en dehors ou en dedans. Dans le plan vertical, une perte de parallélisme réalise une déviation oblique (*Skew deviation*) qui peut être observée dans des lésions siégeant à des niveaux variables du tronc cérébral.
- *Déviation conjuguée des yeux* — Du côté opposé à une hémiplégie, elle indique une lésion homolatérale à la déviation, hémisphérique ou en tout cas siégeant au-dessus de la protubérance. Une déviation conjuguée du côté de l'hémiplégie traduit une lésion protubérantielle controlatérale à la déviation, encore qu'une hémorragie thalamique puisse aussi provoquer une déviation conjuguée du côté opposé à la lésion. Une hémorragie thalamique peut aussi donner lieu à une déviation des yeux en bas et en dedans.

- *Mouvements spontanés des yeux* — Les mouvements d'errance portant alternativement les yeux d'un côté puis de l'autre de façon conjuguée traduisent l'intégrité de la protubérance, du VI, de la bandelette longitudinale postérieure et du III. En outre, leur existence signe l'organicité d'un trouble de la vigilance. Le bobbing oculaire, fait de la succession d'un déplacement rapide des yeux vers le bas, suivi après une pause d'une réascension plus lente, est presque toujours l'indice d'une lésion protubérantielle étendue ou d'une compression de la protubérance par une hémorragie cérébelleuse. De façon exceptionnelle, il peut être observé dans une encéphalopathie métabolique. Les opsoclonies sont des mouvements oculaires rapides, conjugués, se produisant successivement dans toutes les directions de façon anarchique. Elles traduisent le plus souvent des lésions du tronc cérébral ou du cervelet.

- *Mouvements oculaires réflexes* — Chez les malades comateux, l'étude de l'oculomotricité repose essentiellement sur ces mouvements : *les réflexes oculo-céphaliques* sont recherchés en imposant à la tête du malade des mouvements passifs de rotation, de flexion et d'extension. Les afférences proviennent des muscles du cou et de l'appareil vestibulaire. Chez les malades comateux, ces mouvements réflexes sont souvent libérés, donnant lieu au phénomène des « yeux de poupée ». *Les réflexes oculo-vestibulaires* sont obtenus par irrigation calorique du conduit auditif externe après s'être assuré de sa perméabilité et de l'intégrité de la membrane tympanique. Pour tester la latéralité, on irrigue le conduit avec de l'eau froide, la tête étant fléchie à 30° au-dessus de l'horizontale. Normalement, on obtient un nystagmus dont la secousse rapide bat vers le côté opposé : la dépression du tronc cérébral existant chez le malade comateux abolit la secousse rapide du nystagmus ; seule persiste la déviation lente, conjuguée, vers le côté stimulé.

La possibilité d'obtenir une déviation conjuguée complète, symétrique, signe l'intégrité des noyaux et des nerfs oculomoteurs, des connexions entre ces noyaux, et des projections d'origine vestibulaire. On peut, dans ce cas, éliminer en pratique un coma en relation avec une atteinte lésionnelle primitive du tronc cérébral. En revanche, des réponses asymétriques ou dysconjuguées, évoquant en particulier une ophtalmoplégie internucléaire, sont en faveur d'un coma lésionnel, encore que ce type de réponse puisse parfois être observé dans des comas toxiques ou métaboliques. Notons qu'une déviation forcée des yeux vers le bas provoquée par la stimulation calorique est fréquente dans les comas par intoxication médicamenteuse.

Respiration

La souffrance lésionnelle ou métabolique des structures centrales qui contrôlent la respiration est souvent à l'origine chez le malade comateux de perturbations respiratoires. L'analyse de ces faits doit être particulièrement critique car les modifications de la respiration peuvent aussi avoir la signification d'une réaction physiologique adaptée à un stimulus (acidose, hypoxie) directement lié à la cause métabolique du coma :

- la respiration périodique de Cheynes-Stokes traduit une souffrance diencephalique ou mésentéphalique supérieure ;

- l'hyperventilation neurogène centrale est observée dans les atteintes du tegmentum mésencéphalique inférieur et protubérantiell supérieur. La mesure du pH et des gaz du sang permet de la distinguer de l'hyperventilation compensatrice d'une acidose métabolique et de l'hyperventilation déclenchée par une hypoxie (embolie pulmonaire, bronchopneumopathie aiguë) ;
- la respiration apnéustique, caractérisée par des pauses en inspiration, souvent aussi en expiration (Kussmaul), indique une atteinte protubérantielle inférieure ;
- la respiration ataxique, irrégulière, anarchique, entrecoupée de pauses, survenant parfois en salves, traduit une souffrance bulbaire et doit faire redouter l'imminence de l'arrêt respiratoire.

Dans les encéphalopathies toxiques, notamment barbituriques, l'arrêt respiratoire peut survenir rapidement sans avoir été annoncé par d'autres signes d'atteinte sévère du tronc cérébral. Il est donc essentiel d'être toujours en mesure de mettre en route une ventilation assistée chez ces malades.

Électroencéphalogramme

Des anomalies diffuses de l'électroencéphalogramme sont constantes au cours du coma sous la forme d'une perturbation puis d'une disparition de la réactivité, d'un ralentissement du rythme alpha, qui est finalement remplacé par des rythmes delta. L'association aux perturbations diffuses d'anomalies focalisées oriente vers un coma lésionnel.

La constatation d'une activité EEG (électroencéphalogramme) de type épileptique chez un malade comateux peut être l'expression de l'encéphalopathie responsable du coma sans avoir la signification d'un état de mal épileptique avec les conséquences thérapeutiques que cela pourrait comporter.

La plupart des auteurs accordent une importance plus grande aux critères cliniques qu'aux critères électroencéphalographiques pour apprécier la profondeur et suivre l'évolution d'un coma. Cependant, il est classique de définir du point de vue EEG quatre stades du coma :

- stade I : alpha ralenti, diminué d'amplitude, surchargé de thêta et de bouffées de delta monomorphe ; réactivité souvent plus marquée que normalement ;
- stade II : disparition de l'alpha remplacé par du delta, persistance d'une certaine réactivité aux stimulations fortes ;
- stade III : le tracé est envahi par du delta ; il n'y a plus aucune réactivité ;
- stade IV : silence EEG complet. Il faut savoir que si un tracé plat est une condition nécessaire au diagnostic de mort cérébrale, ce n'est pas une condition suffisante car il n'exclut pas la possibilité d'une récupération dans certaines conditions étiologiques (intoxication, hypothermie profonde).

Diagnostic différentiel

Certains états ressemblant au coma doivent en être distingués.

- *État de non-réponse psychogène* — Les conditions de survenue, l'absence de tout signe objectif et d'anomalies EEG sont en faveur de ce diagnostic, qui doit être

porté avec la plus grande prudence. Il n'exclut pas une surveillance attentive car un coma simulé peut devenir secondairement un coma véritable chez un malade ayant absorbé des sédatifs.

- *Locked-in syndrome*, ou syndrome de désafférentation motrice — Il doit être distingué fondamentalement du coma. Sa cause habituelle est une thrombose du tronc basilaire entraînant un infarctus protubérantiel bilatéral. Ces malades présentent, du fait de lésions des faisceaux pyramidaux et géniculés, une quadriplégie, une diplégie faciale, une paralysie labio-glossopharyngo-laryngée. Il s'y ajoute habituellement une paralysie de la latéralité par atteinte des voies supranucléaires d'origine corticale et de la réticulée pontine paramédiane. Incapables de parler ni de mobiliser les membres ou le visage, ces malades sont souvent admis avec le diagnostic de coma, voire de coma profond si les stimulations douloureuses provoquent des réponses en décérébration. En fait, un examen attentif montre que ces malades sont vigilants et conscients. Pour s'en apercevoir, il faut penser à explorer les seuls mouvements volontaires qui leur restent : ouverture des yeux, assurée par le releveur de la paupière supérieure, et mouvements verticaux des yeux. On peut ainsi établir un code et converser avec ces malades. La préservation de la conscience dans de tels cas s'explique par l'intégrité des hémisphères cérébraux et de la partie rostrale mésodiencephalique de la formation réticulée activatrice ascendante qui assure l'éveil cortical.

- *Mutisme akinétique* — Il s'agit de sujets qui ne parlent pas et ne bougent pas sans que cela soit expliqué par une atteinte des voies motrices comme c'est le cas dans le *locked-in syndrome*. L'akinésie de ces malades se manifeste par l'absence de mouvements spontanés et de mouvements sur ordre. Cette absence de parole et de motilité au niveau des membres contraste avec la présence de signes d'éveil : ces sujets ouvrent les yeux spontanément ou après stimulation ; ils présentent des mouvements conjugués des yeux et semblent parfois suivre un stimulus visuel ; ils présentent généralement un clignement à la menace. Malgré cet aspect d'éveil, il est impossible de mettre en évidence chez ces malades les signes d'une activité consciente. Même en passant par la motilité oculaire qui est conservée, il est impossible d'établir un code. Le mutisme akinétique a été décrit en relation avec des lésions diverses. Les cas les plus démonstratifs sont observés dans deux conditions : les lésions frontales bilatérales, en particulier dans les infarctus bilatéraux de l'artère cérébrale antérieure intéressant les deux cingulums, et les lésions donnant lieu à une hydrocéphalie aiguë dans lesquelles le retentissement sur l'activité des lobes frontaux est le facteur déterminant.

Profondeur du coma

L'échelle du coma de Glasgow est la plus utilisée. Elle repose sur trois types de réponse, en considérant dans chaque cas la meilleure réponse. Son intérêt tient à la simplicité de son application avec de bonnes corrélations dans la cotation obtenue par des observateurs différents ([tableau 8.1](#)).

Tableau 8.1. Échelle de coma de Glasgow.

Ouverture des yeux	Spontanée		4
	Sur ordre		3
	Stimulation douloureuse		2
	Absente		1
Réponse motrice	Sur ordre		6
	À la douleur	Orientée	5
		Retrait	4
		Flexion	3
		Extension	2
		Absente	1
Réponse verbale	Appropriée		5
	Confuse		4
	Incohérente		3
	Incompréhensible		2
	Absente		1

REM : Rapid Eyes Movements.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Évolution

Le terme évolutif d'un coma est variable : récupération totale qui peut être rapide (commotion cérébrale légère) ou lente (intoxication barbiturique grave) ; persistance de séquelles neurologiques, qui est surtout le fait des comas lésionnels ; évolution fatale résultant d'une complication ou d'une souffrance bulbaire conduisant au collapsus cardiovasculaire. Deux aspects évolutifs doivent être précisés : la mort cérébrale et l'état végétatif.

- **La mort cérébrale** résulte d'un arrêt prolongé de la perfusion du cerveau. Elle est incompatible avec la survie somatique en l'absence d'une réanimation intensive avec ventilation assistée. L'aspect du cerveau de ces malades est variable selon le temps qui s'est écoulé entre l'arrêt de la perfusion cérébrale et l'arrêt cardiaque qui définit la « mort somatique ». Lorsque l'arrêt cardiaque survient rapidement, le caractère extensif des lésions peut n'apparaître qu'à l'examen microscopique. En revanche, lorsque la survie somatique a été suffisamment longue grâce à la réanimation, l'aspect est celui d'un cerveau autolysé liquéfié. En raison du caractère illusoire et nécessairement limité de la survie somatique de ces patients, on conçoit la nécessité de parvenir aussi rapidement que possible au diagnostic de mort cérébrale pour ne pas prolonger inutilement la réanimation. En particulier lorsqu'un prélèvement d'organe est envisagé, il est indispensable que celui-ci soit

pratiqué avant que la défaillance cardio-circulatoire terminale n'ait entraîné des lésions viscérales irréversibles. Le diagnostic de mort cérébrale :

- peut être envisagé chez un patient comateux, ne répondant à aucune stimulation notamment douloureuse, lorsque tous les réflexes intégrés dans le tronc cérébral sont abolis : photomoteur, cornéen, oculo-céphalique, oculovestibulaire, nauséux, toux. Le test d'apnée qui nécessite une déconnexion du ventilateur doit respecter des conditions rigoureuses ;
 - ne peut être affirmé que si cet état ne peut être causé par des troubles accessibles à une correction : hypothermie, défaillance cardio-circulatoire, troubles toxico-métaboliques ;
 - l'arrêt de la circulation cérébrale, objectivée au mieux par l'angioscanner, est un critère de certitude sur le plan médico-légal.
- *L'état végétatif* est un état dans lequel la conscience est abolie, alors qu'il existe des capacités d'éveil. Il est compatible avec la présence d'une respiration spontanée et d'autres activités du tronc cérébral : réflexes cornéens, oculovestibulaires, photomoteurs, cycles veille-sommeil. En revanche, aucune réponse n'est obtenue dans le domaine de la perceptivité, et l'on n'observe pas de réponse appropriée aux stimulations douloureuses. L'état végétatif peut être transitoire, marquant une étape entre le coma et le retour de la conscience. Il peut aussi être persistant, voire permanent, en relation avec des lésions étendues des hémisphères cérébraux respectant la formation réticulée du tronc cérébral. Les lésions prédominent suivant les cas sur la substance blanche sous-corticale (lésions traumatiques), le cortex cérébral et les thalamus (lésions hypoxiques-ischémiques), les territoires de jonction (hypotension sévère). La probabilité d'une récupération de la conscience est très faible (moins de 1 %) après 12 mois lorsque l'état végétatif est d'origine traumatique, après 3 mois lorsqu'il est d'origine non traumatique. L'utilité de maintenir en survie prolongée les malades en état végétatif persistant, parfois pendant des années, peut être discutée, mais il convient de ne pas confondre ce problème avec celui de la mort cérébrale. Il existe une part d'arbitraire dans l'affirmation selon laquelle la conscience est totalement abolie dans l'état végétatif : il est parfois possible d'établir chez eux une ébauche de contact définissant l'*état de conscience minimale*.

Confusion mentale aiguë

La confusion mentale aiguë est l'expression clinique d'une encéphalopathie aiguë dont les causes sont très diverses. L'importance de ce syndrome tient à sa fréquence et à sa gravité potentielle. Un état confusionnel est observé à un moment ou à un autre chez 10 % des malades hospitalisés dans un service de médecine interne et ce chiffre peut atteindre 30 à 60 % des cas pour les patients de plus de 70 ans. Il constitue un facteur de risque indépendant de mortalité. Fait essentiel, la confusion mentale aiguë peut être réversible si elle est reconnue et traitée précocement.

Sémiologie de la confusion mentale aiguë

- **Comportement.** Le comportement de ces malades est variable, mais ils sont habituellement hypoactifs, apathiques, indifférents aux stimulations. Le delirium est un aspect particulier de la confusion mentale dans lequel les malades sont agités, parfois violents, coupés du contact avec l'environnement, en proie à un délire hallucinatoire de type onirique. Le delirium survient souvent dans un contexte de sevrage.
- **Attention.** Les troubles de l'attention sont indispensables au diagnostic de confusion mentale aiguë. Ils peuvent être évidents, évoquant une perturbation de l'éveil avec tendance à la somnolence. Dans les formes légères, il est nécessaire pour objectiver le trouble de l'attention de recourir à des tests simples tels que donner les jours de la semaine ou les mois à l'envers, compter de 3 en 3 à reculons.
- **Mémoire.** Les troubles de la mémoire sont parfois massifs, portant à l'évidence sur la mémoire antérograde et sur la mémoire rétrograde, mais ils sont souvent moins apparents, devant être recherchés par des épreuves telles que la répétition immédiate et différée de trois mots. Il faut distinguer de la confusion mentale les syndromes amnésiques purs de type korsakovien où le trouble de la mémoire est isolé et où font défaut en particulier les troubles de l'attention.
- **Orientation temporospatiale.** Une désorientation temporospatiale est fréquente, mais d'intensité variable. Dans les formes discrètes, le patient peut être orienté pour les lieux et les personnes mais désorienté dans le temps et être notamment incapable de donner approximativement l'heure de la journée. Dans la désorientation interviennent les troubles de l'attention et de la mémoire mais parfois aussi des troubles perceptivo-gnosiques avec des illusions sensorielles et des fausses reconnaissances.
- **Troubles du langage.** Ils sont fréquents, le langage pouvant être décousu, incohérent, émaillé de paraphasies. Il peut être difficilement compréhensible du fait du faible volume de la voix. Il ne faut pas confondre avec une confusion mentale une aphasie fluente aboutissant à la production d'un jargon dont le patient est anosognosique. Des troubles praxiques peuvent aussi exister, apparaissant dans la manipulation des objets, notamment des vêtements avec une apraxie d'habillage.
- **Troubles moteurs.** Des troubles moteurs non focalisés peuvent orienter vers une encéphalopathie métabolique : hypertonie oppositionniste, grasping bilatéral, astérisis, myoclonies.
- **Électroencéphalogramme.** Il montre le plus souvent un ralentissement du tracé, parfois des anomalies plus spécifiques avec présence d'ondes triphasiques. Surtout il permet le diagnostic de la *confusion mentale épileptique* en montrant des décharges épileptiques continues qui peuvent être généralisées ou focalisées sur une région temporale ou frontale. Certains éléments cliniques peuvent orienter le diagnostic tels qu'une grande fluctuation de l'état de conscience, l'association à quelques clonies souvent localisées ou à des activités motrices stéréotypées. Des

antécédents épileptiques sont évocateurs, mais un état confusionnel épileptique peut survenir de novo, parfois chez un sujet âgé : dans de tels cas, on trouve souvent un rôle déclenchant de médicaments psychotropes. L'administration de diazépam ou de clonazépam a souvent un effet spectaculaire sur ces confusions épileptiques.

- **Diagnostic différentiel : la démence.** L'installation rapide des troubles cognitifs est un caractère distinctif important avec la démence dans laquelle le début est progressif et insidieux. Ce fait est le reflet des pathologies en cause : il s'agit le plus souvent de lésions dégénératives progressives dans les démences, d'épisodes « encéphalopathiques » dans la confusion mentale. Toutefois, une démence débutante est un facteur de risque dans la survenue d'un état confusionnel, ce qui peut rendre difficile la distinction entre ces deux états. La fluctuation de l'état de conscience au cours du nyctémère et la désorganisation du cycle veille-sommeil sont d'autres éléments en faveur du diagnostic de confusion mentale.

Causes du coma et de la confusion mentale aiguë

Toutes les agressions cérébrales aiguës peuvent être en cause quelle qu'en soit la nature. En raison de leur multiplicité, ces causes seront envisagées dans les chapitres de l'ouvrage traitant des traumatismes crâniens, de la pathologie vasculaire cérébrale, des encéphalites infectieuses ou auto-immunes. Seules seront envisagées ici les causes métaboliques et toxiques.

Encéphalopathies métaboliques

Elles peuvent être la conséquence d'un désordre biologique élémentaire, tel qu'une hypoglycémie, mais elles résultent souvent de la sommation de désordres biologiques dont aucun à lui ne constitue une explication suffisante. Par ailleurs, il s'agit souvent de patients âgés, hospitalisés et traités pour des affections diverses, souvent polymédicamentés chez lesquels il faut faire la part du facteur iatrogène. Certaines situations sont particulièrement critiques : période postopératoire, séjour en unité de soins intensifs où le patient est privé de tous ses repères habituels, contexte infectieux exposant à un sepsis dont la confusion mentale est un aspect habituel. Certains symptômes sont évocateurs d'une encéphalopathie métabolique : astérisis, myoclonies, hypertonie oppositionniste. Une imagerie cérébrale et un examen du LCR (liquide céphalorachidien) sont souvent nécessaires. L'EEG montre un ralentissement du tracé, parfois des anomalies plus spécifiques (ondes triphasiques) orientant vers une cause particulière. Surtout, il permet le diagnostic des confusions épileptiques (voir [chapitre 11](#)).

- **Anoxie/hypoxie cérébrale.** Alors que le cerveau ne représente que 2 % du poids du corps, sa consommation d'oxygène constitue 15 à 20 % de celle de l'ensemble de l'organisme au repos. L'intensité du métabolisme cérébral dont témoignent ces chiffres explique la vulnérabilité particulière du cerveau à l'anoxie qui, si elle est profonde, entraîne, en l'absence d'une correction rapide, un coma et des lésions

cérébrales avec évolution vers la mort cérébrale ou la survie dans un état végétatif. L'anoxie cérébrale peut résulter :

- d'une défaillance cardio-circulatoire (anoxie ischémique) dont la cause peut être un collapsus ou un arrêt cardiaque qui conduit au coma en quelques secondes et provoque des lésions cérébrales irréversibles s'il se prolonge au-delà de quelques minutes ;
- de l'inactivation de l'hémoglobine par le *monoxyde de carbone* qui a une très grande affinité pour l'hémoglobine avec laquelle il forme la carboxyhémoglobine inapte au transport de l'oxygène vers les tissus. L'intoxication oxycarbonée dans ses formes légères peut se traduire par un état confusionnel dont les circonstances de survenue doivent faire évoquer la cause. Une intoxication plus sévère est responsable d'un coma dont le traitement est l'oxygénation hyperbare.
- *L'encéphalopathie postanoxique* est caractérisée par la survenue au décours d'un épisode anoxique/hypoxique sévère et après un intervalle libre de quelques jours à plusieurs semaines, d'un état confusionnel. L'évolution de cette encéphalopathie, dite aussi postintervallaire, peut se faire vers la régression ou vers un état démentiel : on trouve alors des lésions de démyélinisation de la substance blanche des hémisphères cérébraux (myélinopathie de Grinker).
- *Encéphalopathie hypoglycémique*. Sa cause peut être thérapeutique (insuline, anti-glycémiant oraux) ou un insulinome. Le coma hypoglycémique comporte des sueurs abondantes, un signe de Babinski bilatéral, une hypothermie, parfois des accès de décérébration. En pratique, devant un coma inexpliqué, il faut penser systématiquement à l'hypoglycémie. L'hypoglycémie peut aussi se traduire par des crises d'épilepsie généralisées ou focales, des signes déficitaires en foyer, des épisodes confusionnels avec troubles du comportement.
- *Encéphalopathies hyperglycémiques*. La décompensation du diabète qu'il s'agisse de l'*acidocétose diabétique* ou d'un *état hyperglycémique hyperosmolaire non cétosique* est une cause de troubles de la vigilance. L'état hyperglycémique hyperosmolaire est une manifestation du diabète de type 2. L'hyperosmolarité est le résultat d'une élévation considérable de la glycémie et d'une déshydratation, en l'absence d'acidocétose. Il peut donner lieu à des crises motrices focales à type d'épilepsie partielle continue ou à des mouvements anormaux à type d'hémichorée/hémibalisme. La régression des troubles est obtenue par la correction de l'hyperglycémie, mais une correction trop rapide peut entraîner des troubles de la vigilance liés à la survenue d'un œdème cérébral expliqué par la persistance, après réduction de l'hyperosmolarité plasmatique, d'une hyperosmolarité intracellulaire traduisant l'accumulation de polyols.
- *Encéphalopathie hyponatrémique*. L'hyponatrémie est à l'origine d'encéphalopathies volontiers convulsivantes. Les causes en sont diverses : déperditions hydrosodées (vomissements) compensées par l'administration exclusive d'eau ; traitement diurétique. Le syndrome de Schwartz-Bartter résulte d'une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique avec clairance de l'eau libre négative. La sécrétion peut être ectopique, par des cellules tumorales (notamment cancer bronchique). Mais

ce syndrome peut aussi être observé dans d'autres circonstances pathologiques (traumatismes crâniens, méningites, encéphalites, etc.) impliquant une sécrétion inappropriée à partir du système supraoptico-posthypophysaire.

- *La myélinolyse centro-pontine* a été initialement décrite chez des alcooliques dénutris. Cependant, elle peut aussi survenir dans toute une série d'affections comportant un état confusionnel lié à des troubles métaboliques de nature variée. Une élévation rapide de l'osmolalité plasmatique, en particulier lors de la correction d'une hyponatrémie, expose particulièrement à la survenue de la myélinolyse. Le processus pathologique est caractérisé par la présence dans le pied de la protubérance d'un foyer de démyélinisation symétrique, sans signes inflammatoires, respectant relativement les cylindraxes. Dans les cas typiques, le tableau est celui d'une quadriplégie avec syndrome pseudobulbaire. Isolées ou associées à la lésion du pont, des lésions de myélinolyse extrapontine peuvent se traduire par des foyers de démyélinisation symétriques dans le tegmentum pontique et mésencéphalique, le cervelet, les noyaux gris, la substance blanche hémisphérique et le cortex.

- *Encéphalopathie hypernatrémique.* Une hypernatrémie d'installation progressive peut être assez bien tolérée, son expression se limitant à une altération modérée de la conscience. Lorsqu'elle est d'installation rapide, elle peut entraîner une démyélinisation osmotique semblable à celle déterminée par la correction rapide d'une grande hyponatrémie. L'hypernatrémie neurogène est un syndrome rare résultant de l'association d'une adipsie et d'un trouble de la sécrétion de l'hormone antidiurétique en relation avec des lésions de la région hypothalamique.

- *Encéphalopathie hypercalcémique.* Quelle qu'en soit la cause (adénome parathyroïdien, excès de vitamine D, syndrome paranéoplasique), l'hypercalcémie peut être révélée par une encéphalopathie responsable d'un état confusionnel, d'une hyperexcitabilité neuromusculaire et de crises de tétanie, mais aussi de troubles psychiatriques, de confusion mentale et souvent des crises convulsives.

- *Encéphalopathie urémique.* L'évolution d'une insuffisance rénale peut être marquée par des épisodes confusionnels qui sont la conséquence de troubles hydroélectrolytiques et de l'accumulation de substances toxiques. Deux types de complications sont liés à la dialyse :

- le syndrome de déséquilibre de la dialyse expliqué par la survenue d'un œdème cérébral résultant d'une correction trop rapide d'une hyperosmolarité plasmatique ;
- la démence de la dialyse qui serait expliquée par la présence d'aluminium dans le bain de dialyse.

- *Encéphalopathie hépatique.*

- L'encéphalopathie survenant au cours d'une *hépatite aiguë fulminante* conduit rapidement au coma. Elle est le plus souvent d'évolution mortelle en l'absence de transplantation hépatique. Le coma observé dans ces cas est la conséquence d'un œdème cérébral majeur.

- Les encéphalopathies émaillant l'évolution des *cirrhoses* sont la conséquence de la défaillance de la fonction hépatique et du développement d'anastomoses portocaves conduisant à l'accumulation dans la circulation de

substances toxiques d'origine intestinale normalement arrêtées au niveau du foie. L'*hyperammoniémie* est un témoin de ce mécanisme. Il existe souvent un facteur déclenchant : hémorragie digestive, repas riche en protéine, prise de certains médicaments tels que les barbituriques, la morphine, l'acétazolamide, le diazépam. La création d'une anastomose portocave pour le traitement d'hémorragies digestives résultant de varices œsophagiennes est souvent suivie de signes d'encéphalopathie. Les modifications de la conscience peuvent revêtir l'aspect d'un état confusionnel calme ou agité. À un degré de plus apparaissent des troubles de la vigilance qui restent habituellement d'intensité modérée. La sémiologie neurologique comporte souvent un *flapping tremor*. On peut aussi observer une rigidité extrapyramidale et, plus rarement, des signes pyramidaux qui sont parfois asymétriques, pouvant orienter à tort vers une lésion cérébrale focale. Une hyperventilation entraînant une alcalose respiratoire est fréquente. Des crises d'épilepsie sont possibles, mais rares. L'EEG est perturbé de façon constante, contenant à côté d'anomalies lentes non spécifiques, des perturbations plus évocatrices : rythme delta monomorphe, angulaire, régulier, pointes lentes triphasiques. Certaines encéphalopathies hépatiques chroniques ont une expression motrice prédominante, se traduisant par une sémiologie cérébelleuse et/ou extrapyramidale (rigidité, mouvements choréo-athétosiques). L'IRM (imagerie par résonance magnétique) montre habituellement un hypersignal en T1 au niveau des noyaux de la base, pouvant être en rapport avec une accumulation de manganèse (*dégénérescences hépatolenticulaires acquises*). Les mesures thérapeutiques visant à réduire l'absorption des produits toxiques d'origine intestinale (régime pauvre en protéines, antibiotiques) ont une efficacité variable. La *transplantation hépatique* se complique dans environ 25 % des cas de manifestations neurologiques sous la forme le plus souvent d'un syndrome d'encéphalopathie diffuse et/ou de crises d'épilepsie, dans la pathogénie desquelles peuvent intervenir des troubles métaboliques complexes et la toxicité des immunosuppresseurs. La myélinolyse centro-pontine et le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible en relation avec la neurotoxicité du tacrolimus et de la ciclosporine peuvent aussi être observés.

- *Encéphalopathie hyperammonémique*. Même en l'absence d'insuffisance hépatique, l'ammoniémie doit être mesurée devant un état confusionnel inexpliqué. Une crise hyperammonémique peut être le mode de révélation chez l'adulte d'un déficit en ornithine-transcarbamylase.
- *Encéphalopathie respiratoire*. Elle a pour cause principale la décompensation des bronchopneumopathies chroniques emphysémateuses. Aux effets de l'hypoxie s'ajoutent ceux de l'hypercapnie qui provoque une vasodilatation cérébrale intense pouvant entraîner une hypertension intracrânienne. La polyglobulie qui augmente la viscosité sanguine peut contribuer à aggraver la souffrance cérébrale. L'état confusionnel est souvent associé à des secousses myocloniques ou un *flapping tremor*. Il existe des formes pseudo-tumorales comportant des céphalées, un œdème papillaire, parfois des signes de localisation. L'amélioration de la ventilation alvéolaire est suivie d'une amélioration des troubles de la conscience, parallèlement à l'élévation du taux de saturation de l'hémoglobine et à la diminution de la PaCO₂.

- *Troubles de la régulation thermique.* Dans les grandes *hypothermies*, outre l'exposition au froid, seule en cause dans les hypothermies purement accidentelles, d'autres facteurs tels que l'alcool, certains médicaments (barbituriques, neuroleptiques) ou une hypothyroïdie (coma myxœdémateux) peuvent jouer un rôle important dans la mesure où ils inhibent les centres thermorégulateurs. La thermorégulation plus précaire des sujets âgés les rend particulièrement vulnérables à une hypothermie accidentelle. Il est important de souligner qu'un état apparent de mort cérébrale peut être entièrement réversible lorsqu'il est en relation avec une hypothermie. L'abandon de la réanimation ne peut être envisagé qu'après que le réchauffement a été obtenu.

- *Le « coup de chaleur »* est une cause de coma. En l'absence d'un traitement rapide basé sur le refroidissement et la réhydratation, l'évolution peut se faire vers la mort ou la persistance de séquelles. Sur le plan étiologique, il faut distinguer le coup de chaleur en relation avec une température ambiante très élevée survenant chez des sujets dont la thermorégulation est fragile (vieillard, traitement neuroleptique) et l'hyperthermie maligne d'effort déclenchée par une activité musculaire excessive.

- *Troubles endocriniens :*

- *L'insuffisance surrénale aiguë* comporte habituellement des signes d'encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma. L'hyponatrémie, l'hypotension artérielle, l'hypoglycémie concourent à cette encéphalopathie. Le déficit hormonal, et notamment le déficit en glucocorticoïdes, a aussi des conséquences directes sur le métabolisme cérébral ;

- *L'hypothyroïdie* peut être responsable d'une encéphalopathie avec tous les degrés entre un simple ralentissement psychomoteur et le coma myxœdémateux. Le retentissement sur le système nerveux du déficit en hormone thyroïdienne peut se marquer aussi par des signes de neuropathie périphérique ou par un syndrome cérébelleux.

- *Hyperviscosité sanguine.* Un ralentissement de la circulation cérébrale résultant d'une hyperviscosité du sang peut altérer le niveau de conscience. Ce fait est observé notamment dans des hémopathies ayant un taux élevé d'IgM (maladie de Waldenström) ou d'IgA (myélome) et dans divers processus inflammatoires.

Encéphalopathies toxiques

- *L'alcool.* L'alcool peut conduire au coma ou à la confusion mentale par une action toxique directe ou par l'intermédiaire du sevrage ou de troubles nutritionnels carentiels.

- *Coma alcoolique.* Ce diagnostic, qui ne peut être retenu que si le taux de l'alcoolémie est très élevé, n'exclut pas la recherche d'une cause associée. Il peut s'agir d'un coma sévère, avec dépression des centres respiratoires et circulatoires nécessitant une réanimation intensive. Chez ces malades, il importe de surveiller la glycémie en raison de l'existence d'hypoglycémies sévères induites par l'alcool.

- *Ivresse pathologique.* Elle peut se traduire par un état confusionnel dont il existe des formes excitomotrices dominées par la violence, l'agressivité et des

formes hallucinatoires ou délirantes volontiers à thème de persécution ou de jalousie.

– *Delirium tremens*. Il est le plus souvent la conséquence d'un sevrage alcoolique survenant à l'occasion d'événements intercurrents variés. Il s'agit d'un état confuso-onirique associant à la désorientation temporo-spatiale, des phénomènes illusionnels et hallucinatoires qui entretiennent l'agitation. Il peut être annoncé par des crises d'épilepsie également dues au sevrage. Un tremblement et une dysarthrie, des troubles de l'équilibre et de la coordination des mouvements sont habituels. Le syndrome général — fièvre, tachycardie, sueurs profuses, déshydratation — mesure la gravité de l'accès. La réhydratation, la correction des désordres électrolytiques, le traitement d'un état pathologique associé, notamment infectieux, sont nécessaires. Le diazépam est le médicament le plus utilisé pour calmer l'agitation. L'administration de thiamine doit être systématique. L'accès, dont le malade ne garde pas le souvenir, a une durée moyenne de 2 à 3 jours. Le délire alcoolique subaigu est une forme atténuée de delirium. L'hallucinoïse des buveurs de Wernicke a en revanche une sémiologie particulière, caractérisée par des hallucinations auditives survenant chez un sujet non confus. Il s'agit en règle d'un état hallucinatoire aigu, résolutif en quelques jours — cependant le passage à la chronicité a été décrit.

– *L'encéphalopathie de Marchiafava-Bignami* survient le plus souvent chez de grands alcooliques dénutris et paraît due à une action toxique directe de l'alcool. Elle est caractérisée par des lésions de la région axiale du corps calleux auxquelles sont associées de façon variable des lésions de la substance blanche hémisphérique, de la commissure blanche antérieure, des formations optiques et des pédoncules cérébelleux moyens. Dans leur nature, les lésions peuvent être essentiellement démyélinisantes ou véritablement nécrotiques, comportant une destruction des axones. La présentation clinique peut être un état confuso-stuporeux, un mutisme akinétique ou un coma. Parfois le début est progressif, sous la forme d'un état démentiel. La sémiologie neurologique peut comporter des crises d'épilepsie, une hypertonie, une astasie-abasie, de la dysarthrie. Lorsque l'évolution se poursuit au-delà de la phase aiguë, il est possible de mettre en évidence une sémiologie de *dysconnexion calleuse*. L'IRM montre les lésions du corps calleux, associées ou non à une atteinte de la substance blanche hémisphérique. Elle a permis de reconnaître l'existence de formes réversibles.

- **Médicaments.** La prise d'une dose massive dans un but de suicide est une cause de coma. Plus souvent, un facteur iatrogène intervient dans la survenue d'une confusion mentale. Les médicaments le plus souvent en cause, notamment chez les personnes âgées, sont les hypnotiques et les anxiolytiques. Pour certains médicaments, comme les benzodiazépines, la confusion résulte parfois de la prise unique d'un médicament, mais le plus souvent elle résulte d'un sevrage. Les médicaments ayant une activité anticholinergique (antiparkinsoniens de synthèse, antidépresseurs tricycliques) ainsi que les agonistes dopaminergiques et la L-dopa peuvent induire des états confusionnels qui interfèrent avec la conduite du traitement. Le syndrome sérotoninergique est observé avec les médicaments qui augmentent la transmission sérotoninergique, en particulier lorsqu'ils sont

associés (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase). Il se traduit par une altération de la conscience, une rigidité musculaire, des troubles végétatifs avec hyperthermie et des myoclonies. Une encéphalopathie induite par le produit de contraste a été décrite notamment après coronarographie ou une angiographie cérébrale. Les manifestations neurologiques surviennent quelques minutes à quelques heures après l'injection du produit de contraste iodé. Le scanner cérébral sans injection montre des hyperdensités dans les espaces sous arachnoïdiens liés à l'extravasation du produit de contraste. L'évolution est habituellement favorable.

- **Narcotiques.** Dans l'intoxication par des narcotiques, les pupilles sont punctiformes ; l'état respiratoire et circulatoire peut être amélioré par l'administration de naloxone. L'inhalation ou l'injection intraveineuse d'héroïne ou de cocaïne est parfois responsables d'une leucoencéphalopathie d'évolution rapide, souvent fatale.
- **Intoxications accidentelles.** Elles peuvent être dues à des produits à usage industriel, agricole ou domestique : produits volatiles, solvants, colles, détergents, antigel, insecticides.

Bibliographie

- Adeyinka A, Kondamudi NP. Hyperosmolar Hyperglycemic Syndrome. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022.
- Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Al-Hamash SM, et al. Changes in the Blood Viscosity in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Front Med (Lausanne)* 2022 ; 9 : 876017.
- Bender A, Jox RJ, Grill E, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state : a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int* 2015 ; 112(14) : 235–42.
- Danyalian A, Heller D. Central Pontine Myelinolysis. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Font MD, Thyagarajan B, Khanna AK. Sepsis and Septic Shock — Basics of diagnosis, pathophysiology and clinical decision making. *Med Clin North Am* 2020 ; 104(4) : 573–85.
- Harada Y, Kairamkonda SR, Ilyas U, et al. Contrast-induced encephalopathy following coronary angiography. *Neurology* 2020 ; 94(23) : 2491–4.
- Jeon SJ, Choi SS, Kim HY, et al. Acute Acquired Metabolic Encephalopathy Based on Diffusion MRI. *Korean J Radiol* 2021 ; 22(12) : 2034–51.
- Karpenko A, Keegan J. Diagnosis of Coma. *Emerg Med Clin North Am* 2021 ; 39(1) : 155–72.
- Kohnke S, Meek CL. Diagnostic challenge of Wernicke's encephalopathy. *Ann Clin Biochem* 2021 ; 58(1) : 38–46.
- Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* 2016 ; 12(1) : 1–13.
- Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015 ; 78(1) : 68–76.
- Maitland S, Baker M. Serotonin syndrome. *Drug Ther Bull* 2022 ; 60(6) : 88–91.
- Mattison MLP. Delirium. *Ann Intern Med* 2020 ; 173(7) : ITC49–64.
- Misra J, Kalita J, Bhoi SK, et al. Spectrum of hyperosmolar hyperglycaemic state in neurology practice. *Indian J Med Res* 2017 ; 146(Suppl) : S1–7.
- Nanah A, Hadidi S. Bing-Neel Syndrome : Update on the Diagnosis and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022 ; 22(3) : e213–9.
- Plum F, Posner JB. Diagnostic de la stupeur et des comas. Paris : Masson ; 1983.

- Rosner MH, Husain-Syed F, Reis T, et al. Uremic encephalopathy. *Kidney Int* 2022 ; 101(2) : 227–41.
- Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, et al. Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy : statement of ten Societies. *Intensive Care Med* 2020 ; 46 : 1020–2.
- Sonneville R, Verdonk F, Rauturier C, et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013 ; 3(1) : 15.
- Spears W, Mian A, Greer D. Brain death : a clinical overview. *J Intensive Care* 2022 ; 10(1) : 16.
- Tian TY, Ruschel MAP, Park S, et al. Marchiafava Bignami Disease. In : *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy : Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs* 2019 ; 79(Suppl 1) : 5–9.

9 Troubles du cycle veille-sommeil

Des troubles de l'éveil et du sommeil sont de constatation courante chez la plupart des individus, allant d'une simple gêne épisodique à un véritable handicap chronique. Avant d'aborder l'étude de ces troubles, il est souhaitable d'avoir quelques notions sur la physiologie de ces deux états.

Éveil

L'éveil est un préalable à l'exercice de la conscience. Une insuffisance de l'éveil peut être responsable d'un état confusionnel.

Tronc cérébral et éveil

Les expériences de section étagée du névraxe ont montré le rôle essentiel du tronc cérébral dans l'éveil. Des expériences de stimulation et de destruction ont établi que cette fonction d'éveil revient à la formation réticulaire sur laquelle convergent de multiples afférences, notamment sensitives et sensorielles, dont la mise en jeu active les voies ascendantes responsables de l'éveil. Il est possible de distinguer au sein de la formation réticulée activatrice ascendante plusieurs populations neuronales : neurones noradrénergiques dans le *locus caeruleus*, neurones dopaminergiques dans la substance grise périaqueducule ventrale, neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé dorsal, neurones cholinergiques dans le tegmentum pédonculopontin. Ces populations neuronales ont des projections thalamiques et extrathalamiques.

Les projections thalamiques se font sur les noyaux intralaminaires et sur le noyau réticulaire thalamique. Les noyaux intralaminaires ont des projections corticales activatrices diffuses sur le cortex cérébral. Le noyau réticulaire thalamique, situé à la face externe du thalamus, dont il est séparé par la lame médullaire externe, a un rôle bien particulier : il exerce une action tonique inhibitrice sur les noyaux relais du thalamus avec pour effet de limiter et de filtrer l'accès des stimuli sensitivo-sensoriels d'origine périphérique destinés au cortex. Le système activateur ascendant par des projections cholinergiques lève cette inhibition, favorisant ainsi l'éveil cortical.

Les projections extrathalamiques se font sur des noyaux hypothalamiques actifs pendant l'éveil : neurones histaminergiques dans l'hypothalamus postérieur (noyau tubéro-mamillaire) et neurones sécrétant l'hypocrétine dans l'hypothalamus latéral. Il existe aussi des projections sur le cerveau antérieur basal dont les connexions avec le système limbique rendent compte du rôle de l'état émotionnel dans le maintien de l'éveil.

Le cortex cérébral a aussi une influence sur le système d'éveil : le sommeil est plus difficile à obtenir chez un sujet fortement motivé à rester éveillé.

Électroencéphalogramme de veille

L'activité des neurones du cortex cérébral est à l'origine de variations de champ électrique enregistrables au niveau du scalp par l'électroencéphalogramme (EEG). Ces variations, mieux caractérisées par leur fréquence que par leur amplitude, ont une périodicité qui définit les rythmes cérébraux enregistrés à l'état de veille.

Le *rythme alpha* a une fréquence de 8 à 14 Hz ; il est enregistré sur les deux tiers postérieurs du scalp lorsque le sujet au repos sensoriel garde les yeux fermés. Il est suspendu par l'ouverture des yeux (réaction d'arrêt). Sur les régions plus antérieures du scalp (région rolandique, région frontale), le rythme alpha fait place à une activité plus rapide (supérieure à 14 Hz), moins ample, le *rythme bêta*. En revanche, les régions temporales sont souvent occupées par une activité plus lente (4 à 7 Hz) relativement ample, le *rythme thêta*.

Cet aspect est le résultat d'une maturation progressive au cours du développement. Chez le prématuré, on enregistre des activités rapides, peu amples, non synchronisées. Chez l'enfant nouveau-né, l'activité EEG est ample, lente, instable. Durant la première enfance jusqu'à 2 ou 3 ans, l'EEG s'accélère et tend à s'organiser sous la forme d'un rythme à 4 ou 5 Hz. Le rythme alpha apparaît vers l'âge de 5 ans. Puis l'évolution se poursuit jusqu'à l'âge adulte.

Un ralentissement diffus du rythme de base avec apparition d'*ondes delta* (fréquence inférieure à 4 Hz) est observé notamment dans les encéphalopathies métaboliques, généralement corrélé à une altération de l'éveil.

Sommeil

Le sommeil est un phénomène actif. Son initiation et son maintien nécessitent la suppression de l'activité de la formation réticulaire activatrice ascendante. Ce rôle est dévolu à l'aire préoptique ventro-latérale (VLPO [*Ventrolateral Preoptic Area*]) active pendant toute la durée du sommeil. Le passage de l'état *off* à l'état *on* de la VLPO peut se faire rapidement conduisant à un endormissement soudain (on parle de « flip-flop »).

Le sommeil est un phénomène complexe. L'enregistrement de l'EEG, couplé à l'enregistrement des mouvements oculaires et à l'électromyogramme, permet de distinguer deux types de sommeil : le sommeil lent et le sommeil rapide.

- *Le sommeil à ondes lentes.* L'entrée dans le sommeil se fait normalement par une phase de sommeil lent. Celui-ci, aussi appelé non-REMS (non-*Rapid Eye Movement Sleep*) en raison de l'absence de mouvements oculaires rapides (saccades), constitue de 70 à 80 % de la durée du sommeil. Il présente quatre stades. Le stade I, correspondant à l'endormissement, est marqué par le ralentissement du rythme de base. Le stade II est défini par la présence de fuseaux de 12 à 14 Hz et d'ondes lentes de grande amplitude (complexes K). Les stades III et IV sont caractérisés par la présence d'ondes lentes de grande amplitude en proportion croissante. Les stades

I et II correspondent au sommeil lent léger, les stades III et IV au sommeil lent profond. Beaucoup d'états de somnolence diurne sont la conséquence d'une quantité insuffisante de sommeil lent profond.

• *Le sommeil rapide*. Les principaux éléments caractérisant cette phase sont les suivants :

- tracé EEG rapide, désynchronisé, évoquant l'éveil (sommeil paradoxal) ;
- présence de mouvements oculaires rapides c'est-à-dire de saccades oculaires (REMS) ;
- paralysie et atonie des muscles squelettiques respectant les muscles oculaires et respiratoires ;
- augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle.

Le sommeil rapide représente environ 20 % du sommeil total. Le cycle veille-sommeil dont la durée est de 90 à 110 minutes se reproduit 4 à 6 fois par nuit. La première phase de sommeil rapide succède en règle à une phase de sommeil lent d'une durée d'environ 90 minutes. C'est au cours du sommeil rapide que surviennent la plupart des rêves.

La commutation du sommeil lent vers le sommeil rapide est sous la dépendance d'une sous-population de neurones cholinergiques inhibant les manifestations comportementales sous-corticales de l'éveil en respectant l'éveil cortical.

Rêves

Les rêves sont des expériences survenant pendant le sommeil lorsque le cerveau est déconnecté de l'environnement. Le contenu du rêve est un scénario dans lequel le rêveur pense, voit, agit, marche même si dans le monde réel il est paraplégique. Le film comporte parfois une composante auditive, très rarement une composante olfactive ou gustative. Le contenu effrayant d'un rêve caractérise le cauchemar qui se termine par un éveil. Les cauchemars sont parfois récurrents, réactivant une expérience traumatique, constituant un élément du syndrome de stress post-traumatique.

Après la description de la phase paradoxale du sommeil (REMS), une certaine équivalence s'était établie entre cette phase du sommeil et la survenue des rêves, mais la situation est plus complexe : il est acquis que des rêves surviennent aussi pendant le sommeil lent (NREMS).

Dans les rêves habituels, le sujet n'a pas conscience de rêver. La notion de « rêves lucides » au cours desquels le sujet sait qu'il est en train de rêver n'est pas nouvelle, mais les méthodes actuelles d'étude du sommeil ont authentifié la réalité de ce concept. Les phases de rêve lucide surviennent principalement pendant le sommeil paradoxal.

La fonction du rêve reste énigmatique, donnant lieu à de nombreuses spéculations d'inspiration psychanalytique (émergence sous une forme déguisée de désirs refoulés), neuropsychologique (rôle dans la consolidation et/ou l'élagage de la mémoire), neurophysiologique (réactivation périodique de réseaux neuroaux au repos pendant la majeure partie du sommeil).

Alternance veille-sommeil

L'alternance veille-sommeil dépend d'une « horloge interne » circadienne et d'un processus homéostatique.

- Le noyau suprachiasmatique situé à la partie antérieure de l'hypothalamus, autorythmé, est le pacemaker de l'horloge biologique circadienne. Il induit le sommeil en activant l'aire préoptique ventrolatérale (VLPO) qui inhibe les projections activatrices ascendantes provenant du tronc cérébral. Il existe une tendance à la synchronisation entre le rythme circadien endogène et les facteurs extérieurs, notamment par la lumière. La qualité du sommeil est perturbée lorsqu'il existe une discordance entre ces différents facteurs comme dans le jet-lag ou les nécessités de la vie socioprofessionnelle.
- Un processus homéostatique consiste en une augmentation au cours de la veille du besoin de sommeil dont le point culminant est la somnolence. Ce besoin croissant de sommeil est lié à la formation de molécules hypnogènes telles que l'adénosine qui est un produit de l'activité neuronale, dont la concentration augmente progressivement au cours de la veille alors qu'elle diminue pendant le sommeil. L'adénosine, dont la caféine est un antagoniste, a une action inhibitrice sur la formation réticulaire activatrice ascendante et notamment sur le système sérotoninergique des noyaux du raphé. Le sommeil est aussi favorisé par la mélatonine, hormone sécrétée par la glande pinéale : la sécrétion de cette hormone est au plus haut la nuit ; elle est inhibée dans la journée par la lumière sous l'influence de projections rétino-hypothalamiques.

Troubles de l'éveil : somnolence diurne, hypersomnie

Des endormissements intempestifs et/ou une somnolence diurne excessive peuvent avoir des conséquences sérieuses sur la vie socioprofessionnelle et rendre compte d'accidents graves survenant au cours du travail ou de la circulation. Dans de tels cas, il peut être nécessaire d'objectiver le trouble par la réalisation de tests de latences multiples d'endormissement.

Si on met à part la prise de médicaments sédatifs, une somnolence diurne excessive résulte le plus souvent d'un sommeil nocturne insuffisant ou de mauvaise qualité. Certains syndromes spécifiques doivent être isolés.

Syndrome des apnées du sommeil

Il est une cause fréquente de somnolence diurne excessive. Dans ce cas, la perturbation du sommeil est liée à la survenue d'apnées récurrentes dont on distingue deux types : les apnées obstructives par hypotonie des voies aériennes supérieures avec persistance des efforts respiratoires dont la terminaison est marquée par un ronflement particulièrement sonore, et les apnées centrales dans lesquelles l'arrêt respiratoire survient en l'absence d'efforts respiratoires ; les formes mixtes sont fréquentes. Une étude sonographique permet de préciser le diagnostic. Les apnées

obstructives sont un facteur de risque cardiovasculaire. Le traitement nécessite souvent le recours à la ventilation nocturne en pression positive continue administrée au moyen d'un masque nasal.

Le *syndrome de Pickwick* (syndrome obésité-hypoventilation) concerne des obèses qui s'endorment à tout moment et en tout lieu lorsque leur attention n'est pas sollicitée. Il existe chez ces sujets une hypoventilation alvéolaire avec hypoxie-hypercapnie, cyanose, polyglobulie. L'intrication avec le syndrome des apnées du sommeil est fréquente.

Narcolepsie avec cataplexie (syndrome de Gélineau)

La prévalence de cette affection est de l'ordre de 0,05 %. L'âge de début présente deux pics de fréquence, le principal autour de 15 ans, le second autour de 35 ans.

Les accès incoercibles de somnolence diurne, souvent associés à un rêve, constituent le trouble majeur. Leur survenue est favorisée par les situations passives. Habituellement de courte durée, ils ont un effet « réparateur ».

Les accès de cataplexie, traduisant l'irruption anormale à l'état de veille de l'atonie du sommeil paradoxal, sont moins fréquents, mais particulièrement évocateurs. Déclenchés par la surprise ou les émotions positives et durant de quelques secondes à plusieurs minutes, ils provoquent la chute lorsque le trouble intéresse les membres inférieurs. L'atonie peut aussi se traduire par une chute de la tête ou de la mâchoire. Les accès de cataplexie peuvent survenir par salves pouvant réaliser un *status cataplecticus*.

Des hallucinations liées au sommeil survenant à l'endormissement (hallucinations hypnagogiques) ou au réveil (hallucinations hypnopompiques) et des épisodes de paralysie du sommeil peuvent compléter le syndrome. Des épisodes d'automatisme au cours desquels le sujet poursuit son activité en commettant des erreurs et sans en garder le souvenir peuvent aussi être observés.

Un enregistrement polysomnographique du sommeil de nuit permet d'éliminer une autre cause à la somnolence diurne, notamment des apnées du sommeil. Il peut aussi montrer la survenue précoce du sommeil paradoxal et la mauvaise qualité du sommeil nocturne. Le test des latences multiples d'endormissement confirme la somnolence pathologique avec apparition anormalement rapide de sommeil paradoxal.

Des formes symptomatiques de narcolepsie-cataplexie ont été exceptionnellement décrites, en relation notamment avec des lésions du tronc cérébral. Mais il s'agit en règle générale d'une affection primitive résultant de la disparition de neurones de l'hypothalamus dorsolatéral produisant l'hypocrétine, neurones qui ont des projections sur le cortex cérébral et des structures sous-corticales. Ce fait peut être objectivé par le dosage dans le LCR (liquide céphalorachidien) de l'hypocrétine 1 dont le taux est diminué. La cause de la maladie pourrait être une agression auto-immune. Un groupe HLA DQB1*0602 est présent dans presque tous les cas (25 % dans la population générale). Parmi les facteurs environnementaux, le rôle de virus et de certaines vaccinations (H1N1) est discuté. Les formes familiales sont rares mais existent.

La gravité de la maladie tient à son retentissement socioprofessionnel et scolaire (4 % des cas débutent avant 15 ans), et au risque d'accidents de travail ou de la circulation. Le traitement de la somnolence diurne repose en première intention sur le modafinil ou le pitolisant et éventuellement en deuxième intention sur le méthylphénidate et l'oxybate de sodium ; ce dernier médicament est actif aussi sur la cataplexie mais doit être utilisé avec prudence en raison de ses effets déprimeurs respiratoires. Les accès de cataplexie sont au moins partiellement contrôlés par la clomipramine. Une bonne hygiène du sommeil et des siestes programmées sont un appoint important.

Hypersomnie idiopathique

Elle est définie par une augmentation de la quantité de sommeil totale, supérieure à 10 heures par 24 heures. Le lever matinal, lorsqu'il est imposé par les contraintes sociales, est suivi par une longue période de somnolence. Le modafinil peut améliorer les conditions de vie de ces patients.

Syndrome de Kleine-Levin

Ce syndrome très rare débute en général entre 10 et 20 ans et concerne presque uniquement le sexe masculin. Il est caractérisé par la survenue d'épisodes comportant les éléments suivants :

- hypersomnie sous la forme d'un sommeil lourd, non réparateur, occupant au moins 18 heures du nycthémère ;
- sentiment de déréalité, confusion, hallucinations ;
- modifications du comportement avec hyperphagie, agressivité, compulsions diverses notamment sexuelles, orientant parfois à tort vers une affection psychiatrique. Ces épisodes durent de quelques jours à plusieurs semaines, avec un retour à l'état antérieur qui peut être progressif ou rapide. Ils se répètent à intervalles très variables, de quelques mois à plusieurs années. Ils ont tendance à s'espacer puis à disparaître. Dans des formes sévères où les épisodes sont fréquents, un traitement par le lithium ou le valproate peut permettre d'obtenir leur espacement.

Ce syndrome, qui évoque un dysfonctionnement hypothalamo-amygdalien, rappelle par certains de ses éléments (hypersexualité, hyperoralité) le *syndrome de Klüver Bucy* décrit initialement chez le singe après une lobectomie temporale bilatérale emportant notamment l'hippocampe et le noyau amygdalien.

Troubles du sommeil

Parasomnies

Les parasomnies sont des événements perturbateurs pouvant survenir lors du sommeil lent (NREMS) ou du sommeil paradoxal (REMS), ou lors des transitions éveil-sommeil, sommeil-éveil.

- *Le syndrome d'Elpénor* (ivresse du sommeil) est une période de confusion survenant au décours d'une phase de sommeil profond, surtout après la prise d'alcool

ou d'un hypnotique. Il peut comporter une certaine dangerosité liée à des comportements automatiques.

- *Le trouble du comportement en sommeil paradoxal* se traduit par un comportement violent correspondant au vécu d'un cauchemar, pouvant avoir des conséquences fâcheuses pour le patient ou son partenaire. Il est rendu possible par l'absence de l'atonie musculaire survenant normalement pendant cette phase du sommeil. Ce trouble, plus fréquent chez l'homme âgé, peut être idiopathique, ou survenir en association avec une synucléinopathie dont elle peut précéder l'expression neurologique. Le traitement repose sur le clonazépam à une posologie modérée. Un syndrome voisin peut être observé au cours d'encéphalites auto-immunes.

- *Le somnambulisme* est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte : les chiffres habituellement proposés sont respectivement de 5 % chez l'enfant et 1,5 % chez l'adulte. Les épisodes surviennent pendant les premières heures du sommeil correspondant aux périodes de sommeil lent (non-REMS). Pendant les épisodes, les patients ont les yeux ouverts, déambulent avec un risque de blessure, peuvent avoir une activité complexe, consommer des aliments parfois non comestibles et parler, mais on ne peut entrer en communication avec eux. Ils n'ont pas de souvenir des épisodes. Certains médicaments peuvent favoriser la survenue de ces épisodes notamment le zolpidem, l'oxybate de sodium, la quétiapine, la duloxétine, la venlafaxine, le méthylphénidate, le modafinil.

- Les parasomnies comprennent bien d'autres manifestations : terreurs nocturnes, paralysies du sommeil, hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques isolées non liées à une narcolepsie, syndrome de la « tête qui explose », énurésies...

Insomnies

Les plaintes des patients peuvent porter sur l'endormissement, des réveils fréquents et durables, un réveil précoce, le ressenti d'un sommeil non réparateur. Il peut être difficile d'en apprécier la réalité et le degré dans la mesure où le besoin de sommeil est très variable entre les individus et où les plaintes concernant le sommeil ne sont pas toujours objectivées par les enregistrements du sommeil. L'insomnie peut se traduire objectivement par ses conséquences diurnes : troubles de l'attention, des performances cognitives, de l'humeur.

- *Une insomnie passagère* durant de quelques jours à plusieurs semaines est une expérience commune survenant à l'occasion d'une maladie aiguë, d'un événement stressant, d'une modification des conditions de vie, d'un voyage. Il est nécessaire de la traiter lorsqu'elle ne cède pas rapidement car les troubles du sommeil ont tendance à s'autoperpétuer avec un risque de passage à la chronicité. La prescription, limitée dans le temps, d'une benzodiazépine peut être justifiée.

- *Une insomnie chronique* durable, persistant plus de deux à trois mois, peut avoir pour cause :

- un trouble psychique : les troubles du sommeil sont habituels dans les états de dépression ou d'excitation et dans les états anxieux, notamment les attaques de panique. Il pourrait s'agir moins de relation de cause à effet que de comorbidité, mais le traitement de ces troubles est dans tous les cas nécessaire ;

- une affection somatique : le sommeil est perturbé par de nombreuses affections donnant lieu à des douleurs ou plus généralement à un inconfort, tels qu'un adénome prostatique, des troubles digestifs, une insuffisance respiratoire. Dans de tels cas, la maladie causale doit être identifiée et traitée ;
- une maladie neurologique : des troubles du sommeil sont fréquents dans les maladies du système nerveux périphérique ou central lorsqu'elles sont à l'origine de douleurs (douleurs neuropathiques, migraines, *cluster headache*), de crampes, de troubles vésico-sphinctériens. Certaines affections neurologiques doivent être individualisées :

– *Le syndrome des jambes sans repos* est une cause importante de perturbation du sommeil. Deux fois plus fréquent chez la femme, il peut débuter chez le sujet jeune, mais sa prévalence (3 à 15 % de la population générale) augmente avec l'âge. Il est caractérisé par des sensations musculaires profondes désagréables et un besoin impérieux de remuer les membres inférieurs. Le trouble apparaît au repos, en particulier le soir et au coucher, perturbant l'endormissement et interrompant le sommeil. Il est soulagé par la mobilisation des membres inférieurs. L'association à des *mouvements périodiques du sommeil* survenant sous forme d'une flexion des membres inférieurs avec extension du gros orteil est fréquente. La normalité de l'examen neurologique doit permettre de faire le diagnostic différentiel avec les neuropathies des petites fibres dans lesquelles les troubles sensitifs pénibles sont au premier plan et d'écarter les formes symptomatiques liées à une maladie dégénérative, notamment une maladie de Parkinson. Une histoire familiale peut être présente, en particulier dans les cas à début précoce. Le syndrome existe sous une forme primaire ou secondaire. La forme secondaire est liée à une carence en fer dont la correction entraîne la disparition des troubles. On peut en rapprocher les cas survenant au cours de la grossesse dont les symptômes cèdent quelques semaines après l'accouchement. La forme primaire, souvent familiale, avec une transmission autosomique dominante, semble liée à une anomalie du métabolisme cérébral du fer conduisant à un dysfonctionnement des systèmes dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques ont habituellement un effet favorable ; toutefois un « syndrome d'augmentation » est parfois observé avec aggravation ou extension des troubles. Certains médicaments, notamment neuroleptiques et antidépresseurs, peuvent aggraver ou favoriser la survenue du syndrome.

– *Encéphalites auto-immunes*. Le *syndrome de Morvan* (chorée fibrillaire de Morvan) caractérisé par une perte plus ou moins totale du sommeil, un état confusionnel avec activité onirique, une hyperexcitabilité neuromusculaire (neuromyotonie) et des signes de dysautonomie peut être rattaché rétrospectivement à une encéphalite de ce type. Actuellement, la place importante des troubles du sommeil dans les encéphalites auto-immunes est bien établie. Ils revêtent des aspects variés : insomnie, parasomnies, somnolence excessive, apnées du sommeil, hypoventilation centrale. Ils peuvent être observés dans les encéphalites avec anticorps dirigés contre des antigènes de surface ou contre des antigènes intraneuronaux (voir [chapitre 16](#)). Lorsque les lésions intéressent l'hypothalamus, un syndrome narcoleptique peut être réalisé

(narcolepsie secondaire). Les troubles du sommeil occupent aussi une place importante dans une maladie associée à des *anticorps anti-IgLON5* qui par certains aspects évoquent plutôt une affection neurodégénérative.

– *Maladies neurodégénératives*. De nombreux facteurs peuvent contribuer à l'insomnie qui est fréquente dans ces affections. L'atteinte de structures impliquées dans le sommeil peut aussi être en cause, comme dans l'insomnie familiale fatale qui est une maladie à prions étudiée dans le [chapitre 24](#).

– l'insomnie primaire est un diagnostic qui implique que l'on ait éliminé les causes envisagées ci-dessus afin que l'on puisse assurer au patient que son trouble du sommeil n'est pas lié à un « problème de santé ». Le mode de vie, les conditions de travail, l'environnement doivent être évalués, ainsi que les habitudes alimentaires, la consommation d'alcool, de café, de médicaments, l'activité physique, les siestes. Les conseils visant à corriger tous les facteurs défavorables décelés sont un préalable à tout traitement médicamenteux. Le recours aux médicaments (hypnotiques, benzodiazépine, antihistaminiques, mélatonine) doit être parcimonieux et limité à de courtes périodes.

Bibliographie

- Antelmi E, Lippolis M, Biscarini F, et al. REM sleep behavior disorder : Mimics and variants. *Sleep Med Rev* 2021 ; 60 : 101515.
- Baillieux S, Dekkers M, Brill AK, et al. Sleep apnoea and ischemic stroke : current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(1) : 78–88.
- Baird B, Mota-Rolim SA, Dresler M. The cognitive neuroscience of lucid dreaming. *Neurosci Biobehav Rev* 2019 ; 100 : 305–23.
- Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2019 ; 15(9) : 519–39.
- Blattner M, Maski K. Narcolepsy and Idiopathic Hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2023 ; 18(2) : 183–99.
- Cowie MR, Linz D, Redline S, et al. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Disease Review : JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021 ; 78(6) : 608–24.
- Duffy J, Weintraub E, Vellozzi C, et al. Narcolepsy and influenza A(H1N1) pandemic 2009 vaccination in the United States. *Neurology* 2014 ; 83(30) : 1–8.
- Gaig C, Gaus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2017 ; 88(18) : 1736–43.
- Gossard TR, Trotti LM, Videnovic A, St Louis EK. Restless Legs Syndrome : Contemporary Diagnosis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2021 ; 18(1) : 140–55.
- Howell MJ, Schenck CH. Rapid eye movement behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol* 2015 ; 72(6) : 707–12.
- Khan Z, Bolu PC. Fatal Familial Insomnia. 2022 May 8. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).
- Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci* 2019 ; 20(2) : 83–93.
- Muñoz-Lopetegui A, Gaus F, Dalmau J, Santamaria J. Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2020 ; 19 : 1010–22.
- Pavlova M, Latreille V. Sleep Disorders. *Am J Med* 2019 ; 132(3) : 292–9.
- Qasrawi SO, BaHammam AS. An Update on Kleine-Levin Syndrome. *Curr Sleep Med Rep* 2023 ; 9(1) : 35–44.

- Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015 ; 373(27) : 2654–62.
- Siclari F, Valli K, Arnulf I. Dreams and nightmares in healthy adults and in patients with sleep and neurological disorders. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(10) : 849–59.
- Siegel JM. Sleep function : an evolutionary perspective. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(10) : 937–46.
- Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *Front Neurol Neurosci* 2021 ; 45 : 22–37.
- Swayang PS, Nalini A, Preethish-Kumar V, et al. CASPR2-Related Morvan Syndrome : Autonomic, Polysomnographic, and Neuropsychological Observations. *Neurol Clin Pract* 2021 ; 11(3) : e267–76.
- Waltman SH, Shearer D, Moore BA. Management of Post-Traumatic Nightmares : a Review of Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatments Since 2013. *Curr Psychiatry Rep* 2018 ; 20(12) : 108.

10 Émotion, motivation, comportement et cognition

Ce chapitre correspond au versant neuropsychologique de la neurologie. Les fonctions concernées impliquent le cortex et des structures sous-corticales, notamment les noyaux de la base au sein de boucles cortico-sous-cortico-corticales, parallèles à celles qui ont été décrites dans le [chapitre 2](#).

Émotion

Deux émotions extrêmes, la peur et le plaisir, génèrent les comportements primitifs nécessaires à la survie de l'individu et à la perpétuation de l'espèce. En revanche, l'irritabilité et la colère, à l'origine de violences, mettent en danger l'individu et son entourage.

- **La peur.** C'est une émotion mise en jeu par un circuit centré sur le noyau amygdalien. En fait, on lui reconnaît deux composantes :

- un circuit court : stimulus sensoriel → thalamus → amygdale → réponse immédiate ;
- un circuit long : stimulus sensoriel → thalamus → *cortex fronto-orbitaire* → amygdale → réponse différée.

Le circuit court est responsable de la réponse immédiate végétative et comportementale. Le circuit long permet au cortex d'exercer un contrôle sur la réponse immédiate en la validant ou en l'inhibant. Ce schéma illustre les interrelations existant entre les structures sous-corticales, plus anciennes, et le cortex cérébral, plus récent, qui permet les ajustements liés à l'expérience et à l'éducation. Des lésions bilatérales de ce circuit, et notamment des noyaux amygdaliens, comme peuvent en provoquer les contusions frontales (et autrefois les lobotomies), abolissent la peur et son corollaire l'anxiété. Le syndrome de Klüver Bucy, décrit initialement chez le singe après exérèse bilatérale de la partie antérieure des lobes temporaux, emportant entre autres les noyaux amygdaliens, est un syndrome hétérogène comportant en plus de la placidité liée à l'abolition de la peur des troubles témoignant de l'extension des lésions : troubles agnosiques et de la mémoire, désinhibition : boulimie, hypersexualité.

- **Le plaisir.** Sa recherche est le support de la motivation. Elle repose sur la recherche de la récompense. Sa mise en jeu peut être intrinsèque, hypothalamique, ou extrinsèque activée par des afférences sensitivo-sensorielles ou des données de l'apprentissage. Les inducteurs de ces comportements sont d'une grande diversité allant de la nécessité de satisfaire un besoin vital à la simple curiosité devant une situation nouvelle. Les structures sous-corticales impliquées

comprennent notamment le noyau accumbens (striatum ventral) et les afférences dopaminergiques provenant de l'aire tegmentale ventrale. Un déficit de ce système peut être responsable d'une apathie extrême (perte de l'autoactivation psychique) ressemblant à l'athymhormie observée dans la schizophrénie, ou d'une *anhédonie* définie par la perte de la sensation de plaisir. Inversement, une activité excessive de ce système, telle qu'elle peut être provoquée par un traitement dopaminergique, peut entraîner des comportements compulsifs préjudiciables pour l'individu (syndrome dopaminergique).

- **La colère.** Cette émotion, en particulier dans sa forme extrême, la « rage », peut être responsable de comportements antisociaux. Les accès de violence sont habituellement observés chez des personnalités psychopathiques. On a souligné le rôle déclenchant d'une situation mettant en cause l'égo d'un sujet narcissique (*narcissistic rage*, *shame rage* : rage de la honte).

Fonctions cognitives

Ces fonctions sont traitées principalement par les cortex associatifs comprenant :

- les cortex associatifs unimodaux annexés aux aires primaires sensibles et sensorielles. Leurs afférences ont fait relais dans les noyaux spécifiques du thalamus (figure 10.1). Elles sont le support de traces mnésiques ;
- les cortex associatifs polymodaux, situés dans la région du carrefour pariéto-temporo-occipital, sont en relation bidirectionnelle avec les cortex associatifs unimodaux. C'est à ce niveau que les informations acquièrent leur signification ;
- le cortex associatif supramodal est concentré dans le néocortex du lobe préfrontal. Ses connexions se font avec les cortex associatifs polymodaux, directement par des fibres cortico-corticales et indirectement par l'intermédiaire de boucles cortico-sous-cortico-préfrontales. Ces faits soulignent l'importance du lobe préfrontal dans la cognition.

Syndrome préfrontal

Le cortex préfrontal situé en avant des aires motrices est particulièrement développé chez l'homme. Il est le point de départ et de retour des circuits cortico-sous-cortico-corticaux contrôlant les émotions et les comportements. On distingue :

- le *cortex prémoteur* dont l'atteinte est responsable de troubles portant sur l'hémicorps controlatéral sous la forme d'une réduction de la spontanéité motrice, d'une préhension pathologique (*grasping*), d'une apraxie mélo-cinétique, d'un défaut d'exploration de l'espace controlatéral ;
- le *cortex fronto-orbitaire*, connecté notamment avec le noyau amygdalien, contrôle les émotions et des pulsions. Une lésion de cette région a pour conséquence un comportement désinhibé, pseudo-maniaque ou pseudo-psychopathique, se traduisant par un comportement social inadapté (« moria frontale »), des phénomènes obsessionnel-compulsifs, une anosognosie. Ce syndrome est observé notamment dans la dégénérescence frontotemporale ;

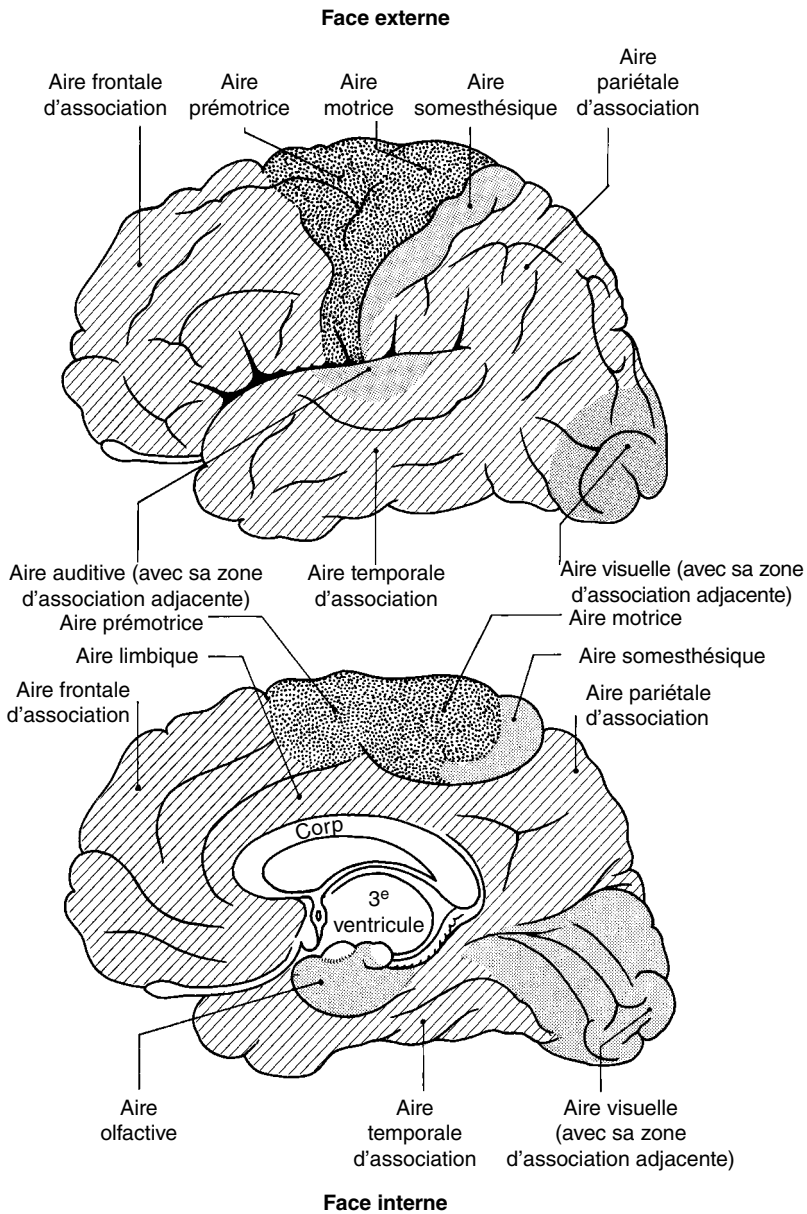


Figure 10.1. Représentation schématique des principales aires cérébrales (motrices en pointillé, sensitivo-sensorielles en gris, associatives en hachures).

Source : D'après The Anatomy of the Nervous system, Sir W. Le Gros Clark, A. Durward, 1956.

- *le cortex médian* avec l'aire cingulaire antérieure fait partie du circuit plaisir-récompense-motivation. Une lésion de cette région est responsable d'un état pseudo-dépressif dominé par une apathie traduisant une perte de motivation. L'apathie est une manifestation souvent observée dans certaines maladies neuro-dégénératives : dégénérescence frontotemporale, maladie de Parkinson ;
- *le cortex dorsolatéral* contrôle les fonctions exécutives. Les lésions de cette région sont responsables d'un ensemble de troubles réunis sous le nom de *syndrome dysexécutif frontal*. Ce syndrome est mis en évidence par l'étude :

- des capacités d'attention,
- de l'autonomie vis-à-vis de l'environnement (comportements d'utilisation, d'imitation),
- de la capacité d'inhiber des persévérations apparaissant dans l'écriture, l'exécution de séquences gestuelles (apraxie dynamique), l'exécution de consignes inversées,
- de la fluidité verbale (donner une série de noms d'animaux, de mots commençant par la lettre S),
- de la capacité à maintenir une activité simple telle que fermer les yeux, tirer la langue, maintenir la bouche ouverte ; l'échec de la consigne définit l'impersistence motrice,
- des capacités de conceptualisation (définition de proverbes, similitudes),
- de la résolution de problèmes simples : les opérations élémentaires sont correctement effectuées, mais l'enchaînement des opérations successives est perturbé en raison d'une incapacité à planifier et à contrôler le déroulement d'un programme et d'un déficit de la mémoire de travail.

Certains tests sont particulièrement sensibles au syndrome dysexécutif frontal : *Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word Test, Trail Making Test*.

Le lobe préfrontal est aussi un nœud important du *réseau par défaut* qui comprend le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et la jonction temporopariétale. Ce réseau a la particularité de s'activer en situation de pensée flottante, lorsque le sujet n'est pas engagé dans une tâche cognitive ayant une finalité. Il est actif aussi dans les tâches de compréhension sociale. Son atteinte est responsable d'une perte de l'aptitude à partager les émotions d'autrui (empathie), à imaginer ce qu'il pense et à anticiper ses intentions, *théorie de l'esprit*. Un dysfonctionnement de ce réseau a été trouvé dans des affections neurodéveloppementales telles que l'autisme, la schizophrénie, le syndrome d'Asperger.

Ces troubles, aussi divers qu'ils soient, traduisent la fonction essentielle du lobe préfrontal qui est de permettre à l'homme d'échapper à l'asservissement à des conduites instinctives et à des schèmes sensori-moteurs élémentaires pour accéder à un comportement prévisionnel.

Le syndrome préfrontal se développe dans toute son ampleur chez les patients atteints de lésions préfrontales bilatérales (dégénérescence frontotemporales, contusions bifrontales), mais il peut aussi être observé dans des lésions sous-corticales intéressant les circuits fonctionnels cortico-sous-corticaux, lésions de nature vasculaire ou dégénérative, notamment dans la paralysie supranucléaire progressive.

Le langage

Genèse du langage

Chez l'animal, une région de la substance réticulée mésencéphalique constitue un premier niveau d'organisation permettant la vocalisation. Chez les primates, la vocalisation se diversifie et un deuxième niveau d'organisation se développe à la face interne du lobe frontal dans la région de l'aire motrice supplémentaire. Cette organisation primitive reste essentielle chez l'homme (un mutisme peut résulter de lésions du tegmentum mésencéphalique ou de lésions bilatérales de l'aire motrice supplémentaire), mais une région spécialisée de la convexité du cortex frontal, située au pied de la circonvolution frontale ascendante, prend le contrôle de la vocalisation.

Parallèlement aux étapes de la vocalisation, la capacité de percevoir le message se développe. L'animal réagit électivement au signal émis par ses congénères. Dès le niveau du tronc cérébral, des relations existent entre structures émettrices et structures réceptrices : l'animal différencie son propre cri de celui émis par un autre. En revanche, le registre est limité, génétiquement déterminé.

La capacité de reproduire par imitation le message perçu est l'étape décisive du développement du langage. Chez le nouveau-né, le cri est un premier mode de communication entre la mère et l'enfant. En même temps que le sourire « relationnel » apparaît, le cri cède la place au gazouillement, qui est un premier échange de sons indifférenciés entre la mère et l'enfant. Vers l'âge de 6 mois apparaît le babillage. Activité ludique à laquelle l'enfant se livre, même quand il est seul, le babillage est une étape universelle, exercice préalable à l'expression du langage. Vers l'âge de 9 mois, il disparaît brusquement pour faire place à l'imitation des sons produits par l'adulte. Cette étape décisive correspond au moment où débute la myélinisation de la voie qui unit, au niveau du cortex, la zone auditive de Heschl à l'aire motrice de Broca.

De ses origines, le langage garde son enracinement dans la vie affective et sa qualité fondamentalement relationnelle. Néanmoins, la capacité de répétition immédiate puis de répétition différée confère au langage sa vraie dimension. Nouveau système de signalisation, il est l'instrument naturel de la symbolisation. Le schème audio-phonatoire devient le symbole de l'objet ou de l'action auxquels il a été associé. Bientôt, la phrase représente de façon distincte le sujet, l'action et l'objet. L'usage catégoriel des symboles verbaux généralise leur contenu sémantique : ils cessent de désigner un objet déterminé pour s'appliquer à un ensemble d'objets doués de propriétés semblables. Le moment est venu pour que le langage évoque l'objet ou l'action en leur absence, formule des relations et les généralise.

À chaque étape de ce développement, le langage va à la rencontre de la langue, réalité commune qui a depuis longtemps acquis une existence autonome par rapport aux interlocuteurs. La langue est un code dont les unités différenciées sont les *phonèmes* : ceux-ci correspondent à l'ensemble des sons élémentaires que peut produire l'appareil phonatoire de l'homme. Chaque langue opère une sélection parmi ces phonèmes. Les mots sont composés d'un ou plusieurs phonèmes. Ils

sont l'unité signifiante du code, mais leur contenu sémantique n'est pas figé : le sens d'un mot varie considérablement suivant le contexte. Ceci conduit à reconnaître la valeur sémantique de la phrase : en associant les mots entre eux suivant les règles de la grammaire, la phrase respecte des lois fondamentales qui reflètent l'existence de structures communes aux diverses langues.

L'usage d'un tel code permet à l'individu d'exprimer ce qu'il ressent, de donner un nom aux objets, de définir les relations qu'il constate, de décrire l'action qu'il observe. En outre, le langage représente l'objet, l'action, la relation alors qu'ils ne sont pas actuellement perçus. Bien plus, en donnant à l'individu le moyen de se situer dans sa propre histoire, le langage lui permet de passer de la conscience de l'instant à la conscience de soi. Enfin, le langage confère à la relation interhumaine une dimension nouvelle : dépositaire de la culture, le langage fait de chaque homme l'héritier du capital élaboré par les générations antérieures.

Organisation cérébrale du langage

Les dispositifs corticaux du langage sont organisés dans l'hémisphère dominant autour de deux pôles, antérieur et postérieur ([figures 10.2 et 10.3](#)).

Pôle postérieur réceptif

Pour le langage oral, la réception primaire est assurée par la circonvolution de Heschl située sur le planum temporal et par le cortex associatif adjacent où le message est décodé en fonction de ses constituants phonémiques. Il est traité ensuite par le cortex associatif des circonvolutions temporales supérieures qui se prolongent vers le cortex polymodal de l'aire de Wernicke à la jonction temporopariétale où il acquiert sa signification. Pour le langage écrit, la réception primaire est assurée par la scissure calcarine ; ensuite le message est traité par le cortex visuel associatif et le cortex polymodal du gyrus angulaire contigu à l'aire de Wernicke.

Pôle antérieur expressif

Pour le langage oral, il est représenté par l'aire de Broca (partie postérieure de la troisième circonvolution frontale) et le cortex associatif adjacent. C'est le niveau le plus élevé des mécanismes qui assurent le contrôle phonétique de l'expression. Le contrôle du graphisme est sous la dépendance de l'aire graphémique d'Exner à la partie postérieure du gyrus frontal moyen.

Ces aires appartiennent au lobe préfrontal qui, notamment avec l'aire motrice supplémentaire, sous-tend l'incitation verbale, s'oppose aux persévérations phonémiques ou verbales, aux glissements et imprécisions sémantiques, pour assurer la cohérence du discours et sa fidélité à l'intention.

Régulation du langage

Entre le système postérieur, perceptif, gérant le décodage du message, et le système antérieur, expressif, tourné vers la stratégie de la communication, les relations sont incessantes. Le modèle interne, qui sert de plan au déroulement phonémique, verbal, syntaxique de la phrase en cours, de même que le langage

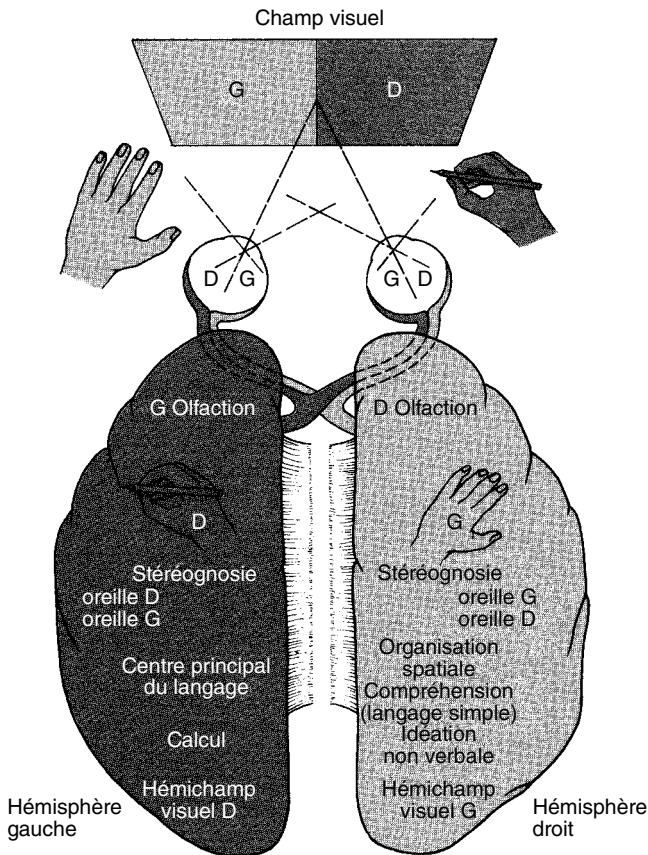


Figure 10.2. Les localisations cérébrales.

Source : D'après R. W. Sperry, 1969.

intérieur, qui donne sa forme à la pensée, n'appartiennent pas de façon exclusive à l'expression ou à la perception (« pensée sans langage »).

Les dispositifs qui sous-tendent l'ajustement réciproque des aspects intentionnels et attentionnels du langage mobilisent les voies d'association qui unissent entre elles les diverses régions du cortex. Ils font intervenir aussi des structures sous-corticales : de nombreuses données cliniques et expérimentales ont démontré le rôle des noyaux de la base et du thalamus dans le fonctionnement du langage.

Dominance hémisphérique — Les deux hémisphères cérébraux ne participent pas également au langage. Il existe une dominance de l'hémisphère gauche pour le langage qui est programmée génétiquement, comme la préférence manuelle. Elle s'inscrit dès la naissance sous la forme d'une surface plus étendue du planum temporal gauche.

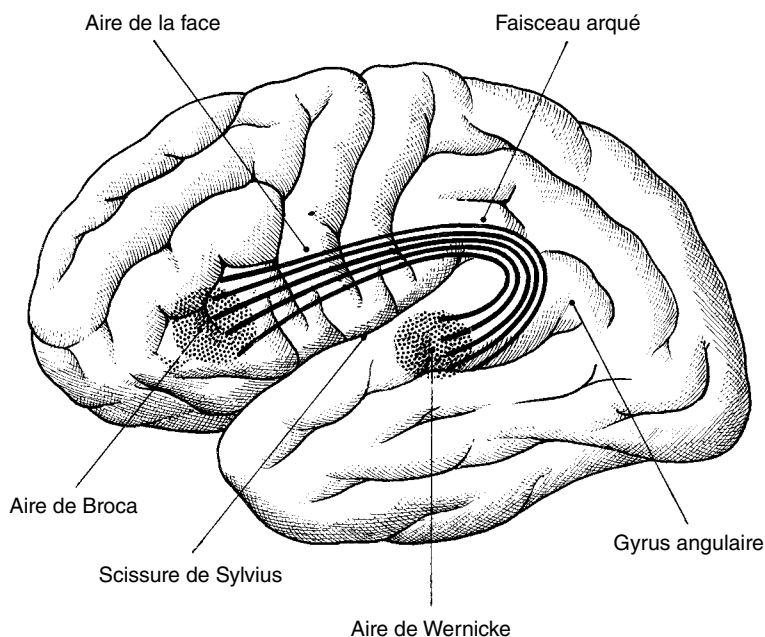


Figure 10.3. Aires anatomiques du langage.

Source : D'après N. Geschwind, 1970.

L'observation des sujets ayant subi une section du corps calleux montre que l'hémisphère droit n'est pas dépourvu de capacités linguistiques : il comprend les mots, les phrases courtes. Il déchiffre le langage écrit. En revanche, il ne dispose que d'une faible capacité de rétention du message auditif et, surtout, il n'a pas accès à la parole. Un fait est certain : l'hémisphère droit, génétiquement inférieur en ce domaine, est capable d'assurer le développement du langage lorsque l'hémisphère gauche a été lésé avant l'âge de 5 ans. Après cet âge, la latéralisation prend un caractère irréversible. Elle ne cessera de s'accroître au cours de l'existence : pour une même lésion de l'hémisphère gauche, la gravité de l'aphasie s'accroît avec l'âge des patients.

Le processus dynamique qui, au fil des ans, consolide la latéralisation pourrait intervenir aussi pour régler à chaque instant l'activation des hémisphères cérébraux. L'imagerie fonctionnelle montre que les messages linguistiques et l'intention de s'exprimer activent de façon élective l'hémisphère gauche. Cet éveil spécifique d'un hémisphère sous l'influence de l'attention et de l'intention repose sur un circuit activateur impliquant les noyaux de la base et le thalamus.

Dans ce jeu d'activation relative de l'un et l'autre hémisphère, il reste une place pour une participation au langage de l'hémisphère droit. Le chant, l'énoncé des séries automatiques, l'expression de formules de politesse ou de « tics du langage » répondent à des moments où les aspects attentionnels et intentionnels de la communication s'estompent. L'activation élective de l'hémisphère gauche

n'intervient pas, et l'hémisphère droit accède à l'expression. Il est légitime de s'interroger sur l'étendue d'une telle participation dans le langage normal. Certaines observations semblent indiquer que les aspects « modalisateurs » du discours, tels que les adverbes, les locutions exprimant une réserve ou une accentuation, pourraient manifester une sorte de commentaire, véritable dialogue des deux hémisphères.

Aphasies

L'aphasie est un trouble portant de façon élective sur la fonction du langage. Cette définition exclut les perturbations du langage qui résultent d'une désorganisation globale du fonctionnement cérébral (confusion mentale, démence). Elle exclut également les difficultés de communication résultant d'une altération des instruments sensoriels (cécité, surdité) ou des dispositifs moteurs (dysarthrie-dysphonie) qui interviennent normalement dans la réception ou l'émission de messages linguistiques. Ainsi définie, l'aphasie résulte d'une lésion hémisphérique gauche chez la quasi-totalité des droitiers et chez trois quarts des gauchers.

D'une façon générale, la sémiologie d'une aphasie dépend du siège et de l'étendue de la lésion, tandis que les capacités de récupération sont fonction de la plasticité cérébrale qui dépend de l'âge du patient et des modalités de sa latéralisation. Le nouveau mode de compréhension et d'expression qui définit le langage de l'aphasique est le résultat du fonctionnement de l'hémisphère gauche privé au moins en partie de ses capacités linguistiques et de la mobilisation des capacités linguistiques de l'hémisphère droit.

Sémiologie de l'aphasie

L'examen du langage doit porter sur le langage oral et le langage écrit ([tableau 10.1](#)).

- **Expression orale.** Elle est étudiée lors du discours et lors des épreuves de répétition et de dénomination.

- Le discours peut être spontané ou provoqué par des questions : description d'une scène figurée sur une image, narration d'une histoire appartenant au patrimoine culturel. Le discours permet d'apprécier la fluence verbale distinguant les aphasies non fluentes, où l'expression orale est réduite, des aphasies fluentes où elle est conservée, avec même parfois une production surabondante encore que profondément anormale. La réduction de la fluence verbale peut être un trouble relativement isolé, objectivé en demandant au patient de donner en un temps limité une liste de mots, par exemple dix noms d'animaux. Le discours peut aussi faire apparaître des troubles du maniement de la syntaxe (dyssyntaxie, agrammatisme) et des modifications de la prosodie (dysprosodie).
- Le manque du mot est un trouble très fréquent bien mis en évidence par les épreuves de dénomination d'objets ou d'images. La dissociation automatico-volontaire est caractérisée par le fait qu'un mot non évoqué en situation de test peut l'être dans le discours spontané, lorsqu'il est inséré dans une série (jours

Tableau 10.1. Examen d'un aphasique.

I. Langage oral	1. Expression	Langage spontané : nom, profession, histoire de la maladie Répétition de mots, de phrases de longueur croissante Formulation de séries : mois de l'année, jours de la semaine Dénomination d'objets ou d'images Description d'une image complexe Récit d'une histoire (<i>Le Petit Chaperon rouge</i>)
	2. Compréhension	Désignation d'objets, d'images Exécution d'ordres simples : ouvrez les yeux, fermez la bouche Exécution d'ordres complexes : mettez la main droite sur l'oreille gauche Épreuve des trois papiers (consigne précise attachée à chacun des trois papiers)
II. Langage écrit	1. Lecture	Identification de lettres, syllabes, mots Lecture à voix haute Compréhension du langage écrit : exécution d'ordres écrits Correspondance de mots écrits et d'images, de phrases écrites et d'action
	2. Écriture	Spontanée, dictée, copiée
III. Épreuves plus élaborées		Définition de mots, de proverbes Construction d'une phrase avec 2 ou 3 mots fournis au sujet Critique d'histoires absurdes

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

de la semaine, mois de l'année) ou dans une chanson. Il peut aussi être évoqué si l'on propose au patient une formule verbale adéquate (« Je regarde l'heure à ma... » « montre »).

- Réduction de la fluence verbale et manque du mot sont habituellement associés. Il arrive que le patient dise avoir le mot « sur le bout de la langue » : il est alors aidé lorsque l'examinateur lui fournit l'ébauche orale du premier phonème du mot (« st... » → « stylo »).
- Les troubles phonétiques portent sur la réalisation motrice des phonèmes qui sont déformés : syndrome de désintégration phonétique. Ils sont bien mis en évidence par la répétition de mots de longueur et de complexité croissante.
- Une apraxie buccofaciale est souvent associée, se traduisant par l'impossibilité d'effectuer volontairement des mouvements relativement précis de la langue et des lèvres. La variabilité et la complexité des troubles phonétiques de nature aphasique les distinguent des dysarthries « périphériques » observées dans les syndromes bulbaires, pseudobulbaires, cérébelleux ou dystoniques.

– Les troubles phonologiques portent sur l'agencement des phonèmes pour constituer des mots. Ils ont pour conséquence des paraphasies. Les *paraphasies phonémiques* résultent de l'omission, de l'ajout ou du déplacement de phonèmes donnant lieu à la production de « non-mots » : elles sont habituellement des déformations du mot attendu : par exemple « colomotive » pour « locomotive », « Sekestradjan » pour « Tchécoslovaquie ». Parfois, l'anarchie dans l'agencement des phonèmes est telle que le résultat est un jargon. Dans les *paraphasies verbales*, le mot approprié est remplacé par un autre mot de la langue pouvant avoir ou non une relation avec le mot attendu : relation morphologique (« bouton » pour « boulon ») ou sémantique (« chaise » pour « table »). Lorsqu'elles sont abondantes, ces paraphasies verbales peuvent aboutir à un jargon. Au-delà d'un trouble purement aphasique, des paraphasies verbales peuvent avoir la signification d'un trouble sémantique dans lequel la signification même de l'objet est en cause comme c'est le cas dans la démence sémantique.

- **Compréhension orale.** L'évaluation de la compréhension du langage oral repose sur des épreuves étudiant l'identification des phonèmes (différenciation de mots de forme proche : râteau/rameau), la compréhension des mots (désignation d'un objet qui est dénommé), la compréhension syntaxique (prendre un objet et le placer à côté, au-dessus ou au-dessous d'un autre ; exécution de consignes complexes), la compréhension d'un récit.

- **Langage écrit.** À la différence du langage oral, le langage écrit n'est pas une compétence quasi universelle. Nombre d'individus en restent privés. Acquis plus tardivement dans l'histoire des civilisations et de l'individu, son atteinte est généralement plus précoce et plus marquée que celle du langage oral. Largement subordonné au langage oral, le langage écrit dispose cependant d'une certaine autonomie comme le montre son acquisition par des sujets dépourvus de langage oral (surdi-mutité). L'examen du langage écrit doit porter sur le versant réceptif (lecture) et sur le versant expressif (écriture), en distinguant les performances concernant les lettres et les mots. Pour la lecture, il faut distinguer lecture à voix haute et compréhension, porte d'entrée visuelle ou auditive (sur épellation), possibilité ou non de la copie. Pour l'écriture, il faut distinguer les troubles portant sur le graphisme ou la disposition dans l'espace de l'écriture des troubles de nature proprement aphasique. L'étude du langage écrit se prête particulièrement bien à l'approche cognitive de l'aphasie ayant conduit à distinguer une voie phonologique et une voie lexico-sémantique qui peuvent être atteintes de façon inégale. L'atteinte de la voie phonologique se traduit par des difficultés dans la lecture des non-mots (logatomes : association de phonème n'aboutissant pas à un mot de la langue) alors que la reconnaissance globale des mots connus est possible. Dans l'atteinte de la voie lexicale, c'est la reconnaissance globale des mots qui est perturbée alors que la lecture phonologique est conservée, y compris pour les logatomes.

- **Calcul.** Relativement indépendants, langage verbal et langage des chiffres sont néanmoins intriqués. Une acalculie est fréquente chez les aphasiques. Elle peut intéresser l'identification, l'expression des chiffres (par oral ou par écrit), mais aussi le maniement des symboles dans des opérations simples ou complexes.

Principales variétés de l'aphasie

Aphasies non fluentes

L'aphasie de Broca

Elle est dominée par un trouble de l'expression associant une réduction du discours, des troubles arthriques dont la formule est celle de la désintégration phonétique, un manque du mot et un agrammatisme. La réduction du discours peut être extrême, ramenant l'expression à une stéréotypie (« tan tan » du patient de Broca) ou une formule verbale (« crénom » de Baudelaire) plus ou moins modulées par l'état émotionnel.

À un degré de moins, le discours est pauvre, lent, monotone (dysprosodie), émaillé de formules automatiques. Les réponses sont courtes, réduites à un petit nombre de mots concrets sémantiquement corrects. Le style peut être télégraphique (agrammatisme) fait de substantifs et de verbes à l'infinitif, dépourvu de mots grammaticaux (articles, prépositions). L'association à une apraxie buccofaciale est presque constante.

La compréhension est en apparence bien préservée comme le montre la désignation des objets et des images et l'exécution des ordres simples. Néanmoins, les signes plus complexes impliquant des relations grammaticales du type « avant, après, entre, au-dessus, au-dessous » provoquent souvent des échecs.

Dans la plupart des cas, l'aphasie de Broca est la conséquence d'une lésion hémisphérique gauche, responsable aussi d'une hémiplégie droite et parfois d'une apraxie idéomotrice qu'il est possible d'objectiver au niveau du membre supérieur gauche. Elle s'installe brutalement et obéit à une évolution assez constante : après une phase de suspension plus ou moins complète et prolongée, le retour du langage peut prendre la forme d'une expression réduite ou d'une stéréotypie. Exceptionnellement, celle-ci est définitivement fixée. En règle générale, l'évolution se fait vers un langage réduit, agrammatique, plus ou moins anarthrique, émaillé d'expressions automatiques parfaitement énoncées.

Les lésions responsables de ce type d'aphasie intéressent l'aire de Broca, c'est-à-dire le tiers postérieur de la troisième circonvolution frontale gauche, juste en avant de l'aire de représentation de la face (figure 10.4). En réalité, les lésions débordent toujours cette région pour intéresser le cortex frontal de la convexité, l'opercule rolandique, l'insula et souvent la capsule interne et le noyau lenticulaire.

Anarthrie pure (« apraxie de la parole »)

Elle résulte d'une lésion du cortex prémoteur. Dans cette forme rare d'aphasie, la désintégration phonétique est isolée, la compréhension est parfaite et l'expression écrite est normale.

Aphasie transcorticale motrice (aphasie dynamique de Luria)

Elle est liée à une lésion frontale gauche. Le discours est réduit alors qu'il n'y a pas de trouble arthrique. La répétition est correcte, ce qui est un caractère distinctif des aphasies transcorticales. La fluence verbale (énoncer des noms d'animaux,

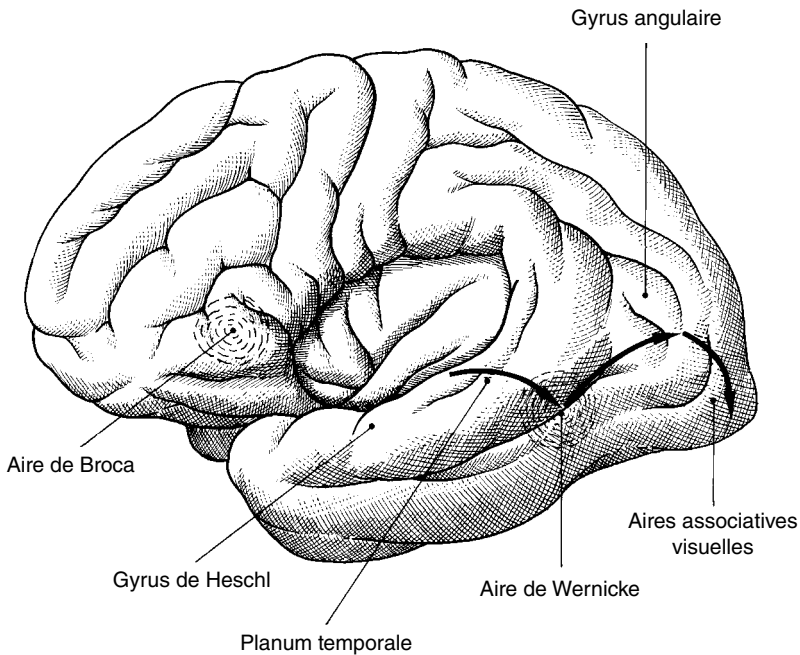


Figure 10.4. La face externe du lobe temporal est réclinée, visualisant la face supérieure.
Source : D'après N. Geschwind, 1970.

des mots commençant par une lettre donnée...) est effondrée, faisant apparaître des persévérations. Des paraphasies verbales apparaissent dans le discours spontané, mais la dénomination des objets est satisfaisante. La compréhension n'est perturbée que pour les phrases complexes.

Aphasies fluentes

Aphasie de Wernicke

Le discours, plus ou moins logorrhétique, correctement articulé, est caractérisé par la présence de paraphasies phonémiques et de paraphasies verbales. Les paraphasies et néologismes peuvent constituer un jargon inextinguible et asémantique (dépourvu de sens). À un moindre degré, le langage spontané contient peu de paraphasies, mais il se caractérise par l'imprécision des termes, les circonlocutions et approximations successives. Les paraphasies sont mises en évidence dans les épreuves de dénomination. L'évocation du mot approprié n'est pas facilitée par l'ébauche orale. La répétition est perturbée, faisant apparaître des paraphasies.

La compréhension est toujours perturbée, parfois très sévèrement. Lorsque le déficit de la compréhension est moins sévère, il est plus marqué pour les mots isolés que pour les phrases où le contexte paraît faciliter la compréhension. Le langage écrit est perturbé comme le langage oral, mais pas nécessairement au même degré. On distingue au sein de l'aphasie de Wernicke une variété « *temporale* », où

prédominant les troubles de la compréhension et de l'expression du langage oral, et une forme « *pariétale* », où les troubles du langage écrit sont prédominants : alexie aphasique, agraphie et acalculie.

Les lésions responsables intéressent l'aire de Wernicke (partie postérieure des deux premières circonvolutions temporales) et la partie adjacente du lobule pariétal inférieur (gyrus supramarginal et gyrus angulaire).

Aphasie transcorticale sensorielle

La séméiologie est voisine de celle de l'aphasie de Wernicke. Elle en diffère par le fait que la répétition est parfaite, même pour les mots et les phrases que le patient ne comprend pas. La répétition a parfois un caractère écholalique, « à la manière d'un perroquet ». La lésion est plus limitée, respectant en avant la boucle audio-phonatoire (figure 10.3).

Aphasie de conduction

Elle se caractérise par un langage spontané fluent riche en paraphrasies phonémiques ou verbales, un trouble majeur de la répétition contrastant avec la préservation de la compréhension. Les lésions intéressent le plus souvent la première circonvolution temporale gauche et/ou le faisceau arqué qui unit l'aire de Wernicke à l'aire de Broca.

Surdité verbale

La surdité verbale correspond à la perte de la compréhension du langage oral avec impossibilité de la répétition. Ce trouble contraste avec une expression orale et graphique satisfaisante et la compréhension normale du langage écrit. Les lésions responsables, uni- ou bilatérales, interrompent les connexions existant entre les aires auditives et l'aire de Wernicke.

Alexies

- *Alexie pure ou agnosique (alexie sans agraphie)*. Il s'agit d'un patient qui, de façon souvent subite, s'aperçoit qu'il ne peut plus lire. La difficulté est plus grande pour l'identification des mots (appréhension globale) que pour l'identification des lettres isolées. La copie est imparfaite, alors que l'écriture spontanée ou sous dictée est satisfaisante. L'identification des mots épelés est normale. L'alexie agnosique est souvent associée à une hémianopsie latérale homonyme droite et à des manifestations d'une agnosie visuelle, notamment agnosie pour les couleurs. Un infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche est habituellement responsable de ce syndrome. La lésion peut être limitée, intéressant le cortex inféro-temporal gauche, ou plus étendue, réalisant une dysconnexion de cette région du fait d'une hémianopsie latérale homonyme droite et d'une interruption des fibres provenant du lobe occipital droit par le corps calleux.
- *Alexie avec agraphie*. Des troubles de la lecture et de l'écriture sont habituels dans les diverses formes d'aphasie, souvent plus marqués que l'atteinte du langage oral. Cependant, il existe des cas où les troubles prédominent sur le langage écrit, lecture et écriture. Dans ces cas, la lecture des lettres n'est pas supérieure à la lecture des mots et l'alexie existe quelle que soit la porte d'entrée : visuelle, tactile ou auditive sur épellation.

Agraphies

- *L'agraphie pure* est définie par un trouble isolé du graphisme en l'absence de tout autre trouble significatif du langage et de trouble praxique. Tout à fait rare, elle est liée classiquement à une lésion de l'aire graphémique d'Exner à la partie postérieure de la circonvolution frontale moyenne.
- *L'agraphie aphasique* est la manifestation dans l'écriture des troubles qui ont été étudiés dans le langage oral. Bien qu'il existe parfois une dissociation entre la possibilité de dénommer par écrit et oralement, le trouble du langage oral se retrouve généralement dans le langage écrit. La réduction du langage, l'agrammatisme ont leur équivalent écrit. Il en est de même pour le jargon et les paraphasies, dont l'écriture constitue parfois un mode de facilitation, de même qu'elle fournit de nombreux exemples de dyssyntaxie. Enfin, une dysorthographe rebelle survit souvent à la régression des autres manifestations de l'aphasie.
- *L'agraphie apraxique* peut se traduire par des anomalies des gestes élémentaires de l'écriture, une distorsion des lettres, des persévérations de lettres ou de syllabes, Elle oriente vers une lésion pariétale. Dans l'agraphie spatiale, la répartition spatiale des éléments graphiques est désordonnée ; une lésion pariétale est habituellement en cause, plus particulièrement de l'hémisphère droit.

Aphasies sous-corticales

Des lésions sous-corticales de l'hémisphère dominant, notamment thalamiques ou lenticulostrées, peuvent donner lieu à des troubles du langage. Ces aphasies, qualifiées de « dissidentes », peuvent être fluentes (lésion thalamique) ou non fluentes avec ou sans troubles arthriques (lésion lenticulostrée). Elles comportent de nombreuses paraphasies verbales, parfois une incohérence du discours. La répétition et la compréhension sont habituellement normales.

Causes des aphasies

La cause d'une aphasie détermine son mode d'installation, aigu ou progressif.

- **Aphasie d'installation aiguë.** Une aphasie d'installation aiguë peut être la conséquence d'un traumatisme crânien, d'un processus infectieux ou inflammatoire, mais, le plus souvent, elle traduit la constitution d'un accident vasculaire cérébral de nature ischémique ou hémorragique. *Les infarctus cérébraux* sont de loin la cause la plus fréquente. Des troubles du langage sont la règle lorsque l'infarctus intéresse le territoire de l'artère cérébrale moyenne gauche. Une lésion du territoire prérolandique donne lieu au tableau de l'aphasie de Broca, associée à une hémiplégie à prédominance brachiofaciale. Une lésion du territoire rétrorolandique détermine une aphasie de Wernicke, parfois isolée lorsque l'infarctus est limité au territoire des branches temporales. Plus souvent, l'aphasie de Wernicke est associée à un déficit sensitivo-moteur de l'hémicorps droit, une hémianopsie droite, des troubles apraxiques. Une aphasie totale est la conséquence d'un infarctus étendu, pré- et rétrorolandiques. Un infarctus du territoire de l'artère cérébrale antérieure gauche donne lieu au tableau de l'aphasie transcorticale motrice ou l'aphasie dynamique de Luria ; une hémiplégie droite à prédominance crurale, un comportement de préhension et les autres éléments du syndrome frontal sont en

règle générale associés. Lorsqu'un infarctus du territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche comporte des troubles du langage, le syndrome réalisé peut être celui d'une alexie pure sans agraphie ou, en cas d'atteinte du territoire profond, d'une aphasia thalamique.

- **Aphasie aiguë transitoire.** Une aphasia aiguë transitoire peut être causée par :
 - *un accident ischémique transitoire* : le trouble du langage d'installation brutale est alors entièrement régressif en quelques heures ou quelques minutes. Rétrospectivement, il peut être difficile sur les données de l'interrogatoire de faire la distinction entre un trouble véritablement aphasique, impliquant le territoire carotidien gauche, et un trouble de nature purement dysarthrique, pouvant s'expliquer par une perturbation circulatoire dans le système vertébro-basilaire ;
 - *une crise épileptique partielle* : diverses formules sémiologiques peuvent être observées : arrêt simple de la parole (partie basse de la région rolandique de l'un ou l'autre hémisphère), crise palilalique marquée par la répétition d'une syllabe, d'un mot, d'une courte phrase (aire motrice supplémentaire gauche à la face interne du lobe frontal) ; production paraphasique et jargonnée (convexité temporale gauche). Il arrive qu'un état de mal épileptique partiel, temporal gauche, soit à l'origine d'une aphasia prolongée, fluctuante, durant des heures voire des jours. Le diagnostic repose sur l'EEG (électroencéphalogramme), qui montre une activité critique subintrante prédominant sur le lobe temporal gauche ;
 - *une aura migraineuse* : une sémiologie aphasique impressionnante, associant des troubles de l'expression et de la compréhension, portant sur le langage oral et écrit, peut correspondre à une aura migraineuse. Il s'y ajoute habituellement des phénomènes parasthésiques et un scotome scintillant. La durée moyenne de ces manifestations neurologiques est de l'ordre de 15 à 30 minutes.
- **Aphasies primaires progressives.** Elles sont la conséquence de maladies neurodégénératives. La cause la plus habituelle est la dégénérescence frontotemporale, mais ce syndrome peut aussi être observé dans la maladie d'Alzheimer. On peut rapprocher de ces aphasies primaires progressives, d'autres syndromes neuropsychologiques progressifs en relation avec des atrophies cérébrales circonscrites : apraxie progressive, agnosie progressive.

Mémoire

La mémoire désigne la capacité d'enregistrer des informations de façon transitoire ou durable. Un degré suffisant de vigilance et d'attention est un préalable, mais les chances pour une information d'être enregistrée ou évoquée sont étroitement liées au halo de vécu qui lui est associé. La mémoire comporte plusieurs composantes (figure 10.5).

Mémoire déclarative et mémoire procédurale

La mémoire déclarative, explicite (exprimée par le langage), est le propre de l'homme. C'est elle qui est le plus communément étudiée en clinique.

La mémoire procédurale, implicite, qui s'exprime dans l'action, existe chez l'homme et chez l'animal. Elle est le support d'activités automatiques telles que

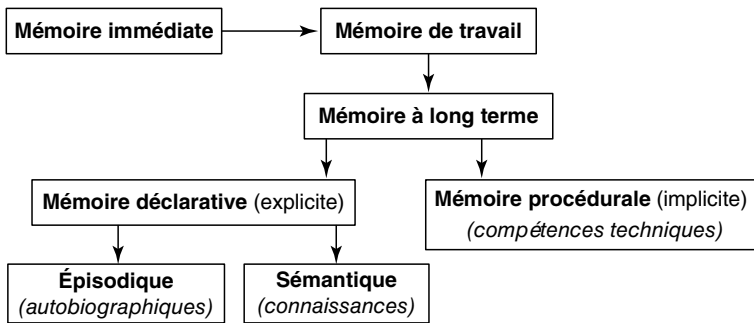


Figure 10.5. Étapes et catégorisation de la mémoire.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

faire du vélo, du ski, conduire une automobile, utiliser un matériel familier, jouer du piano. Les structures sous-corticales jouent un rôle important dans la mémoire procédurale qui est particulièrement résistante.

Mémoire immédiate et mémoire de travail

La *mémoire immédiate* est la capacité de restituer sans délai une information, par exemple une série de mots ou une série de chiffres (empan verbal). Pour les chiffres, cette capacité est limitée habituellement à 7 ± 2 items. Cette mémoire est dite aussi sensorielle dans la mesure où elle résulte de l'activation du cortex associatif annexé aux diverses modalités sensorielles. Elle est inférieure à une minute : le temps nécessaire à la réalisation d'une tâche simple telle que faire un numéro de téléphone qu'on vient de consulter.

La *mémoire de travail* prolonge la mémoire immédiate au prix d'un effort d'attention et de concentration, permettant le maintien en mémoire des éléments nécessaires à la résolution d'un problème élémentaire. Elle fait intervenir une répétition subvocale par le jeu de la boucle audio-phonatoire. La mémoire de travail peut aussi concerner le maintien temporaire d'informations visuospatiales. Comme la mémoire immédiate, elle est étudiée sans délai, mais en compliquant la tâche pour éviter une simple restitution automatique, par exemple en demandant de répéter les items ou de désigner les objets dans l'ordre inverse de leur présentation. La dimension attentionnelle de la mémoire de travail implique le rôle du cortex préfrontal dirigeant l'attention et contrôlant les interférences. La mémoire de travail augmente progressivement chez l'enfant et diminue progressivement chez le sujet âgé. On peut en rapprocher le trouble de la *mémoire prospective* : oubli de réaliser une action différée.

Mémoire à long terme

La mémoire à long terme a deux aspects : la *mémoire sémantique* et la *mémoire épisodique*.

- **Mémoire sémantique** (« je sais »). La mémoire sémantique, dite aussi didactique, englobe l'ensemble des connaissances d'un individu, tels que l'orthographe,

le sens des mots, l'histoire, la géographie, la signification des concepts, indépendamment des circonstances dans lesquelles elles ont été acquises. C'est une mémoire partagée, commune à un grand nombre d'individus.

• **Mémoire épisodique (« je me souviens »).** La mémoire épisodique, dite aussi autobiographique, concerne les expériences personnelles du sujet dans leur contexte temporo-spatial spécifique : c'était où et quand ? L'enregistrement (encodage) et la rétention (stockage) des souvenirs dépendent du contexte dans lequel les événements ont été vécus et notamment de leur dimension affective. Le rappel de ces expériences peut résulter d'une recherche volontaire, survenir en apparence de façon spontanée ou être déclenché par un indice (*La Madeleine de Proust*). La mémoire épisodique est évaluée en interrogeant le sujet sur son vécu, récent et ancien, allant de son dîner ou du temps qu'il a fait la veille, à l'évocation des événements marquants qui ont émaillé son existence. Lorsqu'il existe une atteinte de la mémoire épisodique, les souvenirs les plus anciens sont plus résistants que les souvenirs les plus récents (loi de Ribot).

Évaluation de la mémoire déclarative

En situation de tests, la mémoire déclarative est jugée sur le rappel différé d'un matériel verbal ou visuel. Il s'agit par exemple de trois mots (un nom de fleur, un prénom, le nom d'un objet) dont on demande au patient de se souvenir. Après qu'il a effectué une autre tâche, il lui est demandé de restituer les trois mots, d'abord en rappel libre puis, en cas d'échec, en rappel indicé (Quelle était la fleur ? le prénom ? l'objet ?). Une réussite en rappel indicé contrastant avec un échec en rappel libre montre qu'il ne s'agit pas d'un trouble de l'encodage (rôle du cortex temporal interne) mais de l'évocation (rôle du cortex préfrontal). Le test peut être sensibilisé en utilisant cinq mots (tableau 10.2).

L'influence de la répétition (trois essais successifs) sur la restitution d'une série de quinze mots énoncés lentement permet d'évaluer les capacités d'apprentissage.

Tableau 10.2. L'épreuve des cinq mots de B. Dubois.

- | |
|--|
| 1. « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure : musée, limonade, sauterelle, passoire, camion. » |
| 2. Encodage sémantique : « Pouvez-vous tout en regardant la liste me dire quel est le nom de l'ustensile de cuisine, du moyen de transport, de la boisson, du bâtiment, de l'insecte ? » |
| 3. Contrôle de l'enregistrement par RLI et, seulement pour les mots non rappelés, rappel indicé (RII).
Score rappel immédiat : $RLI + RII$: 0 à 5 |
| 4. Après une tâche cognitive intercurrente (empan des chiffres dans l'ordre), étude de la mémorisation par rappel différé : RDL puis RDI, selon la même procédure.
Score rappel différé : $RDL + RDI$: 0 à 5
Le score total est normalement égal à 10 |

RDI : rappel différé indicé ; RDL : rappel différé libre ; RII : rappel indicé immédiat ; RLI : rappel libre immédiat.

Source : Dubois B, Touchon J, Portet F, et al. « Les 5 mots », épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Press Med.* 2002 ; 31.

Lors du premier essai, le résultat est voisin de l'empan en mémoire immédiate, les mots restitués étant les derniers énoncés. L'influence de l'amorçage sur la restitution de mots montre les limites de la distinction mémoire explicite-mémoire implicite. Certains patients, incapables de restituer une liste de mots en rappel libre, donnent ces mots en ayant l'impression de le faire au hasard lorsqu'on leur présente une liste de trigrammes dont certains reproduisent les trois premières lettres d'un mot de la liste (gué- → guépard). L'amélioration par l'indiciage indique que l'information a été encodée et qu'il s'agit d'un trouble du rappel observé notamment dans « l'oubli bénin de la sénescence ».

Les capacités d'encodage peuvent être altérées de façon durable, comme dans la maladie d'Alzheimer, ou de façon transitoire, donnant alors lieu à une amnésie lacunaire qui se traduit par un trou dans la biographie du sujet. Des exemples d'amnésie lacunaire sont représentés par l'amnésie consécutive à un épisode confusionnel, à une crise d'épilepsie ou à un traumatisme crânien.

L'échelle de mémoire de Wechsler établit un quotient mnésique (MQ) qui peut être comparé au quotient intellectuel (QI). Des ensembles de tests plus spécifiques sont proposés, mais leur utilisation ne relève pas de la pratique clinique courante. Dans tous les cas, l'évaluation du déficit mnésique sera complétée par une appréciation du jugement que le patient porte sur sa mémoire et un inventaire des moyens qu'il emploie pour parer au déficit : prise de notes, recours à une imagerie visuelle.

Passage de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (stockage)

Plus de 99 % des informations ne passent pas dans la mémoire à long terme, ce qui souligne l'importance de l'oubli : « Le sage écarte ce qui est accessoire » (William James).

Le passage dans la mémoire à long terme nécessite la circulation de l'information dans une boucle d'apprentissage : *le circuit de Papez* (figure 10.6). Ce circuit est alimenté par des informations provenant des cortex associatifs. Ces informations convergent vers l'aire entorhinale qui assure la transition entre le néocortex et l'hippocampe qui est la porte d'entrée dans le circuit.

En aval de l'hippocampe, on trouve des fibres formant la fimbria à la face interne de l'hippocampe. La fimbria se prolonge par le fornix qui passe sous le splenium puis se dirige en avant sous le corps calleux. Le pilier antérieur du fornix passe devant le trou de Monro pour se terminer dans le corps mamillaire et les noyaux du septum. Le faisceau de Vicq d'Azyr connecte le corps mamillaire au noyau antérieur du thalamus dont les projections se font sur le cortex cingulaire à la face médiane du lobe préfrontal. Le circuit est bouclé par les connexions entre le cingulum et l'hippocampe qui « décide » si l'information doit être stockée.

Des connexions de ce circuit avec le circuit de l'émotion centré sur l'amygdale temporale rendent compte de l'importance du facteur émotionnel dans le stockage des souvenirs.

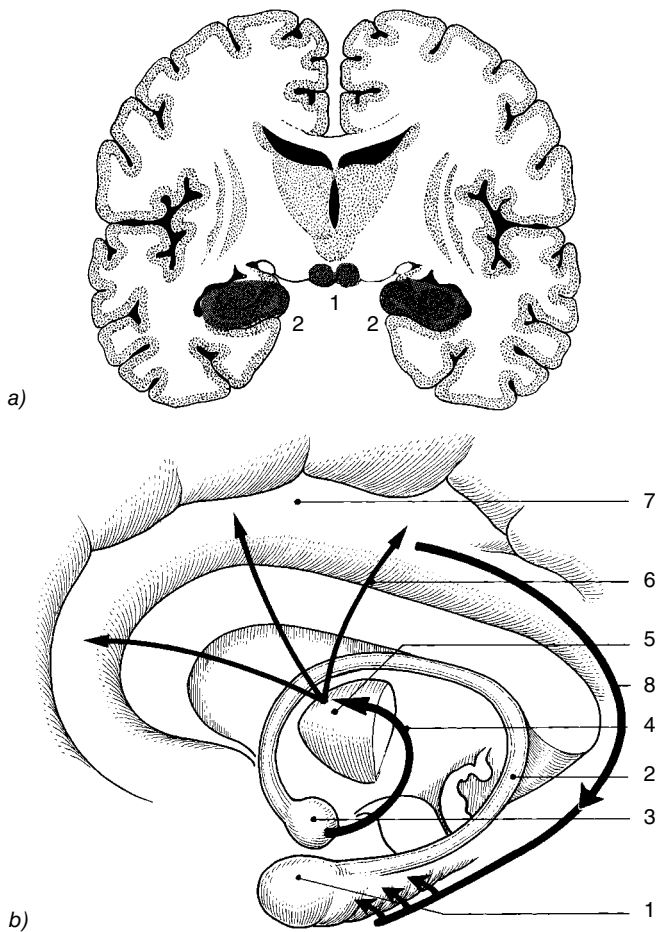


Figure 10.6. Mémoire et dispositifs neuronaux.

a) Siège habituel des lésions responsables d'un syndrome amnésique : 1. lésions bilatérales des corps mamillaires ; 2. lésions bilatérales des hippocampes.

b) Schématisation du circuit de Papez : 1. hippocampe ; 2. fornix ou trigone ; 3. corps mamillaire ; 4. faisceau de Vicq d'Azyr ; 5. noyau antérieur du thalamus ; 6. fibres thalamocingulaires ; 7. gyrus cingulaire ; 8. cingulum.

Source : D'après J.-L. Signoret, 1983.

Syndromes amnésiques

Syndrome amnésique de Korsakov

Il s'agit d'un syndrome anatomo-clinique dû à des lésions bilatérales du circuit de la mémoire de Papez. Il se traduit par l'association d'une amnésie épisodique rétrograde d'étendue variable, autobiographique, respectant la mémoire sémantique et la mémoire procédurale, et d'une amnésie antérograde massive avec

oubli à mesure. Ces sujets ne sont pas confus et n'ont pas de détérioration globale des capacités intellectuelles. Selon le siège des lésions, on distingue des amnésies diencéphaliques et des amnésies hippocampiques :

- *les amnésies diencéphaliques* sont dues à des lésions du plancher de l'hypothalamus (corps mamillaires) et/ou thalamus médian. Le syndrome amnésique est habituellement sévère, associé à des fabulations, à des fausses reconnaissances et une anosognosie. Les causes sont l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, l'infiltration de l'hypothalamus (tumorale ou inflammatoire), les infarctus thalamiques bilatéraux, la rupture d'un anévrisme de l'artère communicante antérieure ;
- *les amnésies hippocampiques* ne comportent habituellement pas de fabulations ou de fausses reconnaissances. Les causes habituelles sont des encéphalites : encéphalite herpétique ou encéphalites auto-immunes paranéoplasiques ou idiopathiques.

L'amnésie de la maladie d'Alzheimer est une amnésie hippocampique : les lésions débutent au niveau de l'hippocampe et à la phase initiale de la maladie, les troubles mnésiques sont isolés ; ils sont peu ou pas améliorés par l'indigage.

Les lésions unilatérales du circuit de Papez ne donnent pas lieu à une amnésie sévère ou durable, mais les tests peuvent faire apparaître un déficit prédominant sur la mémoire verbale (lésions gauches) ou sur la mémoire spatiale (lésions droites).

Ictus amnésique idiopathique (amnésie globale transitoire)

C'est une amnésie épisodique. L'attention de l'entourage est attirée par le fait que le patient se met soudain à poser des questions concernant le lieu, la date, la situation présente, l'activité en cours. Il existe un trouble de la mémoire antérograde : le patient oublie à mesure les réponses qui lui sont données et pose de façon répétée les mêmes questions. Le trouble de la mémoire porte aussi sur la période ayant précédé le début de l'épisode. L'étendue de cette amnésie rétrograde qui peut porter sur des événements autobiographiques ou publics importants est variable, allant de quelques jours à plusieurs années. L'épisode se déroule dans un état de conscience claire, sans élément confusionnel. Les capacités acquises antérieurement sont conservées. La résolution de l'épisode, dont la durée moyenne est de 4 à 10 heures, est rapidement progressive, marquée par la disparition de l'oubli au fur et à mesure et la récupération des souvenirs anciens qui ne pouvaient pas être évoqués pendant l'ictus amnésique. Les études neuropsychologiques effectuées au cours de l'épisode ont montré le caractère global du trouble de l'apprentissage qui porte sur la mémoire verbale et non verbale. L'IRM (imagerie par résonance magnétique), lorsqu'elle est réalisée, montre dans environ 70 % des cas en diffusion un petit hypersignal hippocampique, plus fréquemment détecté lorsque l'examen est réalisé 24 à 48 heures après le début de symptômes et qui n'a pas la signification d'une ischémie cérébrale.

Dans la grande majorité des cas, l'ictus amnésique est idiopathique. Il survient le plus souvent après 50 ans (âge moyen : 62 ans), avec une fréquence équivalente dans les deux sexes. Son incidence à partir de 50 ans est de 23,5 pour 100 000. Un stress déclenchant est trouvé dans au moins un tiers des cas, de

nature psychologique et/ou physique. En dehors du risque de récurrence (environ un quart des cas), le pronostic des formes idiopathiques est bon : absence de séquelles mnésiques et non-majoration du risque d'évolution vers une démence ou de survenue d'événement cérébrovasculaire.

L'ictus amnésique idiopathique est la conséquence d'un dysfonctionnement transitoire au sein du circuit hippocampo-mamillo-thalamo-cingulaire dont le mécanisme pourrait être celui de la dépression envahissante de Leao — impliquée aussi dans l'aura migraineuse. Une autre hypothèse évoque un trouble circulatoire résultant d'une hyperpression veineuse liée à une insuffisance valvulaire dans le système jugulaire interne.

Amnésie épileptique transitoire

L'ictus amnésique idiopathique peut être difficile à distinguer de l'amnésie épileptique transitoire qui est une variété d'épilepsie temporale interne tardive. Dans ce cas les épisodes sont récurrents, se répétant plusieurs fois par an ; leur durée est plus courte, rarement supérieure à 3 heures ; la survenue au réveil est évocatrice. Les patients ont parfois un souvenir partiel du contenu de leurs épisodes ; des signes plus classiques d'épilepsie temporale sont parfois associés ; des troubles mnésiques discrets peuvent persister entre les épisodes ; l'EEG prolongé montre souvent des anomalies (pointes, ondes à front raide) temporales ou frontotemporales ; l'IRM objective parfois des lésions séquellaires ou potentiellement évolutives telles qu'un méningiome ou un astrocytome de bas grade. Le traitement antiépileptique (lamotrigine) prévient le plus souvent la récurrence des accès. Dans quelques cas, des épisodes d'amnésie épileptique transitoire précèdent la révélation d'une maladie neurodégénérative.

Activités gestuelles — Apraxies

Le geste propositionnel est le moyen pour l'organisme d'agir sur le monde extérieur de façon à l'explorer et à le modifier ; c'est la manipulation des objets. Cependant, le geste peut se détacher de l'objet et figurer l'action en son absence. Bien plus, il peut s'autonomiser pour revêtir un sens arbitraire ; c'est le geste symbolique.

La coopération du cerveau antérieur — qui gère l'intention — et du cerveau postérieur — où s'inscrit la représentation — est indispensable à l'élaboration du geste. Le lobe pariétal intègre des données perceptives somesthésiques et visuelles, et conserve les schèmes perceptivo-moteurs issus de l'assimilation des expériences antérieures. Le lobe frontal contrôle la sélection et s'oppose aux persévérations gestuelles.

Les deux hémisphères cérébraux sont concernés. La section du corps calleux a montré que chacun d'eux peut assurer une manipulation satisfaisante par la main controlatérale. Néanmoins, la préférence manuelle montre que leur participation est inégale. La dominance de l'hémisphère gauche s'impose pour la manipulation, qui engage le plus souvent la participation des deux mains. Elle s'affirme

lorsque l'activité devient intentionnelle et doit être soumise à un plan. Elle est totale pour le geste symbolique. Chez la presque totalité des sujets, cette prise en charge du geste par un hémisphère va de pair avec le contrôle du langage par le même hémisphère. L'interdépendance est complexe puisque le langage des gestes est acquis par les sourds-muets en l'absence de tout langage oral.

L'apraxie est un trouble de la réalisation des mouvements appris, non expliqué par un déficit neurologique élémentaire. Les manifestations de l'apraxie dans la vie quotidienne peuvent avoir attiré l'attention : difficultés de l'habillage, des activités ménagères, de l'écriture ; échec pour l'ouverture d'une porte, la fermeture d'un robinet, le maniement du levier de vitesse. En vérité, la conservation relative des gestes automatiques de la vie quotidienne masque souvent l'apraxie qui n'apparaît qu'en situation d'examen, en particulier en sollicitant des mouvements arbitraires hors situation.

L'examen doit être conduit (tableau 10.3) en tenant compte non seulement du résultat brut (réussite ou échec) mais aussi des modalités de la réalisation, des commentaires du patient, des différences entre la réalisation sur ordre et sur imitation.

• **Apraxie cinétique ou mélo-cinétique.** Elle se caractérise par une difficulté à effectuer les mouvements fins, rapides et précis, tels que pianoter. Elle est souvent associée à de la négligence motrice et à des formules toniques rappelant les réactions de préhension ou d'évitement. C'est un trouble unilatéral observé dans

Tableau 10.3. Conduite de l'examen à la recherche d'une apraxie.

1. Manipulation concrète d'objets (gestes transitifs)	Dans une activité simple : utilisation d'un peigne, d'une brosse à dents, d'un briquet, d'une épingle de nourrice Dans une activité complexe : allumer une bougie à l'aide d'une boîte d'allumettes, faire un paquet
2. Exécution de gestes ne comportant pas l'utilisation d'objets (gestes intransitifs) sur ordre et sur imitation	Gestes symboliques : signe de croix, salut militaire, pied de nez, dire adieu, gronder Gestes mimés : enfoncer un clou, repasser, scier, se brosser les dents Gestes arbitraires imités : les doigts en anneaux croisés, en 8 de chiffres
3. Exécution de séquences arbitraires	Salut militaire, pied de nez, envoyer un baiser Poing, paume, tranche
4. Exécution de gestes contrariés	Coup fort, coup faible
5. Activités graphiques et constructives	Écriture spontanée puis dictée Dessin spontané puis copié d'un triangle, d'une marguerite, d'une bicyclette, d'une maison, d'un cube Reproduction de figures géométriques à l'aide d'allumettes ; utilisation d'un jeu de construction
6. Examen de l'habillage	Veste et pantalon de pyjama, cravate

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

l'hémicorps controlatéral à la lésion qui peut être frontale (prédominance de la préhension) ou pariétale (prédominance de l'évitement).

- **Apraxie dynamique.** Elle se manifeste par des persévérations dans la plupart des tests de l'apraxie. Elle est mise en évidence plus électivement par certains tests : impossibilité de répéter dans un ordre défini trois gestes élémentaires, par exemple le salut militaire, le pied de nez, envoyer un baiser ou encore frapper la table du poing, de la paume puis de la tranche ; impossibilité de soumettre chacune des deux mains à une action alternante de sens opposé (le poing doit être fermé d'un côté en même temps que la paume est ouverte de l'autre) ; impossibilité d'exécuter une consigne contrariante, telle que lever faiblement la main lorsqu'un coup fort est frappé et inversement ; dans le domaine graphique, l'apraxie dynamique entraîne l'incapacité de reproduire un graphisme régulièrement alternant (figure 10.7). L'ensemble de ces désordres indique une perturbation du contrôle exercé sur le geste par le lobe frontal. L'apraxie dynamique est sévère lors des lésions frontales bilatérales. Elle est plus marquée lors des lésions frontales gauches que lors des lésions droites, ce qui pourrait refléter le rôle directeur du langage.

- **Apraxie idéatoire.** C'est un trouble de l'utilisation concrète d'objets (peigne, brosse à dents, verre d'eau et carafe...) qui sont correctement identifiés et dont le patient peut indiquer verbalement l'usage. Le trouble est observé plus souvent en condition d'examen que dans la vie courante. La cause peut être une lésion étendue du lobe pariétal gauche. Bien plus souvent, l'apraxie idéatoire est la conséquence de lésions bilatérales limitées ou non aux lobes pariétaux. Elle est fréquemment observée dans des états démentiels, notamment la maladie d'Alzheimer.

- **Apraxie idéomotrice.** Elle se manifeste dans les gestes ne comportant pas l'utilisation d'un objet réel. Le trouble peut survenir sur ordre et/ou sur imitation. Il peut concerner des gestes non significatifs (placer le dos de la main sur le front, montrer deux doigts d'une main et deux autres doigts de l'autre main...) ou significatifs. Ces derniers peuvent être symboliques (salut militaire, pied de nez) ou mimer l'utilisation d'un objet de façon réflexive (se peigner, se brosser les dents) ou non réflexive (planter un clou, tourner une clé). L'exécution est parfaite quand l'évocation du geste est automatique (faire le signe de croix en entrant dans une église) ou lorsque le patient est autorisé à utiliser réellement l'objet au lieu d'en mimer l'emploi. En règle générale, l'apraxie idéomotrice est bilatérale et résulte d'une lésion intéressant le lobe pariétal gauche ou ses projections sur le cortex moteur associatif gauche. Exceptionnellement, une apraxie idéomotrice unilatérale gauche peut être la conséquence d'une lésion interrompant les voies qui, par



Figure 10.7. Graphisme à reproduire pour objectiver des persévérations dans l'apraxie dynamique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

le corps calleux, unissent le cortex moteur associatif gauche à son homologue dans l'hémisphère droit.

- **Apraxie constructive.** Elle est mise en évidence en demandant au patient de dessiner sur ordre ou sur imitation un triangle, un carré, un cube, une maison, une bicyclette. L'apraxie constructive peut être observée dans les lésions pariétales droites ou gauches. Cependant, les lésions des deux hémisphères ne produisent pas une sémiologie identique. Lors des lésions de l'hémisphère dominant, la dislocation des relations spatiales est totale, et on observe une facilitation par la présence du modèle avec une tendance à l'accolement à ce modèle. Dans les lésions de l'hémisphère droit, la réalisation n'est pas améliorée par la présence du modèle ; la négligence de l'espace gauche et l'impossibilité de maintenir un système de référence stable qui en résulte, paraissent constituer le désordre fondamental.

- **Apraxie de l'habillage.** Observée surtout chez des patients ayant des lésions bilatérales de nature vasculaire ou dégénérative, l'apraxie de l'habillage peut aussi être la conséquence d'une lésion focale, pariétale droite, associée à des troubles de la connaissance de l'hémicorps gauche et de l'espace gauche.

Agnosies

Connaître, c'est pouvoir reconnaître, c'est-à-dire confronter toute expérience perceptive à un ensemble d'expériences antérieures. L'élaboration de ces capacités cognitives repose sur le cortex associatif plurimodal sur lequel convergent des afférences multisensorielles visuo-somesthésiques, mais aussi auditives, voire olfactives.

Connaissance et action sont indissolublement liées. Dans l'identification perceptive d'un objet, le moment « cognitif » ne peut être séparé de l'action par laquelle l'organisme explore les qualités de l'objet, qu'il s'agisse de palpation manuelle ou de mouvements d'exploration du regard.

Par ailleurs, le processus d'identification procède par une succession d'hypothèses et d'essais et, dans ce jeu, le lobe préfrontal intervient de façon déterminante dans la stratégie de l'exploration.

Chacun des deux hémisphères sous-tend des capacités cognitives élaborées. Cependant, le langage acquiert au cours du développement un rôle de plus en plus important dans la connaissance différenciée du monde des objets en permettant la dénomination. Pour cette raison, l'hémisphère dominant pour le langage l'est également pour la plupart des activités cognitives.

Connaissance du corps — Troubles somatognosiques

La connaissance de notre corps (schéma corporel) constitue la référence de nos sensations, le point de départ de nos actions, le repère de notre orientation. Chez l'enfant, la genèse du schéma corporel se fait à partir des schèmes sensori-moteurs élémentaires. Le développement psychomoteur et l'acquisition du langage permettent l'accès à une connaissance conceptuelle. La latéralisation se révèle précocement par l'utilisation préférentielle d'un hémicorps ; le gradient de

différenciation s'accuse au cours de la maturation psychomotrice et se confirme à l'âge de la scolarisation.

- *Le membre fantôme*. Ce phénomène constant chez les sujets amputés après l'âge de 5 ans montre que l'image du corps, une fois constituée, devient relativement indépendante des dispositifs qui ont nourri son élaboration. Il en est de même pour les illusions corporelles observées chez les sujets atteints d'une section médullaire dont toute la partie inférieure du corps est déafférentée.
- Le lobe pariétal joue un rôle prédominant dans la somatognosie, comme le montre l'étude des lésions focales des hémisphères cérébraux. Cette étude démontre en outre que le rôle des deux hémisphères n'est pas équivalent.
- *Lésions de l'hémisphère droit*. L'*anosognosie* de l'hémiplégie et l'*hémiasomatognosie* caractérisent les lésions de l'hémisphère droit (syndrome d'Anton-Babinski). L'*anosognosie* de l'hémiplégie désigne l'attitude psychologique déconcertante du sujet qui, frappé d'une hémiplégie gauche massive, refuse l'existence du trouble même quand on le lui fait constater et se comporte, notamment dans ses efforts pour se lever, comme s'il n'était pas paralysé. Appartenant surtout aux lésions vasculaires dans leur période initiale, l'*anosognosie* de l'hémiplégie est parfois associée à des illusions kinesthésiques entraînant une sorte de fabulation de la motilité. L'*hémiasomatognosie* se caractérise par le fait que le patient refuse de reconnaître comme sien l'hémicorps paralysé. Quand on le lui présente, il l'attribue à un tiers et il s'en plaint comme d'une présence étrangère dans son lit. Cependant, le patient garde l'image d'un corps composé de deux moitiés ; il situe correctement la droite et la gauche, mais l'hémicorps paralysé cesse d'être intégré dans cette image corporelle. À côté du syndrome d'Anton-Babinski, on observe dans les lésions de l'hémisphère mineur des désordres plus nuancés de la somatognosie : *négligence de l'hémicorps*, indifférence relative à l'égard du trouble qui le frappe (*anosodiaphorie*).
- *Lésions de l'hémisphère gauche*. Elles donnent lieu à des perturbations somatognosiques dont les deux traits fondamentaux sont de ne pas être latéralisées et de ne concerner que certains aspects élaborés de la connaissance du corps. L'*autotopagnosie* est la perte de la capacité de désigner sur commande orale les parties du corps ou de les nommer quand on les désigne. Le *syndrome de Gerstmann* associe la perte de la connaissance différenciée des doigts, l'indistinction droite-gauche, une agraphie et une acalculie : les deux premiers de ces troubles concernent un des aspects les plus tardivement acquis de la connaissance du corps. Ces troubles sont observés chez des sujets présentant des lésions de l'hémisphère gauche intéressant la région du pli courbe et du gyrus angulaire.

Connaissance de l'espace — Agnosies spatiales

L'attention spatiale privilégie la perception et l'action en direction d'une région limitée de l'espace. La nouveauté et l'intensité du stimulus engendrent la réaction d'alerte organisée dès le niveau du colliculus supérieur. La valeur motivante de l'objet implique le système limbique. Le cortex pariéto-occipital, qui reçoit les afférences de la voie visuelle dorsale, canalise l'attention spatiale. Le lobe

préfrontal permet au patient d'échapper à cette orientation automatico-réflexe au profit d'une nouvelle orientation vers une autre cible ou en réponse à une consigne.

Négligence spatiale unilatérale

La négligence spatiale unilatérale dans sa forme extrême, où le patient se désintéresse totalement de l'hémi-espace gauche, est observée dans les lésions étendues de l'hémisphère droit, en association avec le syndrome d'Anton-Babinski. Tout se passe comme si la privation de l'hémisphère droit, concerné de façon à peu près égale par les deux hémi-espaces, laissait le champ libre à l'hémisphère gauche tourné préférentiellement vers l'hémi-espace droit.

Tous les degrés existent dans ce phénomène de négligence de l'hémi-espace gauche. Même dans ses formes moins caricaturales, la négligence spatiale unilatérale prédomine dans les lésions de l'hémisphère droit. Il peut être manifeste, s'exprimant dans le comportement du patient qui se désintéresse des objets et des personnes se trouvant à sa droite (négligence attentionnelle), ne mange que les aliments présents dans la partie droite de son assiette, rase seulement le côté droit de son visage, ne chausse que son pied droit (négligence intentionnelle).

À un degré de moins, la négligence unilatérale gauche peut être objectivée par la description d'une image complexe dans laquelle seule la partie droite de l'image est prise en compte, par la copie d'un dessin dont seule la partie droite est reproduite, par l'épreuve de barrage des cibles dans laquelle seules les cibles situées le plus à droite sont barrées.

La négligence spatiale gauche est un processus compétitif qui se manifeste dans l'espace droit comme dans l'espace gauche : même dans le champ visuel droit, la stimulation située le plus à droite est prévalente pour capter l'attention. Cette compétition rend compte des phénomènes d'extinction visuelle : un stimulus visuel présenté isolément dans l'hémichamp gauche est perçu, alors qu'une présentation simultanée dans les deux champs provoque une extinction du stimulus gauche. L'extinction d'une stimulation gauche par une stimulation droite peut aussi être observée pour des stimulations sonores ou somesthésiques.

La déviation de l'attention spatiale apparaît aussi dans la représentation mentale. Lorsque l'on demande au patient d'énumérer les édifices rencontrés lors d'un parcours défini, seuls les édifices situés à droite sont mentionnés.

Les lésions responsables de la négligence spatiale unilatérale intéressent le plus souvent le cortex pariétal postéro-inférieur droit, en particulier lorsqu'elle est de type attentionnel. Cependant, la négligence spatiale unilatérale dans ses aspects intentionnels peut aussi être la conséquence de lésions du cortex préfrontal dorso-latéral comprenant l'aire oculomotrice, du striatum ou du thalamus du côté droit.

Désorientation spatiale

La négligence d'un hémi-espace perturbe l'orientation spatiale, mais une désorientation spatiale peut résulter aussi d'un trouble gnosique (non-reconnaissance de l'environnement : agnosie des lieux), d'un trouble de nature mnésique (incapacité de mémoriser un itinéraire) et le plus souvent d'un état confusionnel.

Agnosies visuelles

Le cortex visuel primaire (aire striée) occupe les deux berges et le fond de la scissure calcarine, à la face interne du lobe occipital (aire 17 de Brodmann). Les aires primaires visuelles sont concernées uniquement par l'hémichamp visuel controlatéral. Leur destruction provoque une hémianopsie latérale homonyme si elle est unilatérale, une cécité corticale si elle est bilatérale. Au voisinage de l'aire 17, les aires 18 et 19 (cortex visuel associatif) sont dépourvues de projections primaires mais, à la différence de l'aire 17, elles sont unies à leur homologue controlatéral par des connexions calleuses. Ces aires péristriées intègrent les informations visuelles relatives à la forme, à la couleur, à la topographie et au déplacement des stimuli.

Au-delà des aires péristriées, les aires associatives visuelles se distribuent en deux systèmes :

- **le système dorsal, occipito-pariétal. Où ?** Il traite les informations spatiales utilisées pour ajuster le regard et diriger le mouvement. L'atteinte bilatérale de ce système est responsable de l'apraxie optique et de l'ataxie optique :

- *l'apraxie optique* est caractérisée par un trouble dans d'initiation des saccades volontaires vers une cible et dans l'exploration d'une scène visuelle : elle a pour conséquence la *simultanagnosie* qui est un trouble dans lequel le patient est capable d'identifier les détails d'un objet ou d'une image plus ou moins complexe, mais non d'appréhender la signification d'un ensemble (« l'arbre cache la forêt »),

- *l'ataxie optique* désigne l'incapacité de saisir un objet présenté dans le champ visuel périphérique. Le syndrome de Balint associe apraxie optique, ataxie optique et simultanagnosie ;

- **le système ventral, occipitotemporal. Quoi ?** (lobules lingual et fusiforme). Il permet la reconnaissance des objets, des personnes et des lieux. L'agnosie visuelle pour les objets désigne l'incapacité d'identifier par la vue un objet ou sa représentation (image) alors que les fonctions visuelles élémentaires sont suffisantes. L'objet qui n'est pas reconnu par la vue est immédiatement identifié lorsque l'on recourt à une autre porte d'entrée telle que la palpation ou l'audition d'un son caractéristique. Par ailleurs, l'objet peut être dénommé à partir d'une définition verbale. On distingue schématiquement deux types d'agnosie visuelle : aperceptive et associative :

- *dans l'agnosie aperceptive*, le patient ne parvient pas à une représentation structurée de l'objet. Il se plaint de mal voir, tourne autour de l'objet et s'aide d'indices kinesthésiques. Il est incapable de dessiner l'objet, alors que le dessin de mémoire est possible, ou d'apparier des objets ou des images identiques. Les lésions, toujours bilatérales, intéressent les circonvolutions occipitotemporales inférieures (gyrus lingual et fusiforme),

- *dans l'agnosie associative*, le patient accède à une représentation de l'objet qu'il peut dessiner ou apparier. Il ne se plaint pas spontanément d'un trouble visuel. Le trouble, de nature sémantique, porte sur la signification de l'objet telle qu'elle atteint son plein développement dans l'hémisphère gauche en

relation avec le langage. Le trouble apparaît essentiellement en situation de test avec une difficulté non seulement pour nommer l'objet, mais aussi pour en indiquer l'usage ou l'associer à d'autres objets ou images en fonction d'un lien sémantique. Cette variété d'agnosie peut être multimodale, le trouble apparaissant aussi lorsque la porte d'entrée est la palpation ou le bruit qui caractérise l'objet. La lésion responsable intéresse les circonvolutions temporo-occipitales inférieures de l'hémisphère gauche.

- *L'aphasie optique* est un trouble de nature différente : il est limité à la dénomination de l'objet sur présentation visuelle. Néanmoins, l'objet est perçu et reconnu, comme le montre le fait que le patient peut en mimer l'utilisation et en effectuer la classification selon des liens sémantiques. Il s'agit d'une anomie résultant d'une dysconnexion visuo-verbale par interruption des afférences provenant des circonvolutions temporo-occipitales des deux hémisphères.

- *Dans l'agnosie des couleurs*, le patient, qui peut apparier les couleurs, ne peut ni les nommer, ni les désigner, ni les associer à un objet, comme le montre le test du coloriage. Comme l'agnosie associative pour les objets, elle peut être provoquée par une lésion temporo-occipitale gauche unilatérale. Elle doit être distinguée de l'achromatopsie et de l'anomie des couleurs. Dans l'achromatopsie, liée à des lésions bilatérales de l'aire V5 située sur la berge inférieure de la scissure calcaire, le patient voit le monde en noir et blanc et ne peut apparier les couleurs. Dans l'anomie des couleurs, le patient peut apparier et associer à des objets des couleurs qu'il est incapable de dénommer. Le mécanisme est une dysconnexion visuo-verbale par des lésions privant l'aire de Wernicke des informations provenant de l'aire V5 gauche (lésion occipitale gauche) et de l'aire V5 droite (lésion du splénium).

- *L'agnosie des visages (prosopagnosie)* est relativement indépendante de l'agnosie des objets et de l'agnosie des couleurs. Le patient ne reconnaît plus le visage de ses proches, ou des personnages célèbres, qui lui paraissent étrangers alors qu'il peut les identifier par leur voix ou par un détail caractéristique (lunettes, moustache...). L'agnosie des visages doit être distinguée d'une anomie où seule fait défaut la dénomination, alors que le classement en fonction du rôle social (hommes politiques, acteurs...) ou de la chronologie reste possible. On peut rapprocher de la prosopagnosie l'incapacité d'identifier un objet spécifique au sein de sa catégorie : reconnaître sa voiture, son chien, sa maison... La perte de familiarité des lieux peut être responsable d'une désorientation topographique. La prosopagnosie est habituellement la conséquence de lésions bilatérales des confins temporo-occipitaux. Néanmoins, le rôle de l'hémisphère droit est prédominant pour l'identification des visages.

- *La reconnaissance visuelle des émotions* dépend du système des neurones miroirs dont la répartition est frontopariétale. Ce réseau a été reconnu initialement sur le fait que les neurones activés lorsque l'on observe une action exécutée par autrui sont les mêmes que ceux activés lorsque l'on effectue soi-même cette action. De même, les neurones activés lorsque l'on observe une émotion chez autrui sont les mêmes que ceux qui sont activés lorsque l'on éprouve soi-même cette émotion.

Agnosie tactile

L'identification des objets par le tact est inséparable de la palpation. L'identification est souvent immédiate. Lorsque l'objet est petit ou moins prégnant, elle est précédée d'une analyse des caractères élémentaires de l'objet : sa forme, sa consistance, la matière qui le constitue.

L'*astéréognosie* désigne l'incapacité d'identifier un objet par la palpation. Elle est souvent associée à des déficits des sensibilités élémentaires. L'astéréognosie est fréquente chez les sujets porteurs de lésions du cortex pariétal, habituellement associée à des troubles du sens de position, de la localisation et de la discrimination des stimulations tactiles.

Il existe d'exceptionnelles observations où le patient ne présente aucune anomalie décelable aux explorations les plus élaborées de la sensibilité, où il est capable de reconnaître la forme et la matière de l'objet, sans parvenir cependant à l'identifier. Décrites sous le nom d'astéréognosie pure ou d'*asymbolie tactile*, ces observations posent le problème de l'existence d'une agnosie tactile. Même dans ces cas, le trouble est unilatéral, et les observations d'astéréognosie bilatérale pour une lésion de l'hémisphère gauche sont exceptionnelles. En revanche, l'examen de sujets ayant subi une section du corps calleux a permis de constater une impossibilité de dénommer les objets placés dans la main gauche, alors qu'une épreuve de choix multiples montre que ces objets ont été identifiés : cette *anomie unilatérale* est attribuée à la dysconnexion entre le cortex pariétal de l'hémisphère droit et les zones du langage de l'hémisphère gauche. Il est possible qu'un certain nombre d'« astéréognosies pures » observées en pathologie humaine répondent à un mécanisme analogue.

Agnosie auditive

La structure des voies auditives est telle qu'une stimulation cochléaire unilatérale donne lieu à une projection bilatérale sur l'aire corticale de Heschl. L'intégration du message auditif perçu simultanément par les deux oreilles s'effectue par étapes. Les dispositifs du tronc cérébral (corps trapézoïdes) interviennent pour assurer la localisation du son (direction, distance) ; les corps genouillés internes assurent la discrimination des intensités et des fréquences. Le cortex temporal dispose de la capacité de rétention qui lui permet d'intégrer les informations précédentes et d'exploiter l'information contenue dans un message qui se déroule dans le temps. À cet égard, les deux hémisphères ne sont pas égaux. Le test d'écoute dichotique montre que l'hémisphère gauche traite de préférence le matériel verbal, l'hémisphère droit le matériel non verbal (bruits familiers, musique...).

Surdité corticale

Elle résulte de lésions bilatérales des aires auditives primaires (gyri de Heschl) : le comportement du patient peut être celui d'un sourd, faisant penser à une surdité périphérique.

Agnosie auditive

On parle d'*agnosie auditive* lorsque malgré un audiogramme normal ou à peu près normal, il existe une difficulté à identifier les sons.

L'*agnosie auditive* résulte de lésions bilatérales du cortex auditif associatif. Alors que l'audiogramme est normal ou à peu près normal, le patient est incapable d'identifier les sons, qu'il s'agisse de bruits familiers (sonnerie du réveil, cris d'animaux), de musique ou de messages verbaux. Toutefois, il arrive qu'un trouble gnosique, tel que l'incapacité à reconnaître les voix, contraste avec une compréhension conservée des messages verbaux. La persistance de quelques réactions aux stimuli sonores et la conservation des potentiels évoqués auditifs tardifs distinguent l'agnosie auditive de la surdité corticale.

Des troubles de la *perception musicale* peuvent être observés en relation avec des lésions de l'un ou l'autre hémisphère. L'identification de l'œuvre entendue, la perception des hauteurs, des intervalles et la lecture musicale sont sous la dépendance de l'hémisphère dominant, tandis que l'hémisphère mineur est concerné par la perception des timbres et du contour mélodique.

Anosognosie

On parle d'anosognosie lorsqu'un patient est incapable, même en l'absence d'un trouble de la conscience, de reconnaître ou d'évaluer le degré de son déficit neurologique. Ce trouble est particulièrement fréquent dans le domaine de la mémoire où les troubles de la mémoire les plus importants sont observés chez des sujets qui n'ont pas, ou qui n'ont plus, de plainte mnésique. Les études en imagerie fonctionnelle indiquent le rôle des lésions du cortex orbitofrontal et cingulaire postérieur, ou une dysconnexion entre ces régions et les structures temporelles internes.

Syndrome de dysconnexion calleuse

Chez le droitier, l'hémisphère gauche intervient de façon prédominante pour le langage et pour le contrôle de l'activité gestuelle propositionnelle, tandis que l'hémisphère droit est plus performant pour le maniement des données visuospatiales, les activités musicales, la reconnaissance des visages. L'étude des patients ayant subi une section du corps calleux pour le traitement d'une épilepsie a confirmé les données expérimentales montrant l'importance des commissures interhémisphériques pour le transfert des informations entre les deux hémisphères.

Le syndrome de dysconnexion calleuse est objectivé de diverses façons :

- en l'absence de contrôle visuel, le sujet ne peut choisir dans un ensemble un objet identique à celui qui est placé dans l'autre main ;
- un objet placé dans la main gauche ou perçu dans le champ visuel gauche ne peut être dénommé, bien qu'il ait été identifié puisqu'il peut être sélectionné parmi d'autres par la main gauche. Les dispositifs de l'hémisphère droit sont

capables d'identifier les objets, de les classer suivant leur forme, de les assembler en fonction de leur usage, mais toutes ces opérations se déroulent sans que le nom de l'objet ou le mot écrit puisse être formulé oralement ;

- une apraxie unilatérale gauche lorsque l'on demande oralement au patient d'exécuter un geste ;
- une apraxie diagnostique : la main gauche s'oppose à ce que fait la main droite sans que le patient qui en est conscient puisse s'y opposer.

Bibliographie

- Baker J, Savage S, Milton F, et al. The syndrome of transient epileptic amnesia : a combined series of 115 cases and literature review. *Brain Commun* 2021 ; 3(2) : fcab038.
- Barrett AM. Spatial Neglect and Anosognosia After Right Brain Stroke. *Continuum (Minneapolis)* 2021 ; 27(6) : 1624–45.
- Berlucchi G. Frontal callosal disconnection syndromes. *Cortex* 2012 ; 48(1) : 36–45.
- Cabrero RF, De Jesus O. Prosopagnosia. 2022. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022 Jan.
- Cambier J, Verstichel P. Le Cerveau réconcilié. Précis de neurologie cognitive. Paris : Masson ; 1998.
- El Haj M. Autobiographical memory in Korsakoff syndrome : A review. *Encephale* 2021 ; 47(4) : 356–61.
- Eustache F, Lechevalier B, Viader F. La Mémoire. Bruxelles : DeBoeck ; 1996.
- Fridriksson J, den Ouden DB, Hillis AE, et al. Anatomy of aphasia revisited. *Brain* 2018 ; 141(3) : 848–62.
- Henry JD. Prospective memory impairment in neurological disorders : implications and management. *Nat Rev Neurol* 2021 ; 17(15) : 297–307.
- Johnson R. Disorders of higher visual processing in patients with acquired brain injury. *NeuroRehabilitation* 2022 ; 50(3) : 331–41.
- Kinsbourne M, Smith L. Hemispheric Disconnection and Cerebral Function. Springfield : CC Thomas ; 1974.
- Laplane D. La perte d'autoactivation psychique [Loss of psychic self-activation]. *Rev Neurol (Paris)* 1990 ; 146(6-7) : 397–404.
- Lechevalier B, Eustache F, Viader F. Perception et agnosies. Bruxelles : DeBoeck ; 1995.
- Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, et al. Primary progressive aphasia : a clinical approach. *J Neurol* 2018 ; 265(5) : 1474–90.
- Morris LS, Grehl MM, Rutter SB, et al. On what motivates us : a detailed review of intrinsic v. extrinsic motivation. *Psychol Med* 2022 ; 52(10) : 1801–16.
- Perrotin A, Desgranges B, Landeau B, et al. Anosognosia in Alzheimer disease : Disconnection between memory and self-related brain networks. *Ann Neurol* 2015 ; 78(3) : 477–86.
- Ropper AH. Transient Global Amnesia. *N Engl J Med* 2023 ; 388(7) : 635–40.
- Szabo K, Hoyer C, Caplan LR, et al. Diffusion-weighted MRI in transient global amnesia and its diagnostic implications. *Neurology* 2020 ; 95(2) : e206–e2012.
- Viader F, Eustache F, Lechevalier B. Espace, geste, action. Bruxelles : DeBoeck ; 2000.
- Viader F, Quinette P, Cogez J. Les amnésies transitoires. *Bull Acad Natl Med* 2021 ; 205(2) : 139–48.

11 Épilepsie

La crise épileptique est un événement cérébral transitoire dû à la survenue d'une activité excessive et anormalement synchrone au sein d'un réseau plus ou moins étendu de neurones. *La maladie épileptique* est définie par la tendance à faire de façon répétée des crises d'épilepsie : sa prévalence est de l'ordre de 1 % dans la population générale, son incidence, de l'ordre de 1 pour 1 000, est plus élevée chez l'enfant et après 60 ans.

Crises épileptiques

On distingue les crises généralisées et les crises focales.

Crises généralisées

Dans les crises généralisées, la décharge épileptique diffuse très rapidement et de façon étendue aux deux hémisphères (figure 11.1). Elles comprennent les crises généralisées motrices et les absences.

Crises motrices

- **Crise tonico-clonique généralisée.** Le déroulement de la crise est stéréotypé :
 - perte de connaissance immédiate : cri, chute brutale, blessures ;
 - phase tonique : contraction intense et généralisée des muscles des membres, du rachis, du thorax, de la face, apnée, cyanose ;
 - phase clonique : secousses musculaires brusques, généralisées, synchrones, d'abord rapprochées, puis plus espacées ;
 - morsure de la langue et perte d'urine (inconstants) ;
 - phase résolutive : coma postcritique, hypotonie généralisée, reprise d'une respiration stertoreuse ;
 - durée : 5 à 10 minutes ;
 - au coma peut succéder une période plus ou moins longue de confusion postcritique ;
 - l'amnésie de la crise est constante ;
 - lors du retour de la conscience, le patient peut se plaindre de courbatures et de céphalée ;
 - la fermeture des yeux pendant toute la durée de la crise avec résistance à l'ouverture des yeux suggère une pseudo-crise épileptique. L'EEG (électroencéphalogramme), rarement enregistré lors d'une crise, montre la succession d'une activité rapide de bas voltage, de pointes, de pointes-ondes, puis d'ondes lentes à la phase postcritique (figure 11.1).

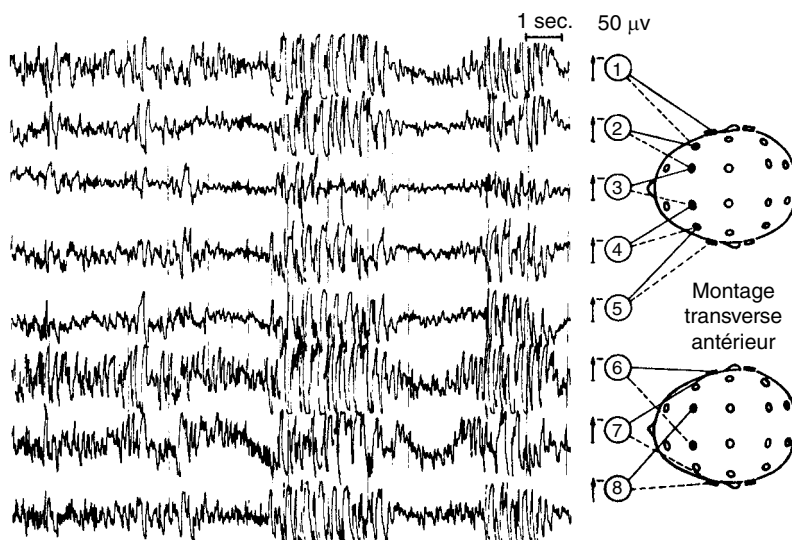


Figure 11.1. Épilepsie généralisée. Anomalies bilatérales et synchrones.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- **Crises myocloniques.** Elles se résument à des secousses musculaires brèves, bilatérales, synchrones, prédominant aux membres supérieurs et à la face, sans perte de conscience, s'accompagnant constamment de polypointes-ondes bilatérales sur l'EEG.
- **Crises astatiques.** Elles se manifestent par une perte brutale du tonus avec chute. Elles sont souvent responsables de lésions traumatiques.

Absences épileptiques

Elles sont caractérisées par la survenue soudaine d'une suspension brève de la conscience (5 à 30 secondes) avec rupture du contact et interruption de l'activité. Leur survenue est favorisée par une baisse de l'attention ou par l'hyperventilation. Elles ont pour corollaire EEG des décharges généralisées de pointes-ondes à 3 Hz, bilatérales et synchrones (figure 11.2). L'absence peut être totalement isolée ou être associée à quelques clonies palpébrales, une révulsion oculaire, une atonie localisée (chute de la tête). Lorsqu'elle dure plus de quelques secondes, l'absence peut comporter des automatismes buccaux ou gestuels. Certaines absences accompagnées de myoclonies palpébrales sont particulières en raison de leur déclenchement par la fermeture des yeux.

Crises partielles

Ce sont les plus fréquentes : environ 60 % des crises. La décharge épileptique intéresse initialement un réseau neuronal limité (*crise focale*), mais elle s'étend souvent à d'autres réseaux neuronaux au sein de l'hémisphère intéressé, voire de l'hémisphère controlatéral, donnant lieu à une crise secondairement généralisée. Cette diffusion de la décharge épileptique est parfois très rapide et un

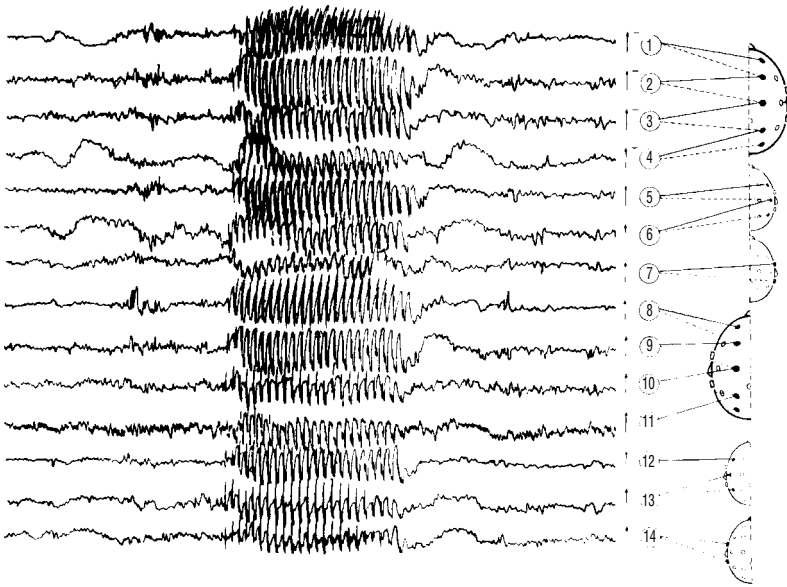


Figure 11.2. Tracé de petit mal absence.

Pointes-ondes rythmiques à 3 cycles par seconde se détachant par bouffées prolongées sur un tracé normal.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

enregistrement de longue durée en EEG-vidéo peut être nécessaire pour reconnaître le début focal de la crise.

Il est classique de distinguer des *crises partielles simples*, sans aucune modification de la conscience, et des *crises partielles complexes* avec altération de la conscience et rupture de contact. En fait, l'appréciation du niveau réel de la conscience pendant certaines crises est souvent difficile.

L'enregistrement EEG d'une crise focale montre initialement un aplatissement localisé du tracé lié à une activité rapide de faible voltage suivi de pointes ondes.

Les crises partielles peuvent être classées en fonction de leur symptomatologie et de la région du cerveau à laquelle correspond la symptomatologie, en sachant qu'il peut s'agir de la propagation d'une décharge épileptique née à distance.

Crises de la région centrale, rolandique

- *Crises somato-motrices* : cortex moteur prérolandique. Cloniques ou tonico-cloniques, elles peuvent rester localisées ou avoir une marche jacksonienne avec extension progressive au niveau d'un hémicorps à partir d'un début qui peut être facial, brachial ou crural. La crise peut être suivie d'un déficit moteur postcritique transitoire dans le territoire correspondant (paralysie de Todd).
- *Crises somato-sensitives* : cortex sensitif rétro-rolandique. Paresthésies pouvant s'étendre rapidement à tout ou partie d'un hémicorps, plus rarement sensations douloureuses.

Crises du lobe temporal

Les crises partielles temporales sont les plus fréquentes. Une partie de leur symptomatologie résulte d'une diffusion à des structures voisines, notamment à l'insula. Inversement, certaines crises temporales résultent de la diffusion de décharges de voisinage notamment à point de départ insulaire. On peut distinguer plusieurs types de manifestations impliquant :

- le cortex insulaire et péri-insulaire :
 - symptômes viscéro-sensitifs ou viscéro-moteurs pouvant intéresser la sphère digestive, cardiovasculaire, respiratoire, urogénitale : une sensation épigastrique ascendante et une gêne cervico-laryngée à type de striction sont parmi les plus fréquentes,
 - symptômes affectifs : sensation de peur, de tristesse, plus rarement sensation agréable,
 - symptômes sensitifs : paresthésies ou dysesthésies pouvant être bilatérales,
 - hallucinations/illusions olfactives, gustatives, habituellement désagréables ;
- le néocortex temporal :
 - illusions ou hallucinations auditives, perception d'un bruit, de parole ou de musique,
 - troubles du langage,
 - état de rêve : sensation d'étrangeté, de familiarité, de déjà-vu, de déjà-vécu ; reviviscence d'une scène du passé, vision panoramique du passé ;
- le complexe hippocampo-amygdalo-limbique : crises partielles complexes, méliotemporales, comportant une altération de la conscience avec amnésie post-critique. Ces crises peuvent survenir d'emblée ou secondairement après l'une ou plusieurs des manifestations précédentes. Le regard devient fixe, l'activité en cours est suspendue, remplacée par une activité automatique (crises psychomotrices) : mouvements de mâchonnement, de déglutition, activité gestuelle de manipulation, de recherche, de rangement, de déshabillage ; l'association d'une activité automatique du membre supérieur ipsilatéral et d'une dystonie du membre supérieur controlatéral est évocatrice. La crise, qui peut durer plusieurs minutes, est suivie d'une période confusionnelle qui peut être longue. Les comportements ambulatoires semblent appartenir à cette phase post-critique.

Crises du lobe frontal

On distingue schématiquement :

- les crises de l'aire motrice supplémentaire : crises posturales associant typiquement une déviation de la tête et des yeux et une élévation du membre supérieur poing fermé du côté opposé à la décharge épileptique ;
- les crises cingulaires qui sont de deux types :
 - « pseudo-absences » frontales (cingulum postérieur),
 - crises hyperkinétiques (cingulum antérieur) : mouvements parfois violents et répétitifs tels que des mouvements de pédalages ou de projection du bassin. Ces crises peuvent être associées ou non à une altération de la conscience et à des phénomènes phonatoires : suspension de la parole, émission de sons divers ou de mots (palilalie). La survenue volontiers nocturne et l'absence fréquente d'anomalies EEG intercritiques contribuent au retard diagnostique. Des enregistrements vidéo-EEG sont souvent utiles pour confirmer le diagnostic.

Crises du lobe pariétal et du lobe occipital

- *Crises visuelles* prenant naissance au niveau du cortex visuel occipital ; elles se traduisent par des phénomènes positifs (hallucinations visuelles élémentaires à type de flashes lumineux ou colorés, stables ou en mouvement) ou négatifs (amputation du champ visuel). Le diagnostic avec une migraine avec aura visuelle peut être difficile.
- *Crises du cortex associatif pariéto-occipital* pouvant donner lieu à des manifestations très diverses :
 - déviation conjuguée des yeux, tonique ou clonique (nystagmus épileptique) ;
 - troubles aphasiques ;
 - illusions visuelles à type de micropsie, macropsie, téléopsie ou de persévération visuelle (palinopsie) ;
 - hallucinations visuelles figurées au cours desquelles le sujet peut être mis en scène (héautoscopie) ;
 - illusions portant sur l'orientation spatiale de l'environnement ou sur la position du corps dans l'espace, sur la vitesse de déplacement des objets ;
 - distorsions de l'image du corps dont certaines parties sont perçues comme allongées ou rétrécies, voire absentes ;
 - sensations vertigineuses.

Crises gélastiques

Les crises gélastiques sont caractérisées par des accès de rire ou de ricanement, habituellement déconnectés d'un état affectif approprié. Le point de départ est habituellement hypothalamique (hamartome). Les crises dacrycystiques consistent en accès de pleurs.

Diagnostic

- La reconnaissance de la nature épileptique d'un événement paroxystique repose avant tout sur l'interrogatoire du patient et des témoins visant à obtenir une description précise de l'événement et de ses circonstances de survenue. L'apport de l'EEG est variable. Il est utile pour le diagnostic d'épilepsie lorsqu'il révèle des anomalies intercritiques paroxystiques : pointes ondes bilatérales synchrones dans le cas d'une épilepsie généralisée, foyer de pointes ou d'ondes à front raide dans le cas d'une épilepsie partielle (figure 11.3). Cependant, l'EEG intercritique est souvent normal, en particulier lorsqu'il s'agit de crises focales ayant un point de départ profond : dans de tels cas, un enregistrement après privation de sommeil peut être plus parlant. Un EEG normal n'élimine pas le diagnostic d'épilepsie. D'un autre côté, des anomalies EEG isolées, en l'absence de crises cliniques avérées, ne doivent pas faire porter le diagnostic d'épilepsie.
- Le diagnostic différentiel doit éliminer des manifestations paroxystiques d'autre nature.
 - *Les syncopes* résultent d'une diminution transitoire de la perfusion cérébrale. Une perte d'urine ou la survenue de quelques phénomènes cloniques n'éliminent pas ce diagnostic. Une mention particulière doit être faite pour le syndrome du QT long qui est une canalopathie exposant à des épisodes de

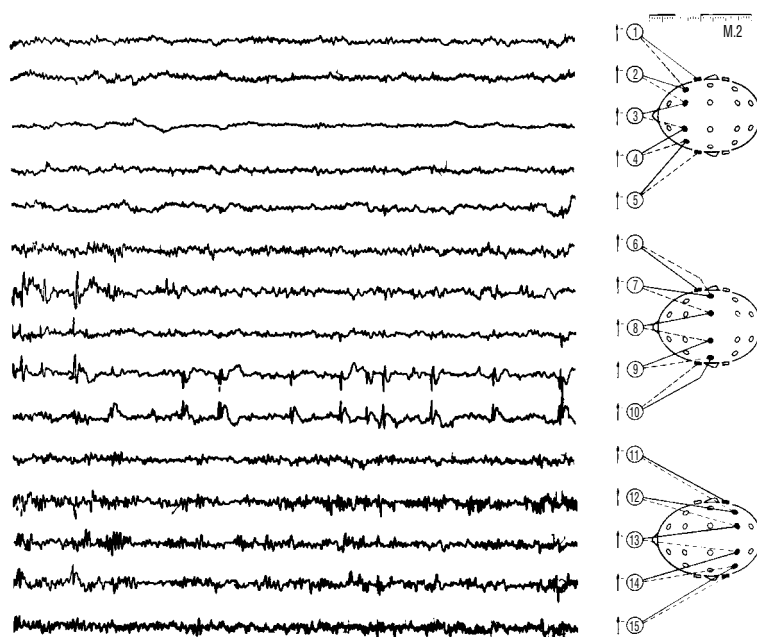


Figure 11.3. Les signes épileptiques élémentaires : pointes brèves isolées, complexes polyphasiques, pointes-ondes. Ces signes se groupent en un foyer rolandique gauche (dérivations 9 et 10).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

tachycardie ventriculaire et à des torsades de pointe donnant lieu à des syncopes et éventuellement à une mort subite. Chez un sujet jeune présentant des antécédents familiaux de mort subite, il faut penser à un syndrome du QT long : syndrome de Romano-Ward, à transmission autosomique dominante, et *syndrome de Jervell-Lange-Nielsen*, à transmission autosomique récessive, comportant aussi une surdité congénitale. La situation est compliquée par le fait que des enregistrements couplés EEG-ECG ont montré qu'il existe des crises épileptiques arythmogéniques et que certaines mutations sont des facteurs de risque à la fois pour des crises épileptiques et des troubles du rythme cardiaque.

- L'hypoglycémie donne lieu à des malaises dont l'expression clinique est habituellement bien différente de l'épilepsie, mais elle est parfois responsable de crises généralisées, voire partielles. Il est de bonne règle de doser la glycémie devant toute manifestation neurologique épisodique inexpliquée.
- Les auras sensitivo-sensorielles de la migraine ont une extension et une durée plus longue que ce que l'on observe dans les crises épileptiques partielles.
- Les accidents ischémiques transitoires ont un début soudain et se traduisent le plus souvent par des signes neurologiques déficitaires.

- Les pseudo-crisés épileptiques d'origine psychogène ne sont pas exceptionnelles. Il est important de les reconnaître car elles conduisent souvent à l'institution d'un traitement antiépileptique qu'il est ensuite difficile d'interrompre. Elles peuvent être de diagnostic difficile, d'autant plus qu'elles peuvent être associées à des crises authentiques. Un enregistrement EEG-vidéo est parfois nécessaire.
- Les dystonies paroxystiques ont une symptomatologie différente mais l'association à des crises partielles est parfois observée.
- Le syndrome hémichorée-hémiballisme lié à l'hyperglycémie : les manifestations motrices de ce syndrome sont parfois interprétées à tort comme étant de nature épileptique.
- L'hyperplexie est un état non épileptique dans lequel la réaction physiologique du sursaut est exagérée de façon pathologique au point de provoquer parfois des chutes.

États de mal épileptique

Une crise d'épilepsie peut être suivie de phénomènes déficitaires (confusion post-critique, déficit moteur, sensitif, sensoriel ou encore trouble aphasique), avant le retour au fonctionnement normal de l'encéphale. On considère qu'il y a état de mal épileptique quand une nouvelle crise se produit avant que cette récupération fonctionnelle soit accomplie.

État de mal convulsif généralisé

L'état de mal convulsif généralisé comporte des crises convulsives subintrantes, sans retour de la conscience entre les crises. Il comporte un risque vital en relation avec des troubles végétatifs conduisant à une défaillance cardiorespiratoire. L'évolution est mortelle dans un tiers des cas lorsque l'état de mal ne répond pas à un traitement de première ligne.

États de mal convulsif partiel

Les états de mal convulsifs partiels peuvent revêtir l'aspect de crises motrices successives limitées à un hémicorps entre lesquelles persiste un déficit moteur permanent. Parfois, les crises se résument à quelques secousses cloniques dans un territoire limité et le déficit est au premier plan. Un aspect particulier est l'épilepsie partielle continue de Kojevnikov dans laquelle une activité clonique se poursuit sans interruption dans un territoire limité.

États de mal non convulsif

Ils peuvent donner lieu à des tableaux divers :

- *aphasie épileptique* dont le caractère fluctuant doit retenir l'attention ;
- *confusion épileptique* : altération prolongée de la conscience pouvant comporter des activités automatiques plus ou moins stéréotypées orientant parfois à tort vers une affection psychiatrique. L'EEG permet de poser le diagnostic et de distinguer deux formes : état de mal non convulsif généralisé (petit mal status, absence status) ou état de mal non convulsif partiel complexe temporal ou frontal. Ces états surviennent le plus souvent chez des épileptiques connus, mais parfois de novo,

en particulier chez des sujets âgés, pouvant être déclenchés notamment par un sevrage en benzodiazépines ;

- **amnésies épileptiques** : les épisodes sont moins longs et plus répétés que dans l'amnésie globale transitoire (ictus amnésique).

Le traitement d'un état de mal épileptique, généralisé ou partiel, est urgent dans la mesure où il peut être responsable de lésions persistantes à type de nécrose laminaire corticale. Il repose en première ligne sur l'administration d'une benzodiazépine (clonazépan, midazolam, lorazépan), suivi éventuellement en deuxième ligne par l'administration de phénytoïne, fosphénytoïne, valproate, levetiracetam ou de phénobarbital. En cas d'échec, il faut recourir à un traitement anesthésique utilisant le thiopental, le propofol ou le midazolam : le traitement doit alors être conduit dans une unité de soins intensifs.

Syndromes épileptiques

La définition d'un syndrome épileptique prend en compte les caractères électro-cliniques des crises mais aussi d'autres éléments, notamment l'âge de début et l'évolution.

Chez le nouveau-né et le nourrisson

- *L'épilepsie néonatale familiale bénigne* débute dès les premiers jours de la vie sous la forme de crises partielles ou généralisées pour disparaître après quelques semaines ou mois. La transmission est autosomale dominante. Des mutations ont été trouvées dans des gènes codant pour des canaux potassium voltage-dépendants.
- *Le déficit en transporteur du glucose de type 1 (glut1)* est responsable d'une épilepsie réfractaire aux antiépileptiques. Dans les formes à début précoce, l'affection se traduit par une encéphalopathie épileptique sévère associée à des anomalies du développement. Les formes à début plus tardif peuvent se manifester par des dyskinésies paroxystiques induites par l'exercice associées ou non à de l'épilepsie, de l'ataxie, une paraparésie spastique. Des anomalies oculomotrices d'apparition précoce sont décrites : épisodes de saccades multidirectionnelles souvent accompagnées d'un mouvement de la tête dans la même direction avec, à la différence de l'opsoclonus, un intervalle entre les saccades successives. La sémiologie neurologique est souvent variable, aggravée par le jeûne et l'exercice. Le diagnostic, orienté par l'existence d'une hypoglycorachie et confirmé par l'étude du gène *SLC2A1* codant Glut-1, doit être très précoce ; il impose un traitement qui repose sur un régime cétoène.
- *L'épilepsie pyridoxino-dépendante* survient dans la période néonatale ; les crises cèdent immédiatement à l'administration parentérale de pyridoxine.
- *Les convulsions fébriles* surviennent entre 6 mois et 5 ans, uniquement à l'occasion d'un état fébrile, en l'absence d'une infection du système nerveux. Un caractère familial est souvent noté. Elles sont parfois prolongées, pouvant réaliser un état de mal. Il existe un risque de récurrence, mais le risque de développer ultérieurement une épilepsie est faible. Le traitement repose sur le valium si la crise se prolonge.

Chez l'enfant

- *L'épilepsie-absence* est une épilepsie idiopathique qui débute le plus souvent entre 4 et 8 ans chez des enfants dont le développement a été normal. Elle se traduit par des absences qui peuvent être très nombreuses (pycnolepsie). L'EEG montre la survenue, sur un tracé de base normal, de décharges, à début et fin brusques, de pointes-ondes rythmiques à 3 Hz, bilatérales et synchrones. Ces anomalies EEG, favorisées par l'hyperpnée, dépourvues de traduction clinique lorsqu'elles sont brèves, sont trouvées constamment sur l'enregistrement intercritique. Une photosensibilité est observée dans 20 % des cas. Le pronostic est classiquement favorable, les absences disparaissant au moment de la puberté. Toutefois, elles peuvent persister, laisser la place ou être associées à des crises généralisées tonico-cloniques. Le pronostic est moins favorable dans les absences atypiques. Les atypies peuvent être liées à l'âge de début plus tardif (épilepsie-absences juvénile), à la sémiologie (absences avec composante myoclonique importante et/ou atonique), à l'EEG (rythme inférieur à 3 Hz, photosensibilité) ou à l'existence d'une anomalie du développement. Des mutations intéressantes des gènes des canaux ioniques sodium ou potassium ainsi que différentes mutations des récepteurs GABA (acide gamma-aminobutyrique) ont été trouvées dans les absences de l'enfant.

- *L'épilepsie bénigne de l'enfant à pointes rolandiques* est une épilepsie idiopathique très fréquente débutant entre 3 et 13 ans chez des enfants dont le développement a été normal. Les crises se traduisent par des paroxysmes moteurs toniques ou cloniques unilatéraux, typiquement oro-faciaux, accompagnés d'une hypersalivation et d'une suspension de la parole en l'absence d'altération de la conscience. Elles surviennent volontiers au moment de l'endormissement, de l'éveil, ou pendant le sommeil. L'EEG montre des pointes centro-temporales, majorées lors du sommeil avec tendance à la bilatéralisation. Les crises sont rares et disparaissent constamment au cours de l'adolescence. Un traitement est indiqué seulement si les crises sont fréquentes et/ou diurnes. Le valproate et la lamotrigine peuvent aggraver les crises.

- *L'épilepsie de l'enfant à paroxysmes occipitaux* peut évoquer une migraine avec des phénomènes visuels suivis de céphalée. L'EEG enregistre des pointes-ondes occipitales disparaissant à l'ouverture des yeux. Une photosensibilité est fréquente.

Chez l'adolescent ou l'adulte jeune

- *L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ)* est une forme fréquente d'épilepsie généralisée idiopathique débutant le plus souvent autour de la puberté. Les crises myocloniques surviennent le matin, peu de temps après le réveil, perturbant la toilette ou le petit déjeuner. L'EEG intercritique montre des décharges bilatérales et synchrones de polypointes-ondes au rythme de 4 à 6/s à prédominance fronto-rolandique. Une photosensibilité est objectivée par la stimulation lumineuse intermittente dans un tiers des cas. Les myoclonies ne sont parfois découvertes qu'à l'interrogatoire, chez un sujet qui consulte pour une crise convulsive

survenue le matin après une privation de sommeil. Des crises généralisées clonico-tonico-cloniques sont en effet associées dans la grande majorité des cas. L'association à des absences est plus rare. Le plus souvent, l'épilepsie est bien contrôlée par le traitement, notamment le valproate, bien qu'environ 15 % des patients soient pharmacorésistants. Le risque épileptique persiste classiquement pendant toute l'existence, nécessitant le maintien indéfini du traitement. Toutefois, après plusieurs années sans crises, l'arrêt du traitement peut être tenté, en particulier dans les cas ne comportant pas d'absence. Des anomalies discrètes du développement cognitif et de la maturation cérébrale ont été notées. Plusieurs gènes, codant le plus souvent pour des canaux ioniques, ont été associés avec l'EMJ. Des mutations EFHC1 (codant pour une protéine associée aux microtubules) et *ICK* (intestinal-cell kinase) ont été identifiées dans des formes familiales d'EMJ. Ces mutations sont responsables de troubles de la migration et de l'apoptose des cellules progénitrices, ce qui est en accord avec les discrètes anomalies histologiques (microdysgénésie [discrète dysplasie cérébrale microscopique]) et morphologiques observées en IRM (imagerie par résonance magnétique) volumétrique, particulièrement au niveau du cortex frontal qui est épaissi et du thalamus.

- *L'épilepsie tonico-clonique généralisée du réveil* est une épilepsie idiopathique débutant à l'adolescence. Les crises surviennent peu de temps après le réveil. Leur survenue est favorisée par le manque de sommeil et la prise d'alcool. La photosensibilité est habituelle.

- *L'épilepsie nocturne autosomique dominante du lobe frontal* est caractérisée par des crises motrices brèves, de type dystonique ou hyperkinétique : mouvements de pédalage, mouvements désordonnés des membres ou du bassin. Elle débute le plus souvent au cours de la deuxième décennie. Survenant pendant le sommeil léger, parfois très fréquentes, les crises sont souvent précédées d'une aura dont la formule est très variable, notamment sensation de peur. Des mutations ont été trouvées sur les gènes codant pour des récepteurs neuronaux de l'acétylcholine. Le traitement repose sur la carbamazépine et/ou le clonazépam, efficace dans les deux tiers des cas.

- *L'épilepsie autosomique dominante du lobe temporal*. Les crises comportent des symptômes auditifs plus ou moins complexes et une aphasia réceptive suivis dans de nombreux cas par une crise secondairement généralisée. Elles peuvent être déclenchées par un bruit extérieur. Des mutations ont été trouvées dans le gène *LGII* (*Leucin-Rich Glioma-Inactivated 1*) qui code pour une protéine, liée aux canaux potassium voltage dépendants et aux récepteurs AMPA. À noter que des anticorps anti-*LGII* sont en cause dans des encéphalites limbiques dans lesquelles des crises épileptiques sont quasi constantes.

Épilepsies réflexes

Les crises d'épilepsie ne surviennent pas indépendamment de l'état fonctionnel du cerveau. Les crises sont dites réflexes lorsqu'elles peuvent être déclenchées par un stimulus spécifique. Leur identification peut nécessiter une enquête minutieuse sur les conditions de survenue des crises.

Les stimuli visuels sont le plus souvent en cause. La photosensibilité est objectivée sur l'EEG par la stimulation lumineuse intermittente lorsqu'elle déclenche des salves de pointes-ondes avec parfois cliniquement des hallucinations visuelles élémentaires, des myoclonies, une absence. La photosensibilité est particulièrement fréquente dans l'épilepsie myoclonique juvénile et à un moindre degré dans l'épilepsie-absence de l'enfant. Dans la vie courante, les crises réflexes surviennent en relation avec des stimulations lumineuses (scintillement, flash, télévision, jeux vidéo) ou parfois avec un pattern visuel plus ou moins complexe. La simple fermeture des yeux peut être le facteur déclenchant. Une tendance compulsive à utiliser les stimulations visuelles pour déclencher les crises est parfois observée.

L'épilepsie de la lecture, déclenchée par une lecture prolongée, est caractérisée par des clonies de la mâchoire pouvant évoluer vers une crise convulsive généralisée. Les anomalies électroencéphalographiques peuvent être focalisées ou généralisées. D'autres variétés d'épilepsie réflexes sont décrites, déclenchées par des stimulations auditives (épilepsie musicogénique), somato-sensitives (bain très chaud), somato-motrices (mouvement), par des activités cognitives et ou des émotions.

Les épilepsies réflexes sont le plus souvent primaires, idiopathiques, mais elles peuvent être secondaires, lésionnelles. Elles sont généralement pharmacosensibles. D'autre part, l'identification du facteur déclenchant peut permettre au patient d'acquérir une certaine maîtrise des crises permettant d'éviter un traitement pharmacologique.

Encéphalopathies épileptiques de la première enfance

On désigne sous ce terme des syndromes électro-cliniques souvent pharmacorésistants qui constituent une menace pour le développement neurocognitif d'autant plus grande que le début est plus précoce. Ces encéphalopathies épileptiques peuvent être dues à des anomalies structurelles (dysgénésie corticale, maladie de Bourneville), à des maladies métaboliques héréditaires ou être idiopathiques, génétiques.

- *L'encéphalopathie épileptique de la première enfance avec suppression-bursts*. Ces encéphalopathies sont caractérisées par la survenue sur l'EEG de périodes de silence (*suppression-bursts*) interrompant une activité de pointes et d'ondes. L'expression clinique peut être dominée par des spasmes toniques (*syndrome de Ohtahara*) ou des myoclonies (encéphalopathie épileptique myoclonique précoce). L'évolution se fait souvent vers un syndrome de West et des séquelles neurocognitives sont habituelles.

- *L'épilepsie de l'enfant avec crises focales migratrices*. Cette variété d'épilepsie qui débute avant 6 mois est aussi associée à des troubles du développement cognitif.

- *Le syndrome de West*. Ce syndrome, dénommé aussi « spasmes infantiles » ou encéphalopathie épileptique infantile avec *hypsarhythmie*, débute le plus souvent avant 1 an. L'élément caractéristique est le spasme en flexion (parfois en extension) qui peut intéresser l'ensemble du corps ou être limité à la nuque, survenir

isolément ou plus souvent en salves. L'EEG est en permanence anormal, montrant une succession d'ondes lentes et de pointes de grande amplitude (hypsarhythmie). Le traitement qui repose sur le vigabatrin pouvant être associé à des corticoïdes doit être instauré le plus tôt possible. Il paraît améliorer le pronostic à long terme même s'il persiste un risque important de retard mental.

- *Le syndrome de Lennox-Gastaut.* Ce syndrome débute entre 2 et 6 ans, mais il peut succéder à un syndrome de West. Comme ce dernier, il peut être symptomatique ou cryptogénique. Il comporte de façon constante des crises toniques, associées à des crises atoniques et à des absences atypiques. Des chutes traumatiques sont fréquentes. L'EEG est caractérisé par la survenue, sur un tracé de fond anormalement lent, de décharges prolongées de pointes-ondes dans lesquelles la pointe est lente, différente de la pointe rapide des absences du petit mal. Les crises sont rebelles au traitement et le pronostic est sévère du fait de la persistance habituelle d'une arriération intellectuelle.

- *Le syndrome de Dravet.* Le syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) débute au cours de la première année par des crises généralisées ou unilatérales souvent en relation avec un état fébrile. Plus tard persistent des crises myocloniques, des absences atypiques, des crises partielles. Des états de mal sont fréquents. L'épilepsie est pharmacorésistante, pouvant être aggravée par la carbamazépine, le vigabatrin et la lamotrigine. Un retard psychomoteur apparaît secondairement, avec une tendance au *crouching* (démarche accroupie) qui s'accroît avec l'âge. Des mutations dans le gène *SCN1A* sont habituellement trouvées.

- *Le syndrome de Doose.* Caractérisé par des crises myoclonico-astatiques, il est difficile à distinguer du syndrome de Lennox-Gastaut.

- *L'épilepsie avec chromosome 20 en anneau.* L'épilepsie débute pendant la première décennie. Elle est caractérisée par des épisodes fréquents et prolongés de confusion avec sur le tracé des ondes lentes rythmiques associées à des pointes prédominant sur les régions frontales. Elle est souvent associée à d'autres types de crises et à un déficit intellectuel. La pharmacorésistance est habituelle.

- *Le syndrome de Landau-Kleffner.* Le syndrome de Landau-Kleffner est un syndrome épileptique survenant habituellement entre 3 et 7 ans chez des enfants dont le développement était normal. Il est dominé par une régression du langage (aphasie acquise), parfois associée à une véritable agnosie auditive risquant d'être confondue avec une surdité.

La formule de l'épilepsie est variable. Il peut s'agir de crises généralisées ou partielles, parfois d'une épilepsie à paroxysmes rolandiques. Les crises sont habituellement rares, mais un enregistrement EEG de sommeil peut objectiver des pointes-ondes continues pendant la majeure partie du sommeil lent (POCS). Le rôle de cette activité intercritique dans la survenue de l'aphasie ou de troubles cognitifs et comportementaux est probable. Des relations entre ces divers syndromes (Landau-Kleffner, épilepsie à paroxysmes rolandiques, pointes-ondes continues du sommeil) sont suggérées par la découverte dans certains de ces cas de mutations du gène *GRIN2A*.

Épilepsies myocloniques progressives (EMP)

Ces épilepsies débutent habituellement dans l'enfance. Elles sont caractérisées par des myoclonies d'intention et d'action sensibles aux stimulations, des crises tonico-cloniques et une détérioration neurologique progressive avec ataxie cérébelleuse et souvent démence. L'EEG montre habituellement des bouffées de pointes-ondes généralisées avec une photosensibilité. La présence de potentiels évoqués somesthésiques géants est souvent notée. Certains antiépileptiques peuvent avoir une influence aggravante : carbamazépine, phénytoïne, lamotrigine, tiagabine, vigabatrin.

Il s'agit d'un ensemble hétérogène dont les causes sont diverses : céréoïde-lipofuscinoses, sialidoses, mutation du gène de la neuroserpine, mitochondriopathies (MERFF), atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne. Deux affections autosomiques récessives sont responsables de la plupart des épilepsies myocloniques progressives familiales : l'EMP d'Unverricht-Lundborg et la maladie de Lafora.

- *EMP d'Unverricht-Lundborg*. Cette affection est liée à des mutations portant sur le gène *CSTB* codant pour la cystatine qui est un inhibiteur de la cystéine protéase. Après une aggravation progressive pendant plusieurs années, la maladie se stabilise à un niveau de handicap très variable. Il n'y a pas ou peu de déficit cognitif.

- *Maladie de Lafora*. Il s'agit d'une forme beaucoup plus sévère d'EMP, comportant une détérioration cognitive et neurologique, conduisant à un état grabataire et au décès en quelques années. Autosomique récessive, débutant à l'adolescence, elle est caractérisée par la présence d'inclusions formées de polyglucosans qui siègent dans le corps cellulaire et les dendrites des neurones du noyau dentelé, du noyau rouge, du thalamus, du *locus niger*, du cortex cérébral. Une surcharge analogue est trouvée dans le foie, le myocarde et la peau (intérêt de la biopsie axillaire montrant les dépôts anormaux dans les canaux des glandes sudoripares). L'accumulation de polyglucosans pourrait être liée à un déséquilibre dans l'action de la glycogène synthase et de l'enzyme branchante, conduisant à la formation de glycogène insoluble. La mutation en cause porte dans environ 70 % des cas sur *EMP2A* codant pour la laforine et dans environ 30 % des cas sur *EMP2B* codant pour la maline. L'action concertée de la laforine et de la maline contrôle la synthèse du glycogène.

Épilepsie et troubles cognitifs

La cause de l'épilepsie peut rendre compte à la fois des crises et d'un retard ou de la régression des acquisitions cognitives. On trouve dans cette catégorie les retards mentaux d'origine génétique qui peuvent s'accompagner d'épilepsie, de même que les erreurs héréditaires du métabolisme. Indépendamment de la cause de l'épilepsie, le risque cognitif est particulièrement élevé lorsque l'épilepsie débute précocement, lors de la maturation des réseaux neuronaux impliqués dans les activités cognitives.

La question de savoir si la répétition des crises, voire la persistance d'une activité épileptique interictale, peut avoir en elle-même un retentissement cognitif reste discutée. Dans la mesure où cette question est posée essentiellement à propos des épilepsies réfractaires, la responsabilité des effets secondaires des médicaments ne doit pas être sous-estimée. La résection précoce du foyer épileptique, lorsqu'elle est possible, trouve là une de ses indications.

Troubles psychiatriques

On peut distinguer :

- les états dépressifs qui sont plus fréquents chez les épileptiques que dans la population générale avec un risque de suicide qui est triplé ;
- *les psychoses ictales* se traduisant par des états de confusion mentale survenant à l'occasion d'un état de mal non convulsif ;
- *les psychoses postictales* qui comportent des manifestations hallucinatoires et un délire paranoïde souvent à thème mystique ; elles sont observées surtout dans les épilepsies partielles réfractaires à l'occasion d'un arrêt ou d'une diminution du traitement, parfois à l'occasion d'un enregistrement EEG-vidéo ; leur durée n'excède pas quelques jours à quelques semaines. Il s'agirait surtout d'épilepsie du lobe temporal ;
- *les psychoses interictales*, dont l'expression est schizophréniforme avec symptomatologie déficitaire de type hébéphrénique, surviennent sans relation chronologique avec les crises ; elles paraissent parfois favorisées par la réduction du nombre des crises ou leur suppression sous l'influence du traitement (« normalisation forcée »). Il s'agirait surtout d'épilepsies du lobe frontal.

Causes de l'épilepsie

Toutes les agressions cérébrales aiguës, quelle qu'en soit la nature, peuvent déclencher une ou plusieurs crises d'épilepsie sans que persiste la tendance à la répétition des crises qui caractérise la maladie épileptique.

En dehors de ce cas particulier, on distingue classiquement les épilepsies symptomatiques et les épilepsies idiopathiques. Les épilepsies symptomatiques sont liées à l'existence d'une lésion épileptogène, innée ou acquise, ou d'une erreur innée du métabolisme. Les épilepsies idiopathiques ont un déterminisme génétique.

Crises occasionnelles

On désigne sous ce terme les crises qui surviennent à l'occasion d'une situation pathologique aiguë et qui, habituellement, ne nécessitent pas l'institution d'un traitement antiépileptique au long cours. Les causes sont multiples :

- *accidents vasculaires cérébraux* ;
- *traumatismes crâniens* (crises précoces survenant dans les premières semaines) ;
- *méningo-encéphalites* ;

- *troubles métaboliques* : désordres hydroélectrolytiques (hypo-/hypernatrémie, hypo-/hypercalcémie) ; *hypoglycémie* : certains *insulinomes* évoluent longtemps sous le masque d'une épilepsie, parfois partielle, avant que le diagnostic correct ne soit porté ;
- *l'alcoolisme* est une cause de crises d'épilepsie. L'histoire de ce type d'épilepsie est faite de crises convulsives généralisées débutant chez l'adulte, survenant de façon espacée, chaque épisode étant fait d'une crise unique ou de plusieurs crises qui se succèdent en quelques heures. Ces crises sont la conséquence d'un sevrage au moins relatif. Dans la séquence des accidents de sevrage, les crises d'épilepsie précèdent la survenue du *delirium tremens*. Il est important en pratique de bien connaître cette épilepsie alcoolique parce qu'elle est fréquente et que, en dehors du contrôle immédiat des crises par une benzodiazépine, il n'y a pas lieu d'instituer un traitement antiépileptique : un tel traitement est souvent suivi très irrégulièrement par ces malades et son interruption introduit un nouveau type de sevrage favorisant la répétition des crises. Le but à obtenir est évidemment la suppression de l'alcoolisme, ce qui est parfois possible, la survenue des crises pouvant être l'occasion d'amener le malade à une prise de conscience ;
- *les causes iatrogènes* : les médicaments que prend le patient doivent être précisés en vérifiant leur caractère éventuellement épileptogène. Un sevrage en benzodiazépines, au même titre qu'un sevrage alcoolique, peut être responsable de crises d'épilepsie, parfois d'un état de mal non convulsif ;
- *la prise de drogues illicites*.

Épilepsies symptomatiques

Leurs causes sont très diverses, comprenant des maladies neurodégénératives, neuro-métaboliques, des anomalies neurodéveloppementales, des lésions épileptogènes focales notamment tumorales ou dysplasiques. L'IRM qui fait partie de l'évaluation d'une épilepsie a beaucoup facilité l'identification des épilepsies symptomatiques qu'elles soient de nature tumorale, inflammatoire, vasculaire (malformations artério-veineuses, cavernomes). Certaines lésions sont particulièrement épileptogènes :

- **parasitoses** : la neurocysticercose est une cause majeure d'épilepsie dans les régions d'endémie, qu'il s'agisse de kystes actifs ou de lésions calcifiées. D'autres parasitoses doivent être évoquées en fonction de leur distribution géographique ;
- **lésions cicatricielles** : à cette catégorie appartiennent les épilepsies apparaissant dans les suites d'une agression cérébrale, quelle qu'en soit la nature, le plus souvent traumatique ou vasculaire. Les crises surviennent après un temps de latence variable pouvant atteindre plusieurs années ;
- **sclérose hippocampique** : c'est la cause principale de l'épilepsie mésiotemporale. Des antécédents de convulsions fébriles au cours de la première année de la vie ont été notés avec une fréquence particulière chez les patients développant une épilepsie de ce type. Cependant, la responsabilité de ces convulsions fébriles, elles-mêmes liées à un facteur génétique, dans la survenue de la sclérose hippocampique reste discutée. Les crises apparaissent habituellement à la fin de

la première décennie. Il s'agit typiquement de crises partielles complexes pouvant se généraliser. À la phase initiale, le traitement permet généralement un bon contrôle des crises. Il n'est toutefois pas rare d'assister secondairement à une évolution vers une épilepsie pharmacorésistante ;

- **dysplasies corticales focales** : elles sont caractérisées par une désorganisation laminaire du cortex, associée ou non à la présence de neurones dystrophiques, notamment de neurones ballonnés (type Taylor : DCFT) et assez souvent à une sclérose hippocampique. Ces lésions dysplasiques ont une activité épileptique intrinsèque. Elles sont une cause majeure d'épilepsie pharmacorésistante posant souvent la question d'un traitement chirurgical.

L'épilepsie débute le plus souvent dans l'enfance, marquée par des crises partielles stéréotypées fréquentes dont la sémiologie dépend du siège de la lésion. Les anomalies IRM sont discrètes et parfois méconnues à une première lecture : épaississement cortical focal avec parfois un aspect triangulaire à base corticale et sommet ventriculaire, flou de la jonction cortex-substance blanche. Certaines DCFT ne sont détectées que par la tomographie par émission de positons (TEP).

Les localisations les plus fréquentes sont le lobe frontal et les gyri pré- et postcentraux. Dans l'étiologie, des facteurs génétiques et environnementaux peuvent être en cause. Des mutations du gène *mTOR* (*Mammalian Target Of Rapamycin*) ont été trouvées au sein des lésions dans des cas de dysplasie corticale focale, mais aussi de mégalencéphalie. Le rôle d'une infection transplacentaire par un papillomavirus (HPV16) est discuté.

Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques : ce sont des tumeurs rares qui se développent pendant l'embryogenèse. Elles sont remarquables par leur stabilité. De siège habituellement temporal, développées dans le cortex, elles se révèlent le plus souvent chez l'enfant ou l'adolescent par des crises partielles dont la guérison peut être obtenue par l'exérèse de la lésion.

Syndromes neurocutanés (phacomatoses)

Sclérose tubéreuse de Bourneville (incidence 1 pour 6 000)

C'est une affection autosomique dominante, avec un taux élevé de nouvelles mutations. C'est une maladie multisystémique, mais les manifestations neurologiques sont les plus fréquentes. L'épilepsie, partielle ou généralisée, est présente dans 80 % des cas débutant le plus souvent au cours des trois premières années de la vie. La présentation est parfois une encéphalopathie épileptique : syndrome de West, syndrome de Lennox-Gastaut. La recherche des manifestations cutanées est particulièrement utile pour le diagnostic clinique, mais leur apparition est habituellement retardée. Elles comportent les taches achromiques, les angiofibromes de la face (« adénomes sébacés » de Pringle) et des fibromes unguéaux (« tumeurs de Koenen »).

En l'absence d'une épilepsie sévère, pharmacorésistante, le développement intellectuel peut être normal avec cependant souvent des troubles des apprentissages et des troubles du spectre de l'autisme.

Les lésions cérébrales mises en évidence par l'IRM comportent des nodules gliaux sous-épendymaires et des foyers de dysplasie corticale, les tubers qui sont

constitués par des amas de cellules gliales avec perte de la lamination corticale et présence de neurones géants anormaux et de cellules ballonisées d'origine gliale. Les manifestations systémiques, outre les manifestations cutanées, sont oculaires (hamartomes), cardiaques (rhabdomyomes), rénales (angiomyolipomes).

Les mutations responsables portent sur deux gènes, *TSC1* et *TSC2*, qui codent respectivement pour l'hamartine et la tubérine. Ces deux protéines forment un complexe qui a une action inhibitrice sur *mTOR* (*Mammalian Target Of Rapamycin*) impliqué dans la croissance et la prolifération cellulaire. Des mutations dans l'un ou l'autre de ces gènes ont pour conséquence une activation de *mTOR*.

Des inhibiteurs de *mTOR* (évérolimus, sirolimus) peuvent avoir une influence favorable sur l'évolution des gliomes sous-épendymaires, qui peuvent cependant nécessiter un traitement neurochirurgical, et sur l'épilepsie qui est souvent pharmacorésistante.

Angiomatose encéphalo-trigémisée (maladie de Sturge-Weber)

Elle associe des crises épileptiques à un angiome facial habituellement unilatéral et limité au territoire du V1. Les crises débutent habituellement dans les premières années de la vie. Elles sont le plus souvent partielles, controlatérales à l'angiome. Indépendamment des crises, on observe parfois des épisodes transitoires d'hémi-parésie et/ou d'hémi-anopsie. L'évolution peut se faire vers une aggravation progressive avec installation d'un déficit permanent. Une atteinte oculaire est fréquente : glaucome ou hydrophthalmie, en relation avec un angiome choroïdien. Le scanner X montre souvent des calcifications corticales sur la partie postérieure de l'hémisphère. L'IRM avec injection de gadolinium visualise l'angiome méningé et montre souvent des anomalies du retour veineux.

La maladie de Sturge-Weber est une affection sporadique. L'hypothèse pathogénique proposée est celle d'une mutation somatique portant sur une lignée de cellules progénitrices des tissus neurocutanés et oculaires, survenue dans le premier trimestre du développement.

Syndrome de Parry-Romberg

Il est défini par une hémiatrophie faciale progressive intéressant la peau et le tissu sous-cutané, devenant habituellement apparente avant l'âge de 20 ans. Au niveau du front, la démarcation avec le côté indemne donne un aspect en « coup de sabre ». L'association à des céphalées migraineuses, des crises focales, une névralgie du trijumeau est décrite. Des anomalies hémisphériques habituellement ipsilatérales, peuvent être présentes : hémiatrophie cérébrale, dilatation ventriculaire, calcifications corticales. Il pourrait s'agir comme dans le cas du syndrome de Sturge-Weber d'une mutation portant sur une population limitée de cellules souches neuro-épidermiques ayant pour conséquence un déficit en facteurs de croissance conduisant à un phénomène d'apoptose locale.

Épilepsies auto-immunes

Les encéphalites auto-immunes, idiopathiques ou paranéoplasiques, donnent lieu presque constamment à des crises d'épilepsie volontiers pharmacorésistantes,

avec parfois un état de mal révélateur (voir [chapitre 16](#)). Elles sont liées à la présence d'anticorps dirigés contre des antigènes intraneuronaux ou contre des antigènes membranaires. Les crises sont habituellement associées à d'autres manifestations neurologiques : syndrome amnésique, état confusionnel, troubles dystoniques, troubles dysautonomiques. Des troubles psychotiques conduisent parfois à une hospitalisation initiale en psychiatrie. Un diagnostic précoce permet un traitement souvent efficace par les corticoïdes, les immunosuppresseurs, et la mise en évidence et le traitement de la tumeur dans les cas paranéoplasiques.

Encéphalite de Rasmussen

C'est une affection rare survenant principalement chez l'enfant (âge médian : 6 ans). Il s'agit d'une encéphalite chronique uni-hémisphérique caractérisée par la présence dans le cortex cérébral d'infiltrats inflammatoires. Elle se traduit par des crises partielles réalisant une épilepsie partielle continue avec une activité myoclonique localisée à une extrémité ou à la face. À l'épilepsie sont associées une hémiparésie et une détérioration cognitive progressives. L'IRM montre une atrophie progressive de l'hémisphère concerné avec souvent des anomalies du signal cortical notamment dans la région périsylvienne. Le traitement repose sur les antiépileptiques et l'immunothérapie. Dans les cas réfractaires, une hémiphérectomie « fonctionnelle » peut être envisagée. La constatation par certains auteurs de lésions dysplasiques associées aux lésions inflammatoires conduit à s'interroger sur les relations éventuelles entre ces deux processus.

Épilepsie idiopathique

On parle d'épilepsie idiopathique lorsqu'aucune des causes envisagées ci-dessus n'a pu être mise en évidence. Le nombre de ces cas a considérablement diminué avec les progrès de l'imagerie et de la génétique. L'imagerie actuelle permet de visualiser des lésions qui autrefois étaient indécélables, même si on en soupçonnait l'existence (« épilepsie cryptogénique »). L'intervention d'un facteur génétique était soupçonnée depuis très longtemps dans la mesure où les données de l'épidémiologie montraient que la probabilité pour un patient épileptique d'avoir un parent au premier degré atteint d'épilepsie était plus élevée que dans la population générale : 4 % si un parent est épileptique, 15 à 20 % en cas d'épilepsie chez les deux parents. Actuellement une cause génétique peut être démontrée, comme on l'a vu plus haut, non seulement dans des épilepsies généralisées mais aussi dans des épilepsies partielles.

Physiopathologie

Le niveau de l'excitabilité du cortex cérébral est modulé en permanence par un jeu complexe entre excitation et inhibition. Une crise épileptique survient lorsque cet équilibre est rompu. Des structures sous-corticales interviennent dans la modulation de l'excitabilité du cortex, avant tout le thalamus, mais aussi le striatum, la *substantia nigra* et le colliculus supérieur. Le GABA (acide

gamma-aminobutyrique) suscite un intérêt particulier dans la mesure où il est le principal neuromédiateur inhibiteur. Cependant, en fonction de sa place dans un circuit neuronal, des neurones gabaergiques peuvent avoir des effets opposés sur la cible considérée. Ce fait explique que les médicaments antiépileptiques GABA-mimétiques puissent avoir une influence aggravante sur certaines épilepsies.

Crises focales (partielles)

Il existe des épilepsies partielles idiopathiques. Cependant, la plupart des crises partielles sont l'expression d'un foyer épileptique dont la nature lésionnelle est avérée ou présumée (cryptogénique).

Le développement d'un foyer épileptique au sein ou au contact d'une lésion focale (épileptogénèse) est un processus qui prend du temps, comme le montre le délai entre la constitution de la lésion causale (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral) et la survenue de l'épilepsie.

Dans l'exemple de la sclérose hippocampique, qui a été particulièrement étudié, le foyer d'hyperexcitabilité résulte d'une réorganisation structurelle associant une perte neuronale prédominant sur les interneurons inhibiteurs et un bourgeonnement axonal aboutissant à la constitution de circuits récurrents excitateurs. Des remaniements gliaux jouent aussi un rôle en interférant avec la capacité des astrocytes à capter le glutamate libéré dans la fente synaptique. Par ailleurs, l'activité épileptique induit la libération par les astrocytes de facteurs de l'inflammation contribuant à entretenir l'épileptogénèse.

Le *kindling* est un phénomène qui peut intervenir dans la constitution d'un foyer épileptogène secondaire. La stimulation électrique du cortex peut, dans certaines conditions, laisser persister une activité anormale des neurones qui se maintient après l'arrêt de la stimulation : c'est la postdécharge. Lorsque la stimulation locale est répétée de façon régulière, il se développe une modification durable de l'excitabilité des neurones prédisposant à la survenue de crises qui peuvent être spontanées ou déclenchées par une stimulation minime. Ce phénomène peut s'étendre à distance de la région stimulée à des neurones en connexion synaptique avec le foyer initial.

L'activité du foyer épileptique est permanente, alors que son expression clinique, liée au recrutement de populations neuronales plus ou moins distantes, est intermittente, survenant à l'occasion d'une modification de l'excitabilité corticale. Le rôle de l'état fonctionnel du cortex dans l'émergence des crises est illustré par les épilepsies réflexes et par les relations existant parfois entre la survenue des crises et le sommeil.

La propagation du processus épileptique peut rester limitée grâce à la mise en jeu de mécanismes inhibiteurs. Une défaillance de ces mécanismes inhibiteurs permet l'extension de l'activité critique qui peut se faire de proche en proche ou à distance par des voies d'association intra- ou interhémisphériques, en particulier par le corps calleux. La généralisation secondaire de la crise est parfois très précoce, au point de masquer le point de départ focal.

L'imagerie fonctionnelle montre au niveau du foyer épileptique une augmentation du débit sanguin, de la consommation d'oxygène et de glucose lors d'une crise, alors que, à distance des crises, le foyer apparaît comme une zone d'hypométabolisme.

Crises généralisées

Le point de départ, « centrencéphalique » ou cortical, des crises généralisées d'emblée, ne résultant pas de la généralisation secondaire d'une crise initialement partielle, a donné lieu à de nombreuses discussions. Le caractère bilatéral et synchrone des décharges de pointes-ondes semblait privilégier un départ sous-cortical avec un pacemaker centrencéphalique. À cette hypothèse s'opposait celle d'un point de départ cortical avec généralisation rapide et mise en jeu secondairement de structures sous-corticales. Actuellement, c'est l'hypothèse d'un point de départ cortical, notamment au niveau du cortex sensitivo-moteur (neurones ictogéniques), qui est privilégiée.

Dans les crises généralisées convulsives, la généralisation de la décharge épileptique, à point de départ cortical, se fait essentiellement par des voies d'association intra- et interhémisphériques, entraînant secondairement l'activité de structures réticulaires sous-corticales.

Les crises généralisées non convulsives, dont le type est le petit mal absence, semblent avoir un point de départ frontal avec diffusion rapide sur le cortex et activation de neurones cortico-thalamiques. Au sein du thalamus, on observe un renforcement de l'activité inhibitrice exercée par les neurones du noyau réticulaire gabaergiques sur les neurones thalamocorticaux glutamatergiques excitateurs issus des noyaux relais. Une rupture de l'équilibre physiologique au sein des voies thalamocorticales est responsable de l'apparition d'une activité oscillatoire au niveau du thalamus qui rend compte de l'apparition des pointes-ondes bilatérales synchrones sur le cortex. Les astrocytes transporteurs, en limitant la diffusion du GABA et l'activation des récepteurs GABA_B du thalamus, protègent de l'installation de cette activité oscillatoire.

Le thalamus n'est pas la seule structure sous-corticale impliquée dans la physiopathologie de l'épilepsie. Des travaux expérimentaux ont démontré le rôle modulateur du striatum, de la *substantia nigra pars reticulata* et du colliculus supérieur dans le déroulement des événements conduisant à une crise généralisée.

Traitement

Dans la majorité des cas, le traitement est symptomatique. Il a pour objectif idéal la suppression totale des crises associée à une bonne tolérance. En pratique, une période de 12 mois sans aucune crise est généralement considérée comme un bon résultat.

Il existe de nombreux médicaments antiépileptiques. Le médicament choisi en première intention doit être adapté au syndrome épileptique en cause, d'où l'importance du diagnostic syndromique. Un choix inapproprié est une cause d'échec

et peut même entraîner une aggravation : *les absences et les myoclonies sont aggravées* par la carbamazépine, l'oxcarbazépine et le vigabatrin. Une aggravation peut aussi être observée dans l'épilepsie bénigne de l'enfant à pointes centro-temporales avec la carbamazépine qui favorise l'apparition de pointes-ondes continues du sommeil, et dans l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson avec la lamotrigine.

Médicaments antiépileptiques

Ils agissent en contrôlant l'excitabilité neuronale. Leur mode d'action est souvent complexe, avec un point d'impact pouvant se situer à plusieurs niveaux :

- blocage des canaux cationiques : canaux sodium voltage-dépendants (carbamazépine, phénytoïne, valproate, phénobarbital, oxcarbazépine, lamotrigine, lacosamide, zonisamide, felbamate, topiramate, benzodiazépines) ; canaux calcium voltage-dépendants de type T dans les neurones thalamiques (éthosuximide, valproate) ;
- blocage des canaux calciques de type N (lévétiracétam) réduisant la libération de calcium des réserves intraneuronales ;
- renforcement de l'action du GABA : phénobarbital, valproate, tiagabine, vigabatrin, clonazépam ;
- inhibition de la transmission glutamatergique : felbamate, topiramate, pérampandol ;
- liaison à une protéine (SV2A) contrôlant la libération de neurotransmetteurs : lévétiracétam.

Décision de traiter

L'institution du traitement doit être impérativement subordonnée à la certitude du diagnostic pour ne pas exposer un patient à être soumis pendant de nombreuses années à un traitement antiépileptique non justifié.

Certaines crises occasionnelles survenant dans des conditions particulières (alcool, sevrage, troubles métaboliques, agression cérébrale aiguë, crises hyperpyrétiques du nourrisson) ne doivent pas conduire à l'institution d'un traitement au long cours.

La notion de répétition des crises, définissant l'épilepsie, justifie en règle générale la mise en route du traitement. En présence d'une première crise, l'institution d'un traitement ne doit pas être systématique. Les éléments pouvant inciter à traiter dès la première crise sont : l'existence d'une lésion potentiellement épileptogène, l'existence d'anomalies EEG franches, le vécu du patient et sa profession.

Choix du traitement

Une *monothérapie* instituée à une posologie progressive est recommandée. Le choix du médicament utilisé en *première intention* repose largement sur le type de l'épilepsie :

- épilepsies partielles : lamotrigine, lévétiracétam, carbamazépine, oxcarbazépine, gabapentine, lacosamide, topiramate, zonisamide, phénobarbital, phénytoïne ;

- crises généralisées tonico-cloniques : valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, topiramate ;
- épilepsie absence de l'enfant : éthosuximide (en sachant que ce traitement ne prévient pas les crises tonico-cloniques qui peuvent survenir chez l'adolescent), lamotrigine, valproate de sodium ;
- épilepsie myoclonique juvénile : valproate de sodium, lamotrigine, lévétiracétam.

Le valproate de sodium et le topiramate, efficaces aussi bien sur les épilepsies partielles que généralisées, sont soumis à des conditions de prescription et de délivrance particulières chez les patients de sexe féminin en âge de procréer, en raison du risque important de malformation fœtale, de retard de développement et d'autisme chez les enfants de femmes traitées pendant la grossesse. En l'absence d'efficacité d'un autre traitement, ils peuvent être prescrits chez une patiente informée et sous contraception efficace lorsque la patiente est en âge de procréer.

D'autres antiépileptiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne sont actuellement peu utilisés en raison de leurs effets secondaires et de leurs interactions médicamenteuses. Les antiépileptiques inducteurs tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate peuvent diminuer l'efficacité de certains traitements, notamment des contraceptifs oraux, en augmentant leur clearance. Par ailleurs, les contraceptifs oraux et la grossesse augmentent la clearance de la lamotrigine dont la posologie doit être adaptée.

D'une façon générale, le contrôle des crises partielles, qui représentent plus de 50 % des cas, est plus difficile à obtenir que celui des crises généralisées.

Surveillance et adaptation du traitement

Quel que soit le médicament choisi, la surveillance, notamment à la phase initiale du traitement, doit être rigoureuse pour déceler des signes de surdosage ou des effets indésirables. La survenue d'une crise pendant la période de mise en route du traitement ne doit pas faire conclure prématurément à son inefficacité et à la nécessité de le modifier. En effet, un taux sanguin stable et efficace n'est obtenu qu'après un délai variable selon la pharmacocinétique du médicament utilisé.

En cas d'échec du traitement, marqué par la répétition des crises, il faut s'assurer du bon suivi de la prescription, en s'aidant, lorsque cela est possible, par un dosage plasmatique du médicament. Si le traitement est bien suivi, la posologie du premier antiépileptique choisi doit être augmentée sans dépasser la posologie maximale autorisée. Lorsque le premier traitement ne permet pas d'obtenir un bon contrôle des crises ou lorsqu'il est mal toléré, un autre traitement doit être institué, également en monothérapie. Après l'échec de deux monothérapies bien conduites, en l'absence de résultat satisfaisant, une bithérapie peut être instituée. Dans les cas où une association de médicaments antiépileptiques est nécessaire, il faut considérer les interactions médicamenteuses possibles qui peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de leur catabolisme.

Continuité du traitement

La continuité du traitement est essentielle, permettant seule de juger de son efficacité. Par ailleurs, un sevrage brusque aggrave le risque de crise.

L'arrêt progressif du traitement peut être envisagé après une période de 2 ans sans crise. La décision doit être prise en tenant compte du type de l'épilepsie, du risque plus grand de récurrence lorsqu'il s'agit d'une épilepsie symptomatique, d'une épilepsie à début tardif ou lorsqu'il persiste des anomalies EEG. Les souhaits du patient doivent aussi être pris en compte.

La prise en charge globale du patient implique que l'on se préoccupe du retentissement de la maladie sur la scolarité, l'activité professionnelle, les relations familiales et sociales, et plus généralement sur la qualité de vie.

Épilepsies pharmacorésistantes

En présence d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée, il est difficile de prévoir ce que sera l'évolution sous traitement. Globalement, les crises pourront être contrôlées chez deux tiers des patients, et cela dès la première prescription dans environ la moitié des cas. Une épilepsie est dite pharmacorésistante lorsqu'elle n'est pas contrôlée par un traitement effectivement suivi associant deux médicaments adaptés au syndrome épileptique prescrits à une posologie suffisante. Cette définition doit être tempérée par le fait que l'adjonction d'un troisième médicament est parfois efficace. Les épilepsies pharmacorésistantes, qui représentent environ 30 % des cas, ont des conséquences sur la qualité de vie, les fonctions cognitives et l'humeur avec des tendances dépressives et un risque accru de surmortalité.

Épilepsie et surmortalité

La surmortalité chez les épileptiques a plusieurs causes. Elle est pour une part provoquée par des accidents qui doivent être prévenus en déconseillant ou en encadrant les activités à risque : conduite automobile, manipulation d'engins dangereux, certaines activités sportives ou récréatives telles que la baignade en solitaire. Le risque de suicide est augmenté, ce qui implique la recherche d'un syndrome dépressif. Une obstruction des voies respiratoires lors d'une crise peut aussi être en cause.

La mort subite inattendue de l'épileptique (SUDEP) est la principale cause de surmortalité. Le risque de SUDEP est particulièrement élevé chez les adultes jeunes ayant des crises généralisées tonico-cloniques fréquentes malgré une polythérapie. Il est souhaitable d'informer le patient de ce risque, en particulier pour des raisons médico-légales, en soulignant l'importance d'un suivi régulier du traitement et dans la mesure du possible d'une surveillance lorsque les crises surviennent principalement la nuit.

Le mécanisme est discuté. L'origine cardiaque est suggérée par l'existence de crises arythmogéniques et par des études génétiques post-mortem qui ont trouvé chez certains patients des mutations dans les gènes en cause dans le syndrome du QT long. Par ailleurs, des enregistrements EEG-vidéo ont montré que des SUDEP

surviennent au décours de crises généralisées tonico-cloniques suivies d'une période pendant laquelle l'activité EEG est pratiquement nulle, se terminant par une phase d'apnée suivie de l'arrêt cardiaque.

Médicaments antiépileptiques et grossesse

L'épilepsie est parfaitement compatible avec la grossesse, mais elle doit être anticipée et impose une surveillance particulière. Le problème majeur est le risque tératogène lié aux médicaments antiépileptiques (ils sont parfois utilisés dans d'autres indications, notamment par les psychiatres). Ce risque est globalement multiplié par deux à trois chez les enfants de femmes soumises à un traitement antiépileptique pendant le premier trimestre de la grossesse. Il est nettement plus important avec le valproate et le topiramate. Outre le risque tératogène, des troubles neurodéveloppementaux nécessitant un soutien scolaire (retard des acquisitions, troubles du spectre de l'autisme) sont plus fréquents chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par valproate ou topiramate.

Il est donc nécessaire d'anticiper la grossesse. Parfois, l'arrêt du traitement peut être envisagé, tenté au moins 6 mois avant le début de la grossesse. Le plus souvent, le traitement doit être maintenu, en envisageant la possibilité d'une réduction de la posologie, du passage éventuel à une monothérapie, et surtout de la substitution au valproate ou au topiramate d'un autre antiépileptique tel que la lamotrigine dont la clearance peut être augmentée pendant la grossesse, ce qui nécessite une adaptation de la posologie. Il n'y a pas de contre-indication à ce qu'une mère soumise à un traitement antiépileptique allaite son enfant.

Lorsque la grossesse n'a pas été anticipée, le traitement doit être poursuivi dans la mesure où la survenue de crises n'est pas sans danger pour la mère ou pour le fœtus. Le remplacement du valproate ou du topiramate par un autre antiépileptique est habituellement trop tardif pour mettre à l'abri d'une malformation et la prescription de folates ne donne qu'une fausse sécurité.

Traitement chirurgical

En présence d'un foyer épileptogène ne requérant pas en lui-même une exérèse (sclérose hippocampique, dysplasie corticale, cavernome...), l'indication du traitement neurochirurgical est envisagée lorsque l'épilepsie est pharmacorésistante. La discussion des indications et des modalités du traitement chirurgical ne peut être menée à bien que dans un centre multidisciplinaire hautement spécialisé. L'intervention a pour but l'exérèse du foyer et éventuellement de la lésion responsable. Elle permet souvent d'obtenir la diminution, voire la suppression, des crises avec pour conséquence la diminution ou l'arrêt du traitement antiépileptique et l'amélioration de l'état cognitif.

La sémiologie clinique, l'EEG, l'IRM, l'EEG-vidéo, la magnéto-encéphalographie sont les moyens d'une première sélection. Le SPECT (*Single Photon Emission Tomography*), la TEP (tomographie par émission de positons) et l'IRM fonctionnelle permettent d'identifier entre les crises un foyer d'hypoperfusion et d'hypométabolisme. Le SPECT réalisé lors d'une crise (SPECT ictal) peut être très utile pour localiser le foyer épileptogène. Lors de cette phase d'observation et

de diagnostic, le traitement antiépileptique est réduit ou interrompu de façon à pouvoir enregistrer les crises. Cette interruption du traitement antiépileptique a parfois pour conséquence une hyperintensité transitoire du splénium, visible en T2 et en diffusion à l'IRM.

Dans certains cas, ces investigations doivent être complétées par la stéréoelectroencéphalographie, qui assure une exploration prolongée du foyer épileptogène et des modalités de propagation de la décharge par des électrodes localisées avec précision au sein des structures cérébrales. Un examen neuropsychologique et psychiatrique préopératoire est toujours nécessaire.

Lorsque l'exérèse du foyer épileptique s'avère impossible, d'autres interventions peuvent être envisagées : callosotomie, transections sous-piales multiples.

Neuromodulation

La neuromodulation est un recours palliatif visant à diminuer le nombre des crises dans les épilepsies pharmacorésistantes non accessibles à une chirurgie curative. Elle comprend la stimulation du nerf vague, du noyau antérieur du thalamus, ou de la zone d'origine de la crise.

Bibliographie

- Adachi N, Onuma T, Nishiwaki S, et al. Inter-ictal and post-ictal psychosis in frontal lobe epilepsy : a retrospective comparison with psychosis in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000 ; 9(5) : 328–35.
- Al-Faraj AO, Pang TD. Breastfeeding recommendations for women taking anti-seizure medications. *Epilepsy Behav* 2022 ; 136 : 108769.
- Barone V, van Putten, Visser GH. Absence epilepsy : characteristics, pathophysiology, attention impairment, and the related risk of accidents. A narrative review. *Epilepsy Behav* 2020 ; 112 : 107342.
- Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder : A focused review. *Seizure* 2017 ; 49 : 36–41.
- Björk MH, Zoega H, Leinonen MK, et al. Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. *JAMA Neurol* 2022 ; 79(7) : 672–81.
- Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012 ; 78(20) : 1548–54.
- Chen L, Zhu L, Lu D, et al. Association between autoimmune encephalitis and epilepsy : Systematic review and meta-analysis. *Seizure* 2021 ; 91 : 346–59.
- Crawshaw AA, Cock HR. Medical management of status epilepticus : Emergency room to intensive care unit. *Seizure* 2020 ; 75 : 145–52.
- Crunelli V, Lörincz ML, McCafferty C, et al. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures. *Brain* 2020 ; 143(8) : 2341–68.
- Delgado-Escueta AV. Lafora progressive myoclonus epilepsy. *Neurology* 2012 ; 79(1) : 21–2.
- Ding J, Li X, Tian H, et al. *SCN1A* mutation — Beyond Dravet Syndrome : A systematic review and narrative synthesis. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 743726.
- Doumlele K, Friedman D, Buchhalter J, et al. Sudden unexpected death in epilepsy among patients with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(6) : 645–9.
- Elkjaer LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association between prenatal valproate exposure and performance on standardized language and mathematics tests in school-aged children. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(6) : 663–71.

- Friedman D. Sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2022 ; 35(2) : 181–8.
- Giambardi L, Clary HMM. Suicide and Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2022 ; 22(8) : 441–50.
- Gorton H, Webb RT, Carr MJ, et al. Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(8) : 929–38.
- Guerrini R, Barba C. Focal cortical dysplasia : an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2021 ; 21(11) : 1213–24.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders : a bidirectional association. *Ann Neurol* 2012 ; 72(2) : 184–91.
- Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics* 2019 ; 16(3) : 685–702.
- Kanda T. Mesial temporal lobe epilepsy as a neuroimmunological disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; 87(7) : 683.
- Kanemoto K. Psychotic Disorders in Epilepsy : Do They Differ from Primary Psychosis ? *Curr Top Behav Neurosci* 2022 ; 55 : 183–208.
- Koch H, Weber YG. The glucose transporter type 1 (Glut1) syndromes. *Epilepsy Behav* 2019 ; 91 : 90–3.
- Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, et al. Reflex seizures, traits, and epilepsies : from physiology to pathology. *Lancet Neurol* 2016 ; 15(1) : 92–105.
- Konduru SS, Pan YZ, Wallace E, et al. Sleep deprivation exacerbates seizures and diminishes GABAergic tonus inhibition. *Ann Neurol* 2021 ; 90(5) : 840–4.
- Lee SK. Diagnosis and Treatment of Status Epilepticus. *J Epilepsy Res* 2020 ; 10(2) : 45–54.
- Lin JJ, Dabbs K, Riley JD, et al. Neurodevelopment in new-onset juvenile myoclonic epilepsy over the first 2 years. *Ann Neurol* 2014 ; 76(5) : 660–8.
- Maguire M, Singh J, Marson A. Epilepsy and psychosis : a practical approach. *Pract Neurol* 2018 ; 18(2) : 106–14.
- Malek N, Stewart W, Greene J. The progressive myoclonic epilepsies. *Pract Neurol* 2015 ; 15(3) : 164–71.
- Milth M, Riccardi F, Denis J. Genetic of neonatal onset epilepsies : An overview. *Rev Neurol* 2020 ; 176(1-2) : 2–9.
- Okudan ZV, Özkara Ç. Reflex epilepsy : triggers and management strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018 ; 14 : 327–37.
- Peron A, Catusi I, Recalcati MP, et al. Ring Chromosome 20 Syndrome : Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 613035.
- Prasad AN, Hoffmann GF. Early onset epilepsy and inherited metabolic disorders. *Can J Neurol Sci* 2010 ; 37(3) : 350–8.
- Quigg M, Noachtar S. Sleep-potentialized epileptic discharges, language regression, and pediatric lesions. *Neurology* 2012 ; 78(22) : 1708–9.
- Randle SC. Tuberous Sclerosis Complex : A Review. *Pediatr Ann* 2017 ; 46(4) : e166–71.
- Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy : state-of-the-art approved therapies. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(12) : 1038–47.
- Sebold AJ, Day AM, Ewen J, et al. Sirolimus Treatment in Sturge-Weber Syndrome. *Pediatr Neurol* 2021 ; 115 : 29–40.
- Singh AK, Keenaghan M. Sturge-Weber Syndrome. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Stephen L, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol* 2019 ; 18(5) : 481–91.
- Striano P, Nobile C. The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *Lancet Neurol* 2018 ; 17(6) : 493–5.
- Tang C, Yang W, Luan G. Progress in pathogenesis and therapy of Rasmussen's encephalitis. *Acta Neurol Scand* 2022 ; 146(6) : 761–6.

12 Céphalées

Les céphalées peuvent être primitives, n'ayant pas de cause organique identifiable, ou, symptomatiques. Dans le second cas, les douleurs résultent d'un processus pathologique mettant en jeu les structures sensibles exo- ou endocrâniennes. Toutes les structures exocrâniennes peuvent être à l'origine de douleurs nociceptives dont les voies afférentes sont les nerfs trijumeau et glossopharyngien. Les structures intracrâniennes sont relativement insensibles, à l'exception de la dure-mère, des artères de la base, des sinus veineux, des artères méningées et des nerfs crâniens sensitifs : les voies afférentes sont les nerfs V, IX et X.

Selon la présentation clinique, on peut distinguer les céphalées aiguës récentes et les céphalées persistantes ou récurrentes.

Céphalées aiguës récentes

Une céphalée de ce type fait évoquer en premier lieu une cause organique et nécessite la réalisation en urgence d'une imagerie cérébrale et éventuellement un examen du liquide céphalorachidien (LCR).

- Hémorragie sous-arachnoïdienne : c'est la première cause à évoquer devant une céphalée apparue brutalement ou très rapidement, qualifiée de très intense par le patient, la plus intense qu'il ait jamais eue.
- Méningite : une méningite, bactérienne ou virale, doit être évoquée systématiquement devant une céphalée fébrile. Au moindre doute, l'étude du LCR doit être effectuée sans retard.
- Dissection artérielle — thrombose veineuse : une céphalée aiguë peut être la manifestation initiale, parfois isolée, d'une dissection des artères cervicales ou intracrâniennes ou d'une thrombose veineuse cérébrale.
- Apoplexie hypophysaire : elle résulte de la nécrose hémorragique de l'hypophyse. Elle peut survenir sur un adénome hypophysaire ou une hypophyse normale, parfois à l'occasion d'une grossesse (syndrome de Sheehan). Elle se traduit par une céphalée aiguë associée à une atteinte opto-chiasmatique et des nerfs oculomoteurs.
- Angiopathies cérébrales aiguës réversibles. Il est possible de rapprocher sous ce terme trois syndromes qui dans leur physiopathologie associe de façon variable une vasoconstriction cérébrale, facteur d'ischémie, et une rupture de la barrière sang-cerveau entraînant un œdème vasogénique. La présentation clinique de ces trois syndromes est assez superposable. La céphalée, habituellement sur un mode particulièrement aigu (céphalée en coup de tonnerre), est une composante majeure de la sémiologie de ces affections. L'hypertension artérielle, nécessaire au

diagnostic d'encéphalopathie hypertensive, est souvent notée dans les deux autres syndromes.

- *Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible* est plus fréquent chez les femmes. Une céphalée en coup de tonnerre est particulièrement évocatrice. Les céphalées surviennent de façon récurrente pendant environ une semaine pouvant être associées à des crises d'épilepsie, des déficits neurologiques : notamment troubles visuels et/ou syndrome de Balint liés à la prédominance fréquente du trouble circulatoire à la jonction cérébrale moyenne/cérébrale postérieure. Le syndrome est bien individualisé par l'ARM (angiographie par résonance magnétique) qui montre de façon parfois retardée une vasoconstriction segmentaire des artères cérébrales (aspect en chapelet de saucisses), régressive en 1 à 3 mois, ce qui est un caractère distinctif important avec les angéites cérébrales primitives du système nerveux central. En revanche la réversibilité clinique n'est pas toujours totale du fait de la survenue de complications ischémiques ou hémorragiques.

- *L'encéphalopathie postérieure réversible* (PRES), associée ou non au syndrome de vasoconstriction cérébrale aiguë réversible, traduit une rupture de la barrière sang-cerveau. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) montre le plus souvent un aspect de leucoencéphalopathie (hypersignal en T2 et en Flair) prédominant dans les régions pariéto-occipitales, traduisant un œdème cérébral habituellement vasogénique (augmentation du coefficient apparent de diffusion), parfois cytotoxique (diminution du coefficient apparent de diffusion). Cependant les anomalies sont rarement limitées à ces régions. Elles peuvent aussi intéresser le lobe frontal, le cervelet, le tronc cérébral, la substance grise, notamment le cortex et la moelle de façon étendue à partir de la jonction bulbo-spinale.

- Les causes de ces deux syndromes sont pratiquement les mêmes : hypertension artérielle, post-partum, utilisation de substances vaso-actives (sympathomimétiques, dérivés de l'ergot de seigle), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, cannabis, traitement immunosuppresseur (cyclosporine A, tacrolimus, interféron α) ou antimétabolites, existence d'une maladie auto-immune. Quelle que soit la cause, une hypomagnésémie est souvent notée.

- La notion de réversibilité est attachée à ces angiopathies : cependant elle peut être compromise par la survenue de lésions ischémiques ou hémorragiques : hémorragies sous-arachnoïdiennes, corticales, intracérébrales. Des formes d'évolution fatale ont été observées, en particulier dans le post-partum (*angiopathie cérébrale aiguë du post-partum*).

- *L'encéphalopathie hypertensive* survient à l'occasion d'une poussée hypertensive rapide et sévère, quelle qu'en soit la cause, notamment chez des sujets jeunes. On peut en rapprocher les manifestations cérébrales de la *toxémie gravidique*. La physiopathologie est un dépassement des limites de l'autorégulation entraînant un œdème cérébral vasogénique, dans laquelle existe aussi une composante angiospatique. La sémiologie associe des céphalées, des troubles visuels pouvant aller jusqu'à une cécité corticale, parfois des crises d'épilepsie. L'IRM montre un œdème cérébral à prédominance occipitale, pouvant intéresser le tronc cérébral, le cervelet, voire la moelle cervico-dorsale. Le contrôle des

chiffres tensionnels est suivi de la régression rapide des anomalies cliniques et radiologiques.

- On peut rapprocher de ces syndromes le *HaNDL syndrome* (*Syndrome of transient Headache and Neurological Deficit with cerebrospinal fluid Lymphocytosis*) marqué par la survenue, pendant une période de temps limitée, d'accès de céphalée durant plusieurs heures, accompagnés de signes neurologiques sensitifs, aphasiques ou moteurs. L'imagerie est normale, mais le LCR montre une hyperlymphocytose (« Syndrome de pseudo-migraines avec lymphocytose dans le LCR »).
- Céphalées aiguës particulières par leurs circonstances de survenue :
 - ingestion de boissons ou d'aliments glacés (*ice-cream headache*), d'aliments contenant du glutamate ou des nitrites, prise de médicaments vasodilatateurs ;
 - céphalées liées à l'activité sexuelle qui peuvent être préorgasmiques ou orgasmiques. Elles ont un caractère explosif, évoquant la possibilité d'une hémorragie méningée, d'autant plus que, dans 10 % des cas environ, l'hémorragie sous-arachnoïdienne survient lors de l'activité sexuelle. La notion de multiples épisodes antérieurs est rassurante. L'indométacine est souvent efficace ;
 - céphalées survenant lors de la toux : rechercher une malformation d'Arnold-Chiari ;
 - céphalées survenant lors de l'effort physique : lors d'un premier épisode, éliminer une hémorragie méningée ou une dissection artérielle.

Céphalées persistantes /récurrentes symptomatiques

Elles doivent être évoquées systématiquement avant de retenir le caractère primitif d'une céphalée de ce type. Leurs causes sont nombreuses :

- *hypertension intracrânienne* et *hypotension intracrânienne* (voir [chapitre 21](#)) ;
- *angéites* et *thromboses veineuses cérébrales* (voir [chapitre 20](#)) ;
- *méningites chroniques*, dont la traduction est souvent dominée par des céphalées. Divers processus infectieux (tuberculose, mycoses, parasitoses) ou inflammatoires (sarcoïdose, vascularites) peuvent être en cause. La *méningite carcinomateuse* résulte de métastase leptoméningée d'un cancer, d'une leucémie ou d'un lymphome. Outre les céphalées, la symptomatologie comporte souvent des douleurs radiculaires et des atteintes des nerfs crâniens notamment du VIII. L'IRM peut montrer la présence sur les racines nerveuses de nodules prenant le contraste. L'étude du LCR montre habituellement une élévation de la protéinorachie et une hypoglycorachie. L'examen de la cytologie dans le LCR est parfois initialement négatif. Le dosage des marqueurs tumoraux dans le LCR peut orienter vers la nature de la tumeur primitive. Les *pachyméningites* sont caractérisées par un processus inflammatoire intéressant la dure-mère ;
- *l'artérite à cellules géantes* (*artérite temporale de Horton*) est une affection à laquelle il faut penser devant toute céphalée apparaissant chez un sujet âgé, l'âge de prédi-
lection se situant autour de 70 ans. La céphalée est précédée d'une phase prodromique marquée par une altération de l'état général, des phénomènes douloureux diffus, un état subfébrile. La céphalée est souvent intense, permanente avec des

recrudescences paroxystiques, temporale, mais de siège parfois atypique, notamment occipital. Elle s'accompagne de signes locaux : artère temporale épaissie, rigide, non pulsatile, douloureuse à la palpation. Il existe une élévation importante des marqueurs de l'inflammation : vitesse de sédimentation et CRP (C-réactive protéine). L'échodoppler des artères temporales peut être utile au diagnostic. La biopsie de l'artère temporale montre des lésions de panartérite à cellules géantes. Le diagnostic doit être fait précocement en raison du risque de cécité par thrombose de l'artère ophtalmique ou de ses branches. En effet, le processus inflammatoire déborde largement l'artère temporale et les autres branches de la carotide externe. Cette diffusion de l'atteinte artérielle rend compte du polymorphisme de la maladie : outre la cécité, il est possible d'observer des accidents vasculaires cérébraux, des manifestations coronariennes, des atteintes rhumatismales (pseudo-polyarthrite rhizomélique). Le traitement corticoïde contrôle rapidement la céphalée et le syndrome inflammatoire et réduit considérablement le risque de complications notamment visuelles. La durée du traitement doit être de l'ordre de 2 ans pour éviter une récurrence pouvant survenir sous la forme d'une complication ;

- une céphalée peut aussi être révélatrice d'une *anémie*, d'une *polyglobulie*, d'une *anoxie* (céphalée d'altitude, céphalée révélatrice d'une intoxication oxycarbonée) ou d'une *hypercapnie* (insuffisance respiratoire). Les sujets présentant une *hypertension artérielle* se plaignent souvent de céphalées, dont la signification est variable et doit être discutée dans chaque cas pour faire la part de l'association à une migraine ou à une céphalée de tension.

Céphalées persistantes/récurrentes primitives

Céphalée de tension

Ce terme désigne une variété très fréquente de céphalée, de préférence à d'autres dénominations ayant une connotation physiopathologique telles que « céphalée de tension musculaire » ou « céphalée psychogène ».

La prévalence de la céphalée de tension dans la population générale varie selon les études épidémiologiques entre 30 et 80 %, avec un ratio femmes/hommes de 4,5. Cependant, les études épidémiologiques détectent un grand nombre de sujets qui ne consultent pas en raison de l'espacement des épisodes ou de l'efficacité des antalgiques usuels.

- **Forme épisodique.** Un épisode de céphalée de tension diffère d'un accès migraineux par un certain nombre de caractères : la douleur, modérée dans son intensité, est habituellement bilatérale ; elle n'est pas pulsatile, mais à type de pression, de serrement ; elle n'est pas exagérée par des activités physiques usuelles, telles que la montée des escaliers ; elle ne contraint pas le patient à interrompre totalement l'activité en cours, même si elle peut réduire les activités quotidiennes ; elle ne s'accompagne pas de vomissements. Cependant, il n'est pas rare que migraine et céphalée de tension coexistent, et cette association n'est probablement pas expliquée seulement par la fréquence respective élevée des deux types de céphalée.

- **Forme chronique.** La céphalée de tension évolue souvent vers une céphalée chronique, quotidienne ou quasi quotidienne. Cette évolution est favorisée par l'utilisation excessive d'antalgiques ou la prescription inappropriée de médicaments spécifiques de l'accès migraineux.

Physiopathologie

Une conception périphérique situe l'origine de la douleur dans les muscles et aponeuroses péricrâniennes. Elle repose sur la mise en évidence par la palpation de points douloureux auxquels certains auteurs attribuent une grande valeur. Cette théorie périphérique conduit à attribuer un rôle important à des facteurs locaux, tel que des lésions dégénératives du rachis cervical.

La conception centrale est plus généralement admise. En sa faveur il faut retenir que, dans leur déclenchement ou leur aggravation, les céphalées de tension reconnaissent un facteur favorisant majeur qui est le stress psychosocial : tension dans le milieu familial, professionnel, stress post-traumatique. En dépit de ce fait, et de sa coexistence fréquente avec de l'anxiété ou de la dépression, en particulier dans la forme chronique, la céphalée de tension ne doit pas être assimilée à une céphalée psychogène. C'est dans la perspective d'un déficit du contrôle central de la nociception, dont les neuromédiateurs sont aussi impliqués dans l'anxiété et la dépression, que l'on peut interpréter les intersections existant entre ces différents états.

Traitement

Les divergences dans l'interprétation physiopathologique se reflètent dans l'approche thérapeutique qui ne pose un véritable problème que dans les formes chroniques où les épisodes de céphalée de tension sont très fréquents. Les facteurs locaux ne doivent pas être négligés : correction d'un dysfonctionnement oro-mandibulaire, d'un trouble visuel, relaxation. Cependant, dans la plupart des cas, une amélioration n'est obtenue qu'en recourant à des méthodes ayant une action sur le contrôle central de la nociception. Les médicaments les plus régulièrement efficaces sont les tricycliques, en particulier l'amitriptyline. La neurostimulation non invasive peut aussi être envisagée.

Migraine

- En l'absence d'un critère physiopathologique ou étiologique suffisamment précis, la définition de la migraine reste essentiellement clinique. Il s'agit d'une variété bien particulière de céphalée, survenant par accès intermittents entre lesquels le sujet ne souffre pas. La céphalée est habituellement hémicrânienne, pulsatile, accompagnée, au moins au cours de certains accès, d'hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux odeurs, de nausées ou de vomissements.
- La prévalence de la migraine en France est estimée à 12 à 15 %, avec un ratio femmes/hommes de 3,8 et une prévalence maximale dans la troisième décennie ; les accès débutent avant 25 ans dans 50 % des cas, après 50 ans dans 2 % des cas, chez l'enfant dans 10 % des cas.
- La migraine de l'enfant revêt habituellement les mêmes aspects que chez l'adulte, cependant certains épisodes survenant en l'absence de céphalée peuvent

avoir la signification d'équivalents migraineux : vomissements cycliques, vertiges, mal des transports, douleurs abdominales. Un traumatisme crânien mineur peut être, sur ce terrain, le facteur déclenchant d'un épisode confusionnel ou d'un épisode de cécité corticale.

- Il existe deux variétés de migraine, avec aura et sans aura, qui sont souvent observées en alternance chez un même malade ce qui suggère qu'il n'y pas lieu d'en faire des identités distinctes.

Migraine sans aura

De loin la plus fréquente, elle est définie par la survenue d'accès récurrents de céphalée typiquement pulsatile, hémicrânienne, ne se répétant pas toujours du même côté, aggravée par les activités physiques, s'accompagnant de nausées ou de vomissements, d'intolérance à la lumière et au bruit (photophobie, sonophobie) (tableau 12.1).

Elle est souvent annoncée par des prodromes le jour précédent : troubles digestifs vagues, modifications pouvant se faire dans un sens variable de l'appétit, du caractère, de l'humeur qui peut devenir dépressive ou euphorique. La durée de l'accès va de 4 heures à 72 heures au-delà on parle d'état de mal migraineux.

Migraine avec aura

Le déroulement schématique d'un accès migraineux avec aura est indiqué dans le tableau 12.2.

- L'aura est définie par des symptômes neurologiques focaux qui se constituent en quelques minutes et durent habituellement moins de 60 minutes. La céphalée survient ensuite, parfois après un intervalle libre. Il arrive que la céphalée accompagne l'aura et parfois que l'aura ne soit pas suivie de céphalée.
 - L'aura visuelle définissant la migraine ophtalmique classique est la plus fréquente. L'aspect le plus remarquable est le scotome scintillant avec, dans un

Tableau 12.1. Critères de la migraine sans aura.

A	Au moins cinq accès répondant aux critères B à D
B	Accès de céphalée durant de 4 à 72 heures
C	Céphalées ayant au moins deux des caractères suivants : – unilatérale – pulsatile – aggravation par les activités physiques de routine
D	Durant les accès, au moins un des caractères suivants : – nausées et/ou vomissements – photophobie et sonophobie
E	Examen clinique normal entre les accès En cas de doute, investigations complémentaires appropriées

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Tableau 12.2. Déroulement d'un accès migraineux avec aura.

Prodromes	Aura (20 % des cas)	Céphalée	Récupération
24/48 h	5 à 60 min	4 à 72 h	abattu ou euphorique
irritabilité	le plus souvent visuelle	unilatérale, pulsatile	difficulté de concentration
fatigue intense, bâillements			
envie d'un aliment			

hémichamp visuel, des traces lumineuses circonscrivant un scotome aveugle. Le trouble visuel est parfois purement déficitaire, sous la forme d'un scotome non associé à des phénomènes lumineux. Ces troubles visuels intéressent les deux yeux de façon homonyme, ce qui indique leur origine rétrochiasmatique, probablement occipitale. Cependant, chez certains malades, le trouble paraît bien monoculaire : il ne doit pas être confondu avec les phénomènes lumineux qui inaugurent un décollement de la rétine. D'autres phénomènes visuels sont possibles : métamorphopsies, micropsie, macropsie.

– D'autres auras, diversement associées entre elles et avec les troubles visuels, peuvent être observées. Les plus fréquentes sont sensibles avec des symptômes négatifs (engourdissement) ou positifs : paresthésies, envahissant progressivement de façon plus ou moins extensive un hémicorps, avec souvent une topographie chéiro-orale. De ces paresthésies, qui indiquent une perturbation fonctionnelle du cortex pariétal, on peut rapprocher les troubles somatognosiques parfois observés avec des illusions concernant la forme, le volume, le poids, la position de segments corporels. Il est possible aussi d'observer des phénomènes aphasiques, parfois importants, parfois limités à des troubles agraphiques ou alexiques. Dans les migraines dites *de type basilaire*, les troubles de la vision intéressent les deux hémichamps visuels ; les paresthésies sont bilatérales, il peut exister des vertiges, une diplopie, une incoordination cérébelleuse, voire des troubles de la vigilance, indiquant une perturbation fonctionnelle de la formation réticulée. Ces migraines de type basilaire sont surtout le fait de la migraine hémiplégique familiale.

- Une aura migraineuse doit être distinguée d'un accident ischémique transitoire, d'une crise épileptique partielle. Les caractères distinctifs sont indiqués dans le [tableau 12.3](#).

Tableau 12.3. Diagnostic différentiel d'une aura migraineuse.

	Aura migraineuse	AIT	Crise partielle épileptique
installation/régression des symptômes	progressive, lente	soudaine	Rapide
signes positifs visuels	Oui	non	Parfois

AIT = accident ischémique transitoire.

Migraine hémiplégique familiale (MHF)

C'est un aspect particulier des migraines avec aura. Elle est définie par l'existence d'une composante hémiparétique lors de l'aura et par une hérédité autosomique dominante. Parmi les facteurs déclenchant, il faut retenir plus particulièrement les stress émotionnels et les traumatismes crâniens mineurs. Certains accès sont atypiques en raison de la durée des signes neurologiques déficitaires ou de la présence de signes de souffrance cérébrale diffuse, notamment de troubles de la vigilance, parfois de crises convulsives, pouvant évoquer une méningo-encéphalite. Des signes neurologiques permanents peuvent être présents sous la forme d'un nystagmus ou d'un syndrome cérébelleux. Trois gènes ont été identifiés :

- *MHF1* est causée par des mutations de *CACNA1A* codant la sous-unité *alpha1A* du canal calcium voltage-dépendant *Cav2.1* (type P/Q) ; la mutation *Ser218Leu* peut être responsable d'accès particulièrement sévères. D'autres mutations portant sur ce même gène peuvent être en cause dans des épisodes d'ataxie paroxysytique ou dans l'ataxie spinocérébelleuse de type 6 ;
- *MHF2* est causée par des mutations de *ATP1A2* codant la sous-unité *alpha 2* d'une pompe Na^+/K^+ ATP-dépendante exprimée dans les neurones et les cellules gliales. Dans cette variété, des épisodes brefs, quotidiens, répétés de cécité mono- ou bi-oculaire, survenant indépendamment des épisodes de céphalée ont été décrits ;
- *MHF3* est causée par des mutations de *SCN1A* codant un canal sodique voltage-dépendant. Des mutations de ce gène peuvent être aussi responsables de syndromes épileptiques de l'enfance (voir [chapitre 11](#)).

Place des examens complémentaires

Si les accès migraineux sont typiques et si l'examen neurologique est normal, il n'y a pas d'indication pour un EEG (électroencéphalogramme), un scanner ou une IRM. Une imagerie cérébrale est indiquée devant une céphalée d'apparition brutale, céphalée dite « en coup de tonnerre », une céphalée récente se différenciant de la céphalée habituelle ou s'il existe une anomalie neurologique à l'examen.

Aspects évolutifs de la migraine

L'évolution générale de la maladie migraineuse est très variable d'un sujet à l'autre et, chez un même malade, il est fréquent d'assister au cours de l'existence à des modifications considérables dans la fréquence, l'intensité et même l'aspect des crises (avec ou sans aura, voire réduites à l'aura).

Souvent, les premiers accès apparaissent à l'adolescence, volontiers aux alentours de la puberté. Ils ont parfois été précédés dans l'enfance par des « équivalents » : vomissements fréquents, migraines abdominales, mal des transports. Il n'est pas rare d'assister, dans la deuxième moitié de l'existence, à une diminution de la fréquence des accès, voire à leur disparition.

Chez la femme, la ménopause marque assez souvent un tournant évolutif, les crises s'espaçant après une période d'aggravation parfois importante. En fait, le polymorphisme évolutif est très grand ; il est possible, quoique rare, d'observer des migraines d'apparition tardive.

Certaines migraines sont bénignes, parce que les accès sont espacés, d'intensité modérée, aisément calmés par les antalgiques. Chez d'autres malades, ou parfois chez les mêmes à certaines périodes de la vie, la maladie prend un caractère invalidant en raison de l'intensité des accès, de leur durée et, surtout, de l'augmentation de leur fréquence qui peut devenir quotidienne.

Le syndrome « *céphalées chroniques quotidiennes* » est défini par des céphalées d'une durée supérieure à 4 heures par jour, 15 jours par mois pendant plus de 3 mois. Cette situation peut être réalisée d'emblée, mais elle résulte habituellement de l'évolution d'une migraine (migraine transformée) ou d'une céphalée de tension. Cette évolution est favorisée par des événements tels qu'une situation stressante familiale ou socioprofessionnelle, un état dépressif ou un traumatisme crânien, mais, dans la majorité des cas, cette transformation survient lorsque la fréquence des accès douloureux conduit à la prise trop rapprochée de médicaments antalgiques ou de médicaments spécifiques des accès migraineux (ergotamine, triptans, opioïdes, combinaison d'analgésiques) (tableau 12.4).

Physiopathologie

Il existe des incertitudes concernant la physiopathologie de l'accès migraineux. Le schéma suivant peut-être proposé, à titre d'hypothèse :

- il existe un seuil migraineux (prédisposition) déterminé génétiquement. Ce seuil est variable selon les individus et chez un même individu en fonction de l'âge, du cycle hormonal chez la femme, et de nombreux facteurs environnementaux ;
- l'accès migraineux survient lorsque ce seuil migraineux est dépassé sous l'influence d'un facteur déclenchant : stress professionnel, social ou familial ; alcool, écart alimentaire ; privation de sommeil ; traumatisme crânien léger. Paradoxalement la migraine survient parfois au moment de la détente du stress : migraine du week-end, du début des vacances ;
- les manifestations de la phase prodromique (modification de l'humeur, de la vigilance, de l'appétit) suggèrent un dysfonctionnement de l'hypothalamus et de ses connexions avec le système limbique ;
- un dysfonctionnement du tronc cérébral est suggéré par des études montrant une activation au niveau de certains noyaux, notamment le *locus caeruleus* et la substance grise périaqueducule. Ce dysfonctionnement joue un rôle important dans un processus de sensibilisation aux afférences trigéminales (allodynie), et

Tableau 12.4. Céphalées liées à la consommation excessive de médicaments. Critères diagnostiques.

Céphalées
Prises médicamenteuses : au moins 2 jours/semaine pendant plus d'un mois – ergotamine : prises > 2 jours/semaine pendant au moins 1 mois – triptans : prises > 3 jours/semaine pendant plus de 2 semaines – analgésique non opiacé : 3 prises par jour plus de 4 jours/semaine – analgésique associé à un barbiturique ou à un autre composé non opiacé : 2 prises par jour plus de 3 jours/semaine – analgésique opiacé : prise régulière > 2 jours/semaine

Source : D'après Silberstein SD, Welch KMA, 2002.

plus généralement à divers stimuli : visuels, auditifs, olfactifs. Il pourrait être le pacemaker déclenchant les étapes suivantes : la dépression envahissante de Leao et la douleur migraineuse ;

- la dépression envahissante de Leao, dont on admet qu'elle est responsable de l'aura, est un phénomène bio-électrique comportant, après une phase brève d'excitation neuronale, une inhibition s'étendant lentement sur le cortex, suivie d'une hypoperfusion plus durable que la dépression neuronale ;
- la dépression envahissante de Leao, qu'elle donne lieu ou non à une aura, provoque des phénomènes locaux, notamment la libération de substances pro-inflammatoires (inflammation neurogène), dont le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*) responsable de la douleur par la mise en jeu des terminaisons nociceptives trigéminées sur les vaisseaux corticaux et méningés.

Comorbidités migraineuses

- Les états dépressifs, l'anxiété, les attaques de paniques, une hypersensibilité à toutes les variétés de stress sont observés plus souvent chez les migraineux que dans la population générale. Lorsqu'ils existent, ces troubles doivent être traités car ils augmentent le risque d'évolution vers une migraine chronique.
- Migraine et pathologie cardiovasculaire. La migraine pourrait être un facteur de risque cardiovasculaire : plusieurs études épidémiologiques ont trouvé une fréquence accrue des infarctus du myocarde, des artériopathies des membres inférieurs et des accidents ischémiques cérébraux chez les migraineux. Ces faits doivent inciter à rechercher et à corriger chez ces patients les facteurs de risque modifiables : diabète, hypertension artérielle, tabagisme, surpoids, traitement hormonal. À noter aussi qu'un foramen ovale perméable serait plus fréquent chez les patients ayant des migraines avec aura.
- Infarctus migraineux. Il s'agit de cas anecdotiques dans lesquels un infarctus cérébral, volontiers localisé dans le territoire postérieur, survient à l'occasion d'un accès migraineux, suggérant une relation de cause à effet. Dans de tels cas l'hypothèse d'un accès migraineux déclenché par l'infarctus cérébral est tout aussi plausible. Par ailleurs, les migraines font partie de l'expression clinique de certaines vasculopathies (CADASIL [*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy*]) ou cytopathies mitochondriales (MELAS [*Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes*]).

Étiologie

Toutes les études soulignent le caractère familial de la migraine, indépendamment de l'aspect très particulier de la migraine hémiplégique familiale. Chez les apparentés au premier degré d'un migraineux, le risque relatif est multiplié par 1,9 dans les migraines sans aura et par 4 dans les migraines avec aura. Il s'agit en général d'une hérédité polygénique déterminant un seuil migraineux variable selon les individus, variable aussi chez un individu donné en fonction de nombreux facteurs.

Les facteurs psychologiques jouent un rôle très important. Certaines structures psychologiques, notamment de type obsessionnel et perfectionniste, favorisent la survenue des états de tension et sont volontiers associées à la migraine.

Les facteurs alimentaires sont souvent incriminés par les malades : outre l'alcool, la responsabilité de certains aliments peut parfois être suspectée.

Le rôle des facteurs endocriniens est évident dans les migraines cataméniales survenant lors de la chute œstrogénique qui précède la menstruation ; l'amélioration fréquente (mais toutefois inconstante) de la migraine pendant la grossesse et après la ménopause en est un autre exemple ; enfin la contraception orale peut révéler ou aggraver une migraine, ce qui doit faire renoncer à cette forme de contraception.

Traitement

Traitement de l'accès migraineux

Certains accès mineurs sont soulagés par les antalgiques usuels, notamment le paracétamol ou l'aspirine, éventuellement associée au métoclopramide.

Lorsqu'un tel traitement s'avère insuffisant, il est nécessaire de recourir aux anti-inflammatoires non stéroïdiens puis, en cas d'échec, à un traitement spécifique de l'accès migraineux (tableau 12.5).

Les triptans sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B/1D} de la sérotonine qui semblent agir surtout par un effet présynaptique d'inhibition de la libération de neuropeptides au niveau du système trigémino-vasculaire. Ils ont aussi une action centrale. Administrés dès le début de l'accès douloureux, ils sont efficaces dans environ 70 % des cas sur la douleur, mais sans effet sur les auras migraineuses. Ils sont contre-indiqués en cas de coronaropathie, d'artériopathie des membres inférieurs et lors de la grossesse. Au cours de la grossesse, lorsque l'approche non médicamenteuse est insuffisante, le traitement des accès peut recourir au paracétamol ou aux AINS (anti-inflammatoire non stéroïdien), en évitant ces derniers pendant le dernier trimestre. L'utilisation trop fréquente de ces divers médicaments favorise la survenue d'une « migraine chronique » invalidante.

Les antagonistes des récepteurs du CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*) — gépants — ont une action comparable à celle des triptans.

Tableau 12.5. Principaux médicaments de l'accès migraineux.

Médicaments non spécifiques	Paracétamol
	Aspirine ^a (associé au métoclopramide si troubles digestifs)
	AINS (ibuprofène)
Médicaments spécifiques	Dihydroergotamine ^b (voie nasale ou injectable)
	Triptan ^b : – comprimés (<i>almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, sumatriptan, rizatriptan, zolmitriptan</i>) – spray nasal (<i>sumatriptan, zolmitriptan</i>) – forme sublinguale (<i>zolmitriptan</i>)

^aContre-indiqué en fin de grossesse.

^bContre-indiqués en cas de coronaropathie, artériopathie, grossesse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Dans le cas de la *migraine cataméniale pure* (accès survenant exclusivement en période périmenstruelle), l'estradiol en gel percutané (2,5 mg/j) commencé 48 heures avant la date prévisible de la migraine et poursuivi pendant les 7 jours suivants peut avoir une action préventive.

Traitement de fond de la migraine

Lorsque les accès sont fréquents et invalidants, un traitement de fond est nécessaire pour prévenir le recours trop répété aux médicaments des accès favorisant l'évolution vers une « migraine chronique ». Parmi les médicaments souvent efficaces dans ces cas, il faut mentionner les bêtabloquants non sélectifs, notamment le propranolol, et l'amitriptyline, qui seront utilisés en première intention. Certains antiépileptiques permettent également de réduire la fréquence des accès migraineux. Le topiramate a l'AMM (autorisation de mise sur le marché) dans cette indication. Mais un traitement de fond efficace chez un malade peut être inefficace chez un autre.

Les anticorps monoclonaux anti-CGRP et les antagonistes des récepteurs du CGRP sont également indiqués dans le traitement de fond de la migraine chez des patients qui n'ont pas été améliorés malgré deux traitements prophylactiques bien conduits.

Au cours de la grossesse, le traitement de fond peut recourir aux bêtabloquants ou à l'amitriptyline, qu'il est préférable d'interrompre au cours du dernier trimestre. Le topiramate est contre-indiqué en raison du risque tératogène et de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant.

Les médicaments ne constituent que l'un des aspects du traitement de la migraine. Le traitement de tout migraineux comporte une part de soutien psychologique. Il convient par ailleurs de rassurer ces malades sur le caractère fonctionnel de l'affection dont ils sont atteints en leur fournissant une ébauche d'explication physiopathologique. Il faut aussi faire une place au traitement non pharmacologique tel que la neuromodulation non invasive.

Céphalées trigémino-autonomiques

On regroupe sous ce terme un ensemble de céphalées caractérisées par leur siège dans le territoire trigéminal (périorbitaire ou frontotemporal) et leur association à des signes autonomiques crâniens ipsilatéraux traduisant une activation parasympathique. Ce groupe comprend le *cluster headache*, l'hémicrânie paroxystique chronique, l'hémicrânie continue et le syndrome SUNCT (*Short-lasting Unilatéral Neuralgiform Pain with Conjunctival Injection and Tearing*). Ces syndromes sont habituellement primitifs, mais il existe des cas symptomatiques.

Cluster headache (aussi nommé « algie vasculaire de la face »)

Ce syndrome est beaucoup plus rare que la migraine dont il se distingue aussi par une nette prépondérance masculine.

Son évolution périodique lui vaut sa dénomination anglo-saxonne purement descriptive (*cluster* : « groupé, en salve »). Les périodes douloureuses qui surviennent plus volontiers au printemps et à l'automne durent de quelques semaines à plusieurs mois. Pendant ces périodes, le malade souffre quotidiennement, présentant au moins un accès par 24 heures. La prise d'alcool est un facteur déclenchant des accès.

Les périodes douloureuses sont séparées par des intervalles libres de tout accès qui peuvent durer des mois ou même des années. À côté de cette forme périodique habituelle (90 % des cas), il existe une forme chronique au cours de laquelle les accès douloureux se répètent quotidiennement pendant plus de 1 an ou avec des périodes de rémission de moins de 1 mois. La chronicité peut être notée d'emblée ou survenir secondairement.

La sémiologie des accès associe des douleurs dans le territoire du trijumeau et de signes autonomes (« céphalée trigémino-autonome »).

La douleur est remarquablement intense, « excruciante », entraînant un état d'agitation. Elle intéresse toujours le même côté du crâne, non seulement d'un accès à l'autre, mais aussi lors des périodes douloureuses successives. Elle prédomine dans la région orbitofrontale. Le patient incrimine souvent un point de départ dentaire ou sinusien.

Les signes autonomes plus ou moins marqués traduisent une activation parasympathique (injection conjonctivale, larmoiement, rhinorrhée, sudation faciale, gonflement palpébral) et parfois un déficit sympathique se traduisant par un syndrome de Claude-Bernard partiel.

L'étiologie est inconnue. Une composante génétique est probable, le risque de survenue du syndrome étant plus élevé chez les sujets apparentés au premier degré avec un patient, mais aucun gène de susceptibilité n'a été formellement identifié.

Une hypothèse physiopathologique fait intervenir trois acteurs : l'hypothalamus, le noyau sensitif du trijumeau et le noyau salivaire supérieur :

- l'imagerie fonctionnelle met en évidence au cours des accès une activation de l'hypothalamus postéro-latéral qui pourrait être le pacemaker déclenchant les accès et, par le contrôle qu'il exerce sur le noyau supraoptique, rendre compte de leur périodicité ;
- la mise en jeu du noyau sensitif du trijumeau déterminerait par voie antidromique la libération par les terminaisons nerveuses distales de neuropeptides, notamment le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), responsables d'une inflammation neurogène majorant en retour, par voie orthodromique, l'activation du noyau sensitif du trijumeau ;
- ces afférences trigéminales activent par voie réflexe le noyau salivaire supérieur dont les fibres faisant relais dans le ganglion sphéno-palatin sont responsables de la composante parasympathique du syndrome.

Le traitement comporte deux aspects : le traitement de l'accès et le traitement préventif visant à prévenir la répétition des accès. Le traitement de l'accès repose sur l'oxygène pur au masque ou sur le sumatriptan en injection sous-cutanée. Pour la prévention de la répétition des accès pendant la période douloureuse le

médicament utilisé est généralement le vérapamil, les autres options étant les glucocorticoïdes ou le lithium. Dans les cas pharmacorésistants, des résultats favorables ont été obtenus par la stimulation cérébrale profonde du thalamique.

Hémicrânie paroxystique chronique et hémicrânie continue

L'hémicrânie chronique paroxystique se distingue du *cluster headache* par l'atteinte prédominante de la femme, la brièveté des accès (5 à 30 min), leur multiplicité (5 à 30/j), leur répétition chronique, quotidienne. La différence essentielle est leur sensibilité à l'indométacine.

L'hémicrânie continue est caractérisée par une hémicrânie permanente d'intensité modérée sur laquelle surviennent des paroxysmes ressemblant à ceux du *cluster headache*. Elle est également sensible à l'indométacine.

Syndrome SUNCT

Dans ce syndrome (*Short-lasting Unilatéral Neuralgiform Pain with Conjunctival Injection and Tearing*), les accès douloureux sont quotidiens et multiples, brefs, durant de quelques secondes à quelques minutes. Ce syndrome, qui prédomine dans le sexe masculin, est très rebelle aux diverses thérapeutiques. Cependant, une réponse à la lamotrigine, à la gabapentine ou au topiramate est parfois observée. Des cas en relation avec un adénome hypophysaire ont été rapportés.

Céphalée hypnique

Bien que des signes autonomiques n'y soient que rarement notés, cette variété de céphalée peut être rapprochée des précédentes en raison de sa rythmicité circadienne et du fait que des anomalies ont été détectées au niveau de l'hypothalamus postérieur en VBM (*Voxel Based Morphometry*). Elle survient uniquement pendant le sommeil avec un horaire relativement fixe, souvent entre 2 et 4 heures du matin, réveillant le patient. Elle est habituellement bilatérale et d'intensité modérée. Plus fréquente chez les femmes, elle débute après 50 ans, et la répétition des accès au moins quinze fois par mois fait partie des critères de diagnostic. Parmi les traitements proposés, le plus simple est la prise d'une tasse de café au coucher pour prévenir l'accès, ou au début de l'accès pour le calmer.

Bibliographie

- Armstrong-Javors A, Krishnamoorthy K. HaNDL Syndrome : Case Report and Literature Review. *J Child Neurol* 2019 ; 34(3) : 161–7.
- Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019 ; 18(8) : 795–803.
- Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020 ; 383(19) : 1866–76.
- Bing F, M'Biene S, Gay S. Brainstem Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome With Spinal Cord Involvement (PRES-SCI). *Rev Neurol (Paris)* 2020 ; 176(10) : 874–7.
- Chen SP, Wang SJ. Pathophysiology of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J Biomed Sci* 2022 ; 29(72).

- Diener HC, Tassorelli C, Dodick DW. Management of Trigeminal Autonomic Cephalalgias Including Chronic Cluster : A Review. *JAMA Neurol* 2023 ; 80(3) : 308–19.
- Frese A, Eikermann A, Frese K, et al. Headache associated with sexual activity. *Neurology* 2003 ; 61(6) : 796–800.
- Goadsby PJ, Holland PR. An Update : Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin* 2019 ; 37(1) : 651–71.
- Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 2018 ; 17(1) : 75–83.
- Holle D, Naegel S, Krebs S, et al. Hypothalamic grey matter volume loss in hypnic headache. *Ann Neurol* 2011 ; 69(3) : 533–9.
- Hovaguimian A, Roth J. Management of chronic migraine. *BMJ* 2022 ; 379 : e067670.
- Karsan N, Goadsby PJ. New Oral Drugs for Migraine. *CNS Drugs* 2022 ; 36(9) : 933–49.
- Kumar A, Samanta D, Emmady PD, Arora R. Hemiplegic Migraine. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022 Jan.
- Lee JM, Cha J, Choi HA, et al. Blood-brain barrier breakdown in reversible cerebral vasoconstriction syndrome : Implications for pathophysiology and diagnosis. *Ann Neurol* 2017 ; 81(3) : 454–66.
- Martinez-Majander N, Artto V, Ylikotila P, et al. Association between migraine and cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Ann Neurol* 2021 ; 89(2) : 242–53.
- Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016 ; 87(7) : 741–9.
- Murphy C, Hameed S. Chronic Headaches. [Updated 2022 Oct 4]. In : StatPearls [Internet].
- Nandyala A, Shah T, Ailani J. Hemiplegic Migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023 ; 23(7) : 381–7.
- Negro A, Delaruelle Z, Ivanova TA, et al. Headache and pregnancy : a systematic review. *J Headache Pain* 2017 ; 18(1) : 106.
- Obermann M, Nägel S, Ose C, et al. Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache : a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(1) : 29–37.
- Perillo T, Paoletta C, Perrotta G, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome : review of neuroimaging findings. *Radiol Med* 2022 ; 127(9) : 981–90.
- Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, et al. Treatment of Cluster Headache : The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache* 2016 ; 56(7) : 1093–6.
- Russel MB, Ducros A. Sporadic and familial migraine : pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(5) : 457–70.
- Seng EK, Martin PR, Houle TT. Lifestyle factors and migraine. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(10) : 911–21.
- Singhal AB. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome : A review of pathogenesis, clinical presentation, and treatment. *Int J Stroke* 2023 ; 12 : 17474930231181250.
- Singhal AB, Topcuoglu MA, Fok JW, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes and primary angiitis of the central nervous system : clinical, imaging, and angiographic comparison. *Ann Neurol* 2016 ; 79(6) : 882–94.
- Singhal AS. Posterior reversible encephalopathy syndrome and reversible cerebral vasoconstriction syndrome as syndromes of cerebrovascular dysregulation. *Continuum (Minneapolis)* 2021 ; 27(5) : 1301–20.
- Vetvik KG, MacGregor EA. Menstrual migraine : a distinct disorder needing greater recognition. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(4) : 304–15.

13 Neuropathies périphériques I : neuropathies focales et multifocales

Système nerveux périphérique — Généralités

Constitution

Le système nerveux périphérique comprend les nerfs crâniens, étudiés dans les chapitres précédents, et les nerfs des membres et du tronc qui font l'objet de ce chapitre. Ainsi défini, le système nerveux périphérique comprend les racines rachidiennes, les nerfs spinaux et les plexus d'où naissent les troncs nerveux périphériques.

Les fibres contenues dans ces structures appartiennent pour l'essentiel au système somatique moteur et sensitif. Les fibres somato-motrices sont les axones des motoneurones de la corne antérieure quittant la moelle par les racines antérieures. Les fibres somato-sensitives, dont le corps cellulaire est situé dans les ganglions rachidiens postérieurs, contiennent les afférences sensitives provenant de la périphérie et un prolongement central gagnant la moelle par les racines postérieures. Le système nerveux périphérique contient aussi des fibres appartenant au système nerveux autonome (voir [chapitre 7](#)), particulièrement celles contrôlant la sudation et la vascularisation cutanée et musculaire.

Dans les nerfs périphériques, les fibres nerveuses sont groupées au sein d'enveloppes conjonctives dans des faisceaux dans lesquels coexistent des fibres myélinisées et non myélinisées, ces dernières étant habituellement les plus nombreuses ([figure 13.1](#)).

Transport axonal

Le maintien de l'intégrité fonctionnelle et structurelle des prolongements neuro-naux repose sur un trafic intraneuronal intense de protéines, de macromolécules et d'organites. Ce trafic est assuré par les microtubules (chaînes d'hétérodimères d' α - et β -tubuline) auxquels sont attachées des protéines motrices. Lorsque cette machinerie est défaillante, les prolongements les plus longs sont les premiers menacés, donnant lieu au processus de la dégénérescence distale rétrograde. Ce trafic est bidirectionnel : antérograde, vers les terminaisons présynaptiques, et rétrograde, vers le corps cellulaire. Il permet au neurone et à ses prolongements de s'adapter aux nécessités énergétiques et de répondre aux impératifs de la plasticité

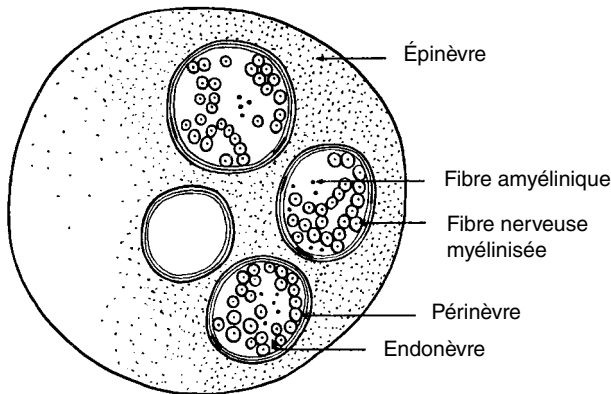


Figure 13.1. Coupe transversale d'un nerf.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

neuronale. Des mutations portant sur des gènes codants pour les microtubules ou les protéines motrices peuvent être responsables de lésions dégénératives.

Transport axonal antérograde

Les protéines motrices sont des *kinésines* attachées d'un côté au microtubule et de l'autre côté au matériel transporté. Il faut distinguer un transport rapide et un transport lent :

- le *transport rapide* (300 ± 100 mm/j) joue un rôle essentiel dans le renouvellement des canaux ioniques, présents dans la membrane de l'axone sur toute sa longueur, et dans la transmission synaptique en acheminant les enzymes contrôlant la biosynthèse des neuromédiateurs dans les terminaisons axonales ;
- le *transport lent* (1-10 mm/j), marqué par de multiples arrêts en cours de route, véhicule des constituants plus volumineux tels que microfilaments et neurofilaments.

Transport axonal rétrograde

Les molécules motrices sont la *dynéine* et la *dynactine*. Il s'agit d'un transport rapide de facteurs neurotrophiques signalant l'état distal du prolongement neuronal.

Cellules de Schwann

Ces cellules sont annexées aux fibres nerveuses. Pour les fibres amyéliniques, chaque cellule de Schwann entoure plusieurs axones. Pour les fibres myélinisées, chaque cellule de Schwann est annexée à un seul axone autour duquel elle s'enroule et se différencie pour constituer un segment de sa gaine de myéline entre deux nœuds de Ranvier (figures 13.2 et 13.3). L'axone joue un rôle trophique sur les cellules de Schwann myélinisantes et assure le maintien de l'intégrité des gaines de myéline. Toute perturbation du transport axonal a un retentissement sur les gaines de myéline. Une fonction importante de la gaine de myéline est

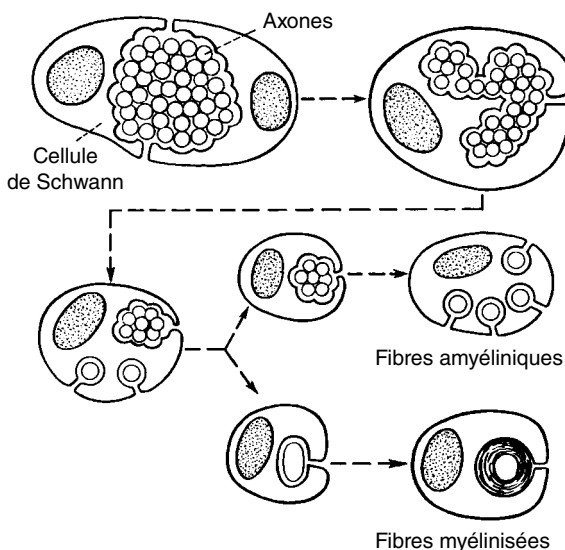


Figure 13.2. Stades successifs des relations entre cellules de Schwann et axones, pendant le développement.

Source : D'après A. Peters et A. R. Muir, simplifié par J. Poirier, 1982.

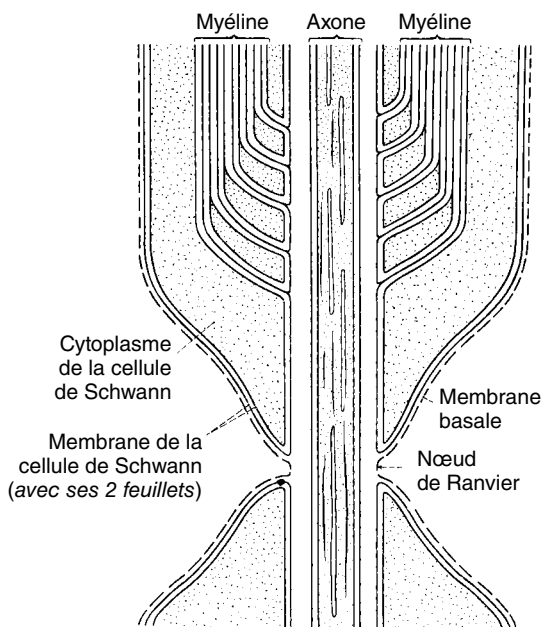


Figure 13.3. Schéma de l'ultrastructure d'un nœud de Ranvier en coupe longitudinale.

Source : D'après J. Poirier, 1982.

d'accélérer la vitesse de propagation de l'influx nerveux (conduction saltatoire), de telle sorte que les fibres amyéliniques ont une conduction lente (0,5-2,5 m/s), les fibres myélinisées une conduction d'autant plus rapide que leur diamètre est plus important (12-70 m/s).

Dégénérescence et régénération des fibres nerveuses

- **Dégénérescence wallérienne.** Elle est la conséquence d'une interruption de l'axone (figure 13.4). Elle se développe sur la partie distale d'une fibre qui a été séparée du corps cellulaire et progresse de façon centrifuge. Elle associe une dégénérescence de l'axone et une dédifférenciation de la gaine de Schwann. Les débris myéliniques sont pris en charge par des macrophages. La régénération s'opère à partir du bout central de l'axone ou de collatérales des axones voisins, facilitée par la persistance des gaines endoneurales. Elle procède de façon centrifuge, la remyélinisation étant assurée au fur et à mesure par les cellules de Schwann restées en place. Dans ce type de dégénérescence, les fonctions de conduction du bout distal de la fibre disparaissent en quelques jours après section du nerf. Elles réapparaissent lors de la régénération, la vitesse de conduction initialement réduite reprenant progressivement sa valeur initiale.
- **Dégénérescence distale rétrograde.** Un déficit du transport axonal a ses effets initiaux sur la partie la plus distale de la fibre. La dégénérescence axonale et la

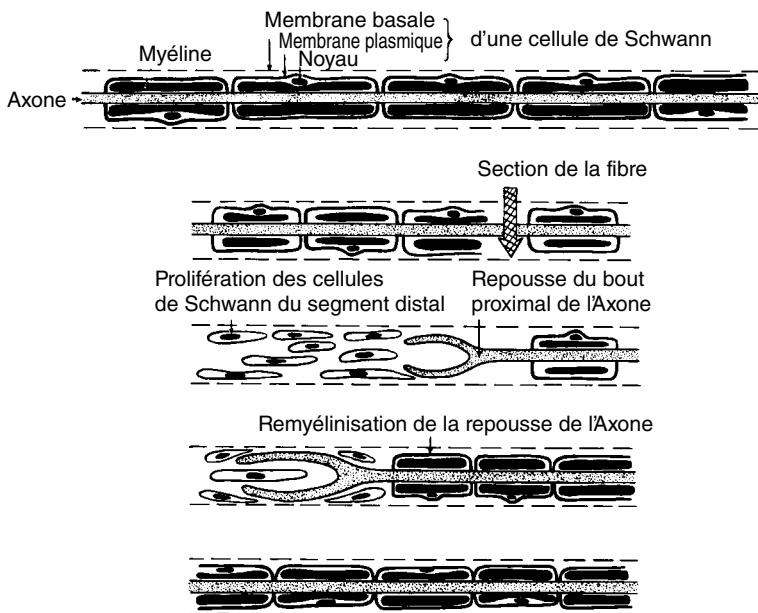


Figure 13.4. Schéma des principales étapes de la dégénérescence wallérienne et de la régénération d'une fibre nerveuse myélinisée périphérique.

Source : D'après J. Poirier, modifié.

démýélinisation progressent de l'extrémité de la fibre vers le corps cellulaire du neurone. La régénération met en jeu la prolifération collatérale des fibres nerveuses demeurées indemnes. La diminution de l'amplitude du potentiel de nerf résultant de la dégradation des fibres peut ne pas s'accompagner d'une réduction de la vitesse de conduction en raison de la juxtaposition au sein du nerf de fibres saines et de fibres dégénérées.

Neuropathies démýélinisantes

Résultant d'une atteinte primitive des cellules de Schwann, les neuropathies démýélinisantes se traduisent par la disparition de la gaine de myéline sur un ou plusieurs segments, entre deux étranglements du nœud de Ranvier (figure 13.5). L'axone est préservé dans sa continuité ; il peut néanmoins présenter des altérations morphologiques en regard de la démýélinisation. Ce type de neuropathie donne lieu à un ralentissement marqué de la vitesse de conduction et à une dispersion du potentiel d'action, voire à un bloc de conduction. La reconstitution des gaines de myéline peut s'effectuer dans un délai bien plus bref que le temps nécessaire à la régénération axonale. En fait, il existe une interdépendance très étroite de l'axone et des cellules de Schwann : toute affection lésant l'un des éléments du couple retentit sur l'autre.

Ganglionopathies

Les ganglionopathies qui portent sur les ganglions rachidiens postérieurs sont responsables d'une dégénérescence intéressant aussi bien les axones périphériques que les axones centraux se prolongeant dans le cordon postérieur. La sémiologie

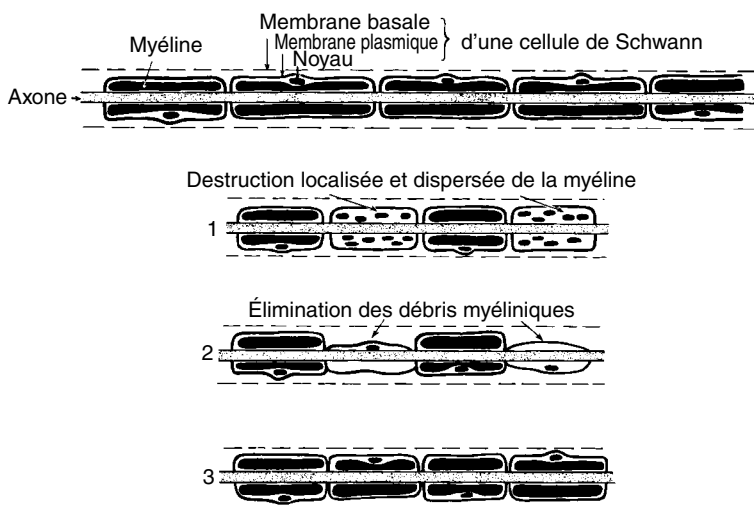


Figure 13.5. Schémas des principales étapes de la démýélinisation segmentaire et de la remýélinisation d'une fibre nerveuse myélinisée périphérique.

Source : D'après J. Poirier, modifié.

est sensitive, portant sur les diverses modalités de la sensibilité, pouvant prédominer sur la sensibilité thermoalgique par atteinte des petites fibres ou sur la sensibilité proprioceptive avec ataxie par atteinte des grosses fibres. Elles ne comportent pas de déficit moteur et ne sont pas longueur-dépendantes. Elles peuvent donner lieu à une neuropathie focale, comme dans le zona, ou à des atteintes multifocales ou diffuses : neuropathie sensitive paranéoplasique, neuropathie sensitive du syndrome de Sjögren, certaines neuropathies toxiques (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine, pyridoxine).

Étiologie des neuropathies périphériques

Les causes des neuropathies périphériques sont multiples. Deux critères cliniques simples permettent une première orientation étiologique :

- *le mode d'installation* : aigu/subaigu ou progressif/insidieux ;
- *la topographie des déficits* permettant de distinguer :
 - les *neuropathies focales* : atteinte d'une racine, d'un plexus, d'un nerf,
 - les *neuropathies multifocales* : atteinte disséminée dans le temps et dans l'espace,
 - les *polyneuropathies* : atteintes bilatérales et plus ou moins symétriques.

Neuropathies focales

Radiculopathies

- Les racines antérieures (motrices) et postérieures (sensitives) convergent vers le trou de conjugaison (foramen intervertébral). Dans le foramen, les racines s'unissent pour former le *nerf spinal* qui se divise dès l'émergence du foramen en un *rameau dorsal* destiné aux muscles et aux téguments paravertébraux et un *rameau ventral* participant à la formation des plexus ou se prolongeant par les nerfs intercostaux.
- Une atteinte limitée à une racine ou à un nerf spinal a habituellement une expression sensitive prédominante : *douleur* dans le trajet radiculaire, exacerbée par la toux, la défécation, la mobilisation du rachis, les manœuvres qui étirent la racine ; *paresthésies* provoquées par l'effleurement du dermatome correspondant. Les signes sensitifs objectifs sont discrets. La distribution sensitive des racines est indiquée dans la [figure 13.6](#). Un déficit moteur peut être associé, en sachant qu'aucun muscle ne reçoit son innervation d'une seule racine et qu'il existe une certaine variabilité dans le territoire musculaire d'une racine. L'abolition ou la diminution d'un réflexe tendineux peut compléter le syndrome.
- Le *diagnostic de radiculopathie* est fondé sur l'analyse topographique des manifestations neurologiques complétée si nécessaire par un électrodiagnostic. L'imagerie permet d'identifier une compression d'origine discale ou ostéophytique et de ne pas méconnaître une lésion tumorale (notamment un neurinome) ou infectieuse (spondylodiscite).

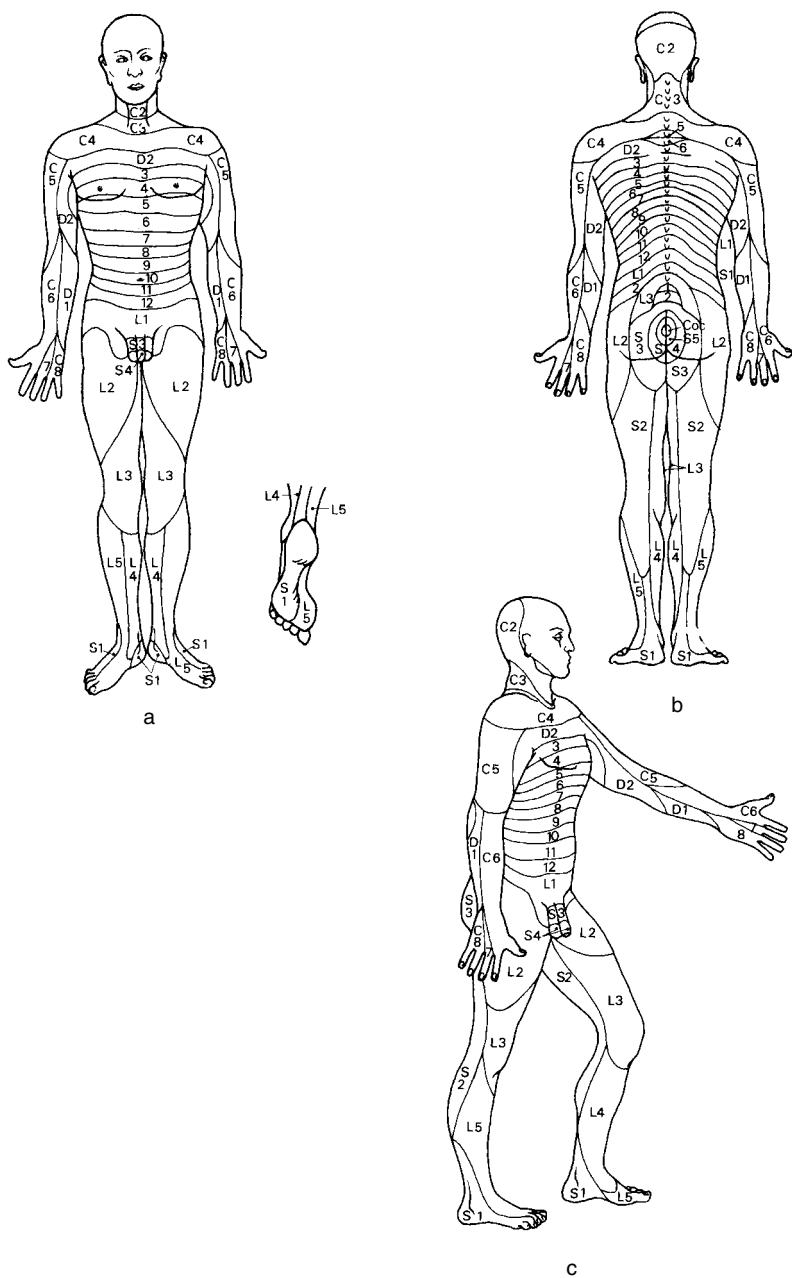


Figure 13.6. Distribution des racines sensitives.

Source : D'après O. Foerster, modifié par G. Austin, 1972.

Tableau 13.1. Radiculopathies cervico-brachiales. Sémiologie sensitivo-motrice et réflexe.

Racine	Déficit sensitif	Déficit musculaire	Réflexe diminué
C5	Région deltoïdienne	Abduction du bras, rotation externe de l'épaule	Bicipital
C6	Face externe de l'avant-bras, pouce	Flexion du coude, prono-supination de l'avant-bras	Bicipital, stylo-radial, cubito-pronateur
C7	Région postérieure de l'avant-bras, dos de la main, médius	Extension du coude, du poignet, des doigts	Tricipital
C8	Les deux derniers doigts	Muscles intrinsèques de la main (territoire du nerf médian)	Fléchisseur des doigts
T1	Face interne de l'avant-bras	Muscles intrinsèques de la main (territoire du nerf ulnaire)	Fléchisseur des doigts

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Radiculopathies cervicales

- *L'atteinte des racines cervicales supérieures* (C1 à C4) est rare. Les branches dorsales des nerfs spinaux correspondants innervent les téguments de la région occipitale et de la région paraspinale du cou. L'atteinte de C2 se traduit par des paresthésies parfois douloureuses dans le territoire du grand nerf occipital (névralgie occipitale d'Arnold). Les branches ventrales des nerfs spinaux C1-C4 forment le plexus cervical.
- *L'atteinte des racines C5 à D1*, qui est la plus fréquente, est responsable des *névralgies cervicobrachiales*. La douleur intéresse l'épaule et le membre supérieur. Des paresthésies et une hypoesthésie dans le territoire distal de la racine concernée ont une valeur topographique plus grande que le trajet de l'irradiation douloureuse. Les atteintes motrices et réflexes sont indiquées dans le [tableau 13.1](#).

Radiculopathies lombaires supérieures : L1 à L4

Névralgie crurale

Elle résulte d'une atteinte de la racine L3 (douleur : face antéro-interne de la cuisse jusqu'au genou) ou de la racine L4 (douleur : face antérieure de la cuisse et face antéro-interne de la jambe jusqu'au cou-de-pied). Dans les deux cas, le réflexe rotulien est diminué et il peut exister une faiblesse du quadriceps. On peut observer un signe de Lasègue inverse : exagération de la douleur provoquée par l'hyperextension de la cuisse.

Racines L5-S1 : la névralgie sciatique

La cause habituelle de la névralgie sciatique est une hernie discale postéro-latérale comprimant la racine L5 ou S1 dans le récessus latéral du canal vertébral, avant son entrée dans le foramen : hernie L4-L5 pour la sciatique L5, hernie L5-S1 pour la sciatique S1 ([figure 13.7](#)). La compression radiculaire peut aussi se faire dans le

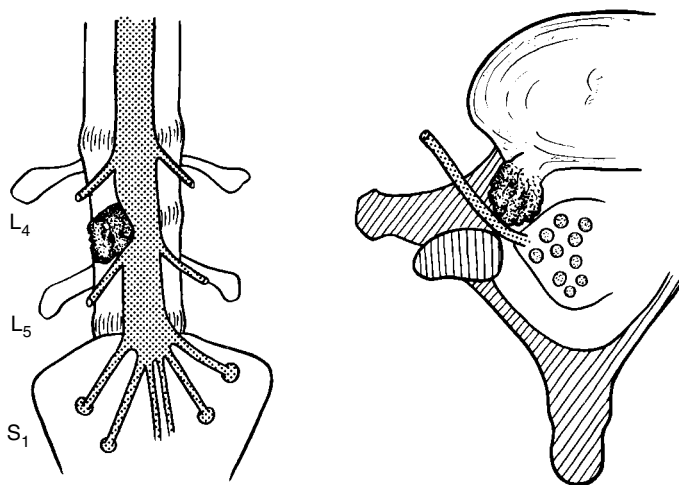


Figure 13.7. Hernie discale L5 gauche (névralgie sciatique).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

foramen où elle peut être provoquée par une hernie latérale du disque situé à ce niveau ou par des formations ostéophytiques. Une hernie latérale volumineuse du disque L5-S1 peut comprimer simultanément la racine L5 dans le foramen et la racine S1 dans le récessus latéral ; de même, une hernie discale latérale L4-L5 peut comprimer la racine L4 dans le foramen en même temps que la racine L5 dans le récessus latéral.

La douleur s'accompagne d'une lombalgie et d'un enraidissement douloureux du rachis lombaire. Elle est exacerbée par les mouvements, les efforts et la toux. La flexion sur le bassin du membre inférieur étendu est limitée par la douleur : c'est le *signe de Lasègue* :

- *dans la sciatique L5*, la douleur est ressentie à la partie postéro-externe de la cuisse et à la face externe de la jambe jusqu'au dos du pied. Le déficit sensitif intéresse le dos du pied y compris le gros orteil. S'il existe un déficit moteur, il intéresse les muscles innervés par le nerf sciatique poplité externe (muscles péroniers, jambier antérieur, extenseur des orteils), mais L5 participe aussi à l'innervation des muscles fessiers et du muscle jambier postérieur. Le réflexe achilléen peut être diminué ;
- *dans la sciatique S1*, la douleur occupe la face postérieure de la fesse, de la cuisse, le mollet jusqu'au talon et la plante du pied. Le déficit sensitif peut être décelé à la plante du pied et au niveau du cinquième orteil ; on recherche le déficit moteur au niveau du triceps sural mais S1 participe aussi à l'innervation du grand fessier et des muscles ischio-jambiers. Enfin, le réflexe achilléen est diminué ou aboli.

L'évolution de la névralgie sciatique se fait souvent vers la guérison sous l'influence du repos et d'un traitement anti-inflammatoire et antalgique. En cas d'échec du traitement médical, les indications du traitement chirurgical doivent être posées avec beaucoup de prudence.

Tableau 13.2. Radiculopathies lombaires supérieures : L1 à L4.

Racine	Douleur, paresthésies	Déficit moteur	Réflexe
L1	Région inguinale		
L2	Face antéro-externe de la cuisse	Psoas	
L3	Face antérieure de la cuisse	Psoas, quadriceps	Rotulien
L4	Face antéro-interne de la jambe	Quadriceps, jambier antérieur	Rotulien

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Autres radiculopathies lombaires

Elles sont plus rares en raison du rôle moins important de la pathologie discale à ces niveaux, devant faire envisager plus particulièrement une autre cause, notamment tumorale. Elles peuvent donner lieu à un signe de Lasègue inverse. Il faut noter qu'une hernie discale latérale L4-L5 peut comprimer la racine L4 dans le foramen en même temps que la racine L5 dans le récessus latéral.

Les particularités de ces atteintes radiculaires sont indiquées dans le [tableau 13.2](#).

Plexopathies

Lieux de passage entre les racines et les troncs nerveux, les plexus constituent un système d'anastomoses qui redistribuent les contingents de fibres issus de racines voisines.

Plexopathies cervicales

Le plexus cervical, formé par les racines C1 à C4, assure la sensibilité de la région cervicale et occipitale jusqu'à la frontière avec le territoire du trijumeau, y compris l'encoche massétérine qui est respectée en cas d'atteinte trigéminal.

Le *nerf phrénique* (C3, C4) est le nerf moteur du diaphragme. Son atteinte est suivie d'une paralysie de l'hémi-diaphragme qui est surélevé et immobile. Dans le cou ou le thorax, il peut être atteint par des lésions de nature traumatique, compressive ou infiltrative. Une neuropathie primitive du nerf phrénique peut être observée, isolément ou en association avec des éléments d'une neuropathie aiguë du plexus brachial.

Plexopathies brachiales

- Le plexus brachial est constitué par l'union des branches antérieures des nerfs spinaux C5-C8 et T1 formant trois troncs primaires : supérieur (C5-C6), moyen (C7) et inférieur (C8-T1). Après division et réassemblage au sein de troncs secondaires (antéro-externe, antéro-interne et postérieure), le plexus brachial donne quatre terminales longues destinées au membre supérieur qui sont le nerf musculocutané, le nerf radial, le nerf ulnaire (nerf cubital) et le nerf médian. Du plexus brachial naissent aussi des collatérales courtes destinées à la ceinture scapulaire.
- Les *syndromes du plexus brachial* résultent de lésions portant sur les troncs primaires et/ou secondaires. Ils se traduisent par des déficits intéressant de façon plus ou moins extensive le territoire des branches terminales et des branches

collatérales du plexus. On distingue un type supérieur prédominant sur les territoires C5-C6, un type moyen prédominant sur le territoire C7, un type inférieur prédominant sur les territoires C8-D1. Une atteinte isolée de branches collatérales du plexus brachial peut être observée, pouvant intéresser notamment :

- le nerf axillaire (nerf circonflexe) (C5-C6) qui innerve le muscle deltoïde assurant l'abduction de l'épaule, à laquelle participe aussi le muscle sus-épineux ;
- le nerf sus-scapulaire (C5-C6) qui innerve les muscles sus-épineux (abducteur du bras) et sous-épineux (rotateur externe du bras) ;
- le nerf dorsal scapulaire qui innerve l'angulaire et le rhomboïde (C4-C5), dont les actions respectives sont d'élever l'omoplate et de la rapprocher du rachis ;
- le nerf sous-scapulaire (C5-C6) qui innerve les muscles sous-scapulaire et grand rond qui assurent la rotation interne de l'épaule ;
- les nerfs pectoraux (C5-C8) qui innervent le grand et le petit pectoral qui portent l'épaule en avant et en dedans ;
- le nerf thoraco-dorsal qui innerve le grand dorsal et le grand rond (C6-C8) qui sont adducteurs, extenseurs et rotateurs internes de l'épaule (mettre la main dans le dos) ;
- le nerf thoracique long (C5-C7) descend derrière le plexus brachial, contre la paroi thoracique. Il innerve le muscle grand dentelé qui applique l'omoplate contre la paroi thoracique. Son déficit se traduit par un décollement de l'omoplate lorsque le sujet pousse en avant le membre supérieur tendu contre une résistance ;
- le nerf brachial cutané interne et son accessoire (nerfs cutanés médiaux du bras et de l'avant-bras) (C8-T1) qui donnent la sensibilité du bord interne du bras et de l'avant-bras.

Principales causes d'atteinte du plexus brachial

- *Traumatismes* — Le plexus brachial y est particulièrement exposé en raison de son siège superficiel (plaie pénétrante) et de ses rapports avec les structures mobiles que sont l'épaule et le cou.
- Un *mécanisme d'élongation* est le plus souvent en cause, résultant de déplacements violents de la tête et du cou latéralement ou de l'épaule et du bras vers le bas, éventuellement les deux dans des directions opposées (accidents de moto, sports de contact). Un mécanisme d'élongation est aussi en cause lorsqu'une atteinte du plexus brachial est observée au décours d'une anesthésie ou après le port d'une charge sur l'épaule. Le tableau clinique et l'évolution sont fonction de l'étendue et de la gravité des lésions parmi lesquelles on distingue la *neurapraxia* (conservation de la continuité axonale), l'*axonotmesis* (perte de la continuité axonale avec conservation au moins de l'épinèvre) et la *neurotmesis* avec interruption complète du tronc nerveux. L'arrachement d'une racine est une lésion particulièrement sévère qui peut expliquer une participation médullaire.
- *Infiltrations néoplasiques* — Elles sont le plus souvent la conséquence d'un envahissement lymphatique dont le point de départ habituel est le cancer du sein. Lorsque les patients ont été irradiés, le diagnostic différentiel peut être difficile avec une *plexopathie radique*. Le *syndrome de Pancoast-Tobias* est un syndrome

plexique inférieur résultant de l'infiltration du plexus par un cancer de l'apex pulmonaire.

- *Syndrome du défilé costo-scalénique* (défilé des scalènes) — Il survient lorsqu'une côte cervicale ou un tractus fibreux joignant l'apophyse transverse de C7 à la première côte comprime le plexus brachial et éventuellement l'artère sous-clavière (figure 13.8). L'atteinte du plexus brachial dans ce défilé se manifeste par des signes neurologiques d'importance variable : paresthésies du bord cubital de l'avant-bras et de la main disparaissant temporairement quand le bras est levé au-dessus de la tête ; hypoesthésie dans le territoire de C8-T1 ; déficit moteur et amyotrophie difficiles à systématiser car ils atteignent aussi bien l'éminence thénar (médian) que l'éminence hypothénar (ulnaire). À ces signes neurologiques peuvent être associés des signes vasculaires : syndrome de Raynaud, diminution ou abolition du pouls radial. Le diagnostic, qui doit être solidement argumenté, a pour sanction un geste chirurgical visant à corriger l'anomalie anatomique responsable.

- *Neuropathie aiguë du plexus brachial*. Cette neuropathie, appelée aussi névralgie amyotrophique de la ceinture scapulaire ou syndrome de Parsonage-Turner, débute par des douleurs très intenses de la région de l'épaule s'étendant au membre supérieur. C'est habituellement lorsque les douleurs s'atténuent qu'apparaissent un déficit moteur, puis une amyotrophie, pouvant intéresser les muscles sus- et sous-épineux, le grand dentelé, le deltoïde, parfois aussi le biceps, le triceps, le

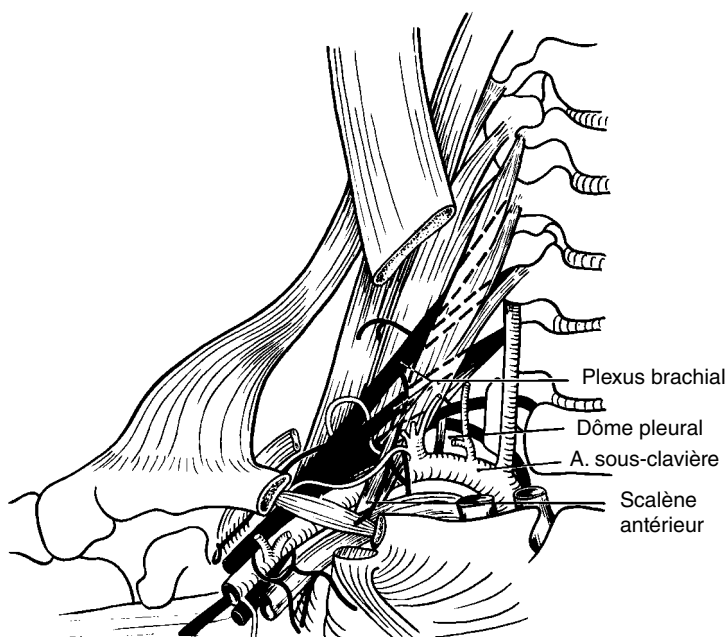


Figure 13.8. Le plexus brachial dans le défilé des scalènes.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

nerf phrénique. La récupération est très lente et souvent incomplète. L'affection est unilatérale mais les deux côtés peuvent être atteints successivement. La névralgie amyotrophique survient souvent comme une affection secondaire après une maladie infectieuse, une agression toxique, une vaccination. Elle présente de grandes analogies avec les paralysies sériques. Pour ces raisons, l'intervention d'un mécanisme immuno-allergique est généralement admise. L'affection peut survenir sous une forme héréditaire, autosomique dominante, donnant lieu à des attaques récurrentes.

Plexopathies lombosacrées

- Le plexus lombosacré est constitué par les branches antérieures des nerfs spinaux L1-S4. Il comprend le plexus lombaire (L1-L4) et le plexus sacré formé par le tronc lombosacré (L4 + L5) et S1-S4. Ces deux plexus, voisins anatomiquement, partagent les mêmes pathologies.
- La séméiologie du plexus lombosacré, habituellement douloureuse, associe de façon plus ou moins extensive des déficits sensitivo-moteurs siégeant dans le territoire des branches terminales longues du plexus lombaire (nerf obturateur, nerf crural, nerf fémoro-cutané) et/ou du plexus sacré (nerf sciatique), mais aussi dans le territoire des branches collatérales courtes du plexus.
- Les *branches collatérales courtes* du plexus lombosacré, parfois atteintes isolément, comprennent notamment :
 - les nerfs du psoas et de l'iliaque (L2-L3) assurant la flexion de la cuisse ;
 - les nerfs abdomino-génitaux (L1), grand et petit (nerf ilio-hypogastrique et nerf ilio-inguinal) dont l'atteinte se traduit par des douleurs et une hypoesthésie intéressant les organes génitaux externes et la face interne de la cuisse ;
 - le nerf pudendal externe (L2), qui innerve le crémaster (réflexe crémastérien), la peau du scrotum et de la partie antéro-supérieure et interne de la cuisse ;
 - le nerf glutéal supérieur (L4-S1) qui innerve les petit et moyen fessiers qui sont abducteurs et rotateurs internes de la cuisse ;
 - le nerf glutéal inférieur (L5-S2) qui innerve le grand fessier et assure l'extension de la cuisse. Il donne un rameau cutané (nerf cutané postérieur de la cuisse) dont l'atteinte, notamment par compression, peut être responsable de paresthésies intéressant la partie inférieure de la fesse et la face postérieure de la cuisse ;
 - le nerf pudendal interne (S2-S4), nerf du périnée, innerve le sphincter externe de l'anus, le sphincter externe de l'urètre. Il est exposé à la compression lors des longues randonnées cyclistes.
- Les *principales causes d'atteinte du plexus lombosacré* sont :
 - les infiltrations néoplasiques à partir des viscères pelviens ou des lymphatiques rétropéritonéaux ;
 - l'endométriase ;
 - les plexopathies radiques dont la survenue peut être très tardive ;
 - les hémorragies et les abcès rétropéritonéaux ;
 - la *neuropathie aiguë du plexus lombosacré* qui pourrait avoir, comme la neuropathie du plexus brachial, une cause immunologique. Elle débute par des douleurs intenses irradiant à la face antérieure de la cuisse (atteinte plexique

supérieure) ou dans la fesse avec une irradiation sciatique (atteinte plexique inférieure). Rapidement s'installent un déficit moteur et une amyotrophie. L'évolution est habituellement régressive, avec souvent cependant persistance de séquelles motrices ;

– les *neuropathies amyotrophiques proximales du diabète* (aussi dénommées syndrome de Bruns-Garland), pour lesquelles un mécanisme ischémique est généralement retenu, ont une présentation clinique voisine, mais elles peuvent avoir une expression motrice prédominante.

Neuropathies tronculaires

Ces cas correspondent à l'atteinte isolée d'un tronc nerveux périphérique. L'identification du nerf atteint repose sur une connaissance précise du territoire moteur et sensitif (figure 13.9) du nerf en cause. Elle est habituellement possible par l'examen neurologique. L'examen électrophysiologique peut être utile pour localiser le siège de la lésion.

Causes des neuropathies tronculaires

Causes mécaniques

- Il peut s'agir d'un traumatisme entraînant une interruption partielle ou totale de la continuité du nerf (plaie pénétrante, fracture, luxation, geste chirurgical). Une rupture du nerf interrompant les gaines conjonctives n'est pas compatible, en l'absence de suture, avec une régénération efficace. Une connaissance précise de la nature des lésions serait souhaitable pour les indications thérapeutiques, mais ni la sémilogie, ni les explorations électriques ne permettent de reconnaître avec certitude la rupture d'un nerf nécessitant l'exploration et la suture. La répétition des examens à brefs intervalles peut fournir un argument. Le signe de Tinel, sensation de fourmillement provoquée par la percussion légère des fibres en régénération, permet de suivre leur progression en direction de la périphérie. Une exploration chirurgicale s'impose chaque fois que la section du nerf est vraisemblable.
- Il peut aussi s'agir de paralysies microtraumatiques liées aux agressions mécaniques de la vie courante : compression par le maintien anormalement prolongé d'une attitude, microtraumatismes professionnels, syndrome canalaire. Des lésions de démyélinisation segmentaire et un bloc de conduction durable peuvent résulter d'une compression prolongée ou de microtraumatismes répétés. La régression débute rapidement lorsque la cause de l'agression est levée (remyélinisation). Néanmoins, des lésions axonales peuvent être associées si la compression a été prolongée et rendre compte d'un allongement de la durée de récupération.

Autres causes

- L'atteinte d'un tronc nerveux périphérique peut aussi être la conséquence de lésions de nature ischémique, inflammatoire ou infiltrative.
- Les tumeurs des nerfs périphériques sont rares. La tumeur, lorsqu'elle est superficielle, peut être décelée par la palpation du trajet du tronc nerveux dans

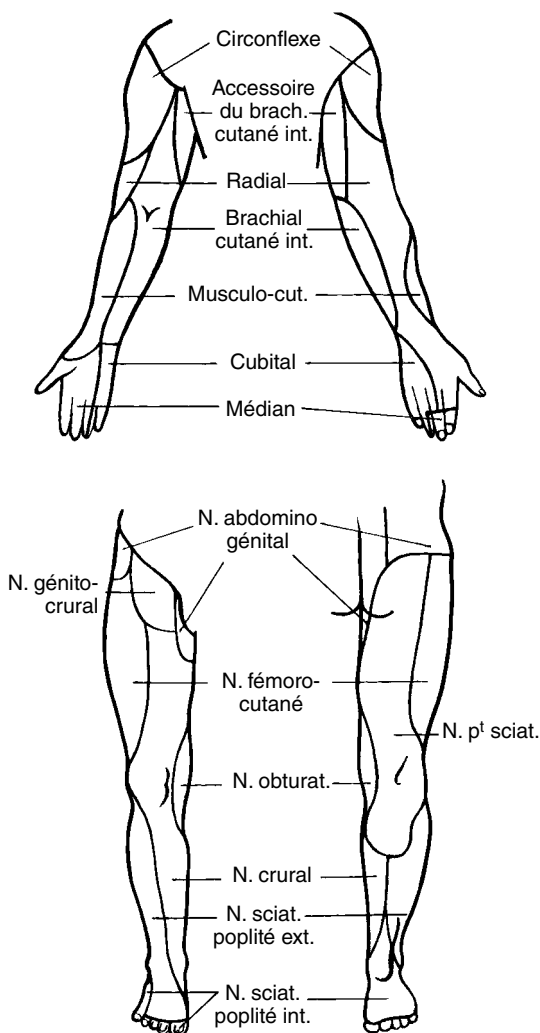


Figure 13.9. Territoires cutanés des nerfs périphériques des membres.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

le territoire duquel existent des douleurs, des paresthésies et éventuellement un déficit sensitif ou moteur. La recherche d'un signe de Tinel est souvent positive. La tumeur est bien visualisée par l'échographie, le scanner et l'IRM (imagerie par résonance magnétique). Il s'agit habituellement de tumeurs bénignes développées à partir des cellules de Schwann. Elles comprennent les *schwannomes* facilement énucléables et les *neurofibromes* dont la structure est plus complexe, associant des cellules de Schwann, des fibroblastes avec une prolifération collagène, et dont

l'excérèse est habituellement impossible. La présence de neurofibromes multiples caractérise la *maladie de Recklinhausen*. Les tumeurs malignes sont des sarcomes qui peuvent être primitifs ou compliquer une neurofibromatose.

Neuropathies tronculaires du membre supérieur

Nerf musculocutané (C5-C6)

Ce nerf assure la flexion de l'avant-bras (biceps et brachial antérieur), accessoirement la supination (biceps) et l'innervation cutanée du bord externe de l'avant-bras. Son atteinte isolée est rare, pouvant résulter d'une lésion traumatique directe. Une atteinte limitée au territoire cutané (nerf cutané latéral de l'avant-bras) peut être la conséquence d'une compression ou d'une ponction veineuse.

Nerf radial (C5, C6, C7, C8)

Après avoir contourné la face postérieure de l'humérus dans la gouttière humérale, il se place devant l'épicondyle et se divise en une branche antérieure superficielle sensitive (*nerf radial superficiel*) et une branche postérieure profonde motrice (*nerf interosseux postérieur*) qui contourne le col du radius à l'intérieur du supinateur et descend sur la face postérieure de la membrane interosseuse.

- Une lésion haute du nerf radial donne un déficit qui porte sur :
 - l'extension du coude : muscle triceps brachial ;
 - la flexion de l'avant-bras sur le bras : muscle brachioradial dont la corde n'apparaît pas lors de la flexion contrariée du coude (à noter qu'une atteinte de la racine C7 respecte le muscle brachioradial) ;
 - l'extension du poignet : muscles long et court extenseurs radiaux du carpe, muscle extenseur ulnaire du carpe ;
 - la supination : muscle supinateur. Le déficit apparaît seulement lorsque l'avant-bras est étendu (suppléance par le biceps lorsque l'avant-bras est en flexion) ;
 - l'extension de la première phalange des doigts (muscles extenseurs des doigts) qui contraste avec le maintien de l'extension des deux autres phalanges quand la première est soutenue (fonction assurée par les muscles interosseux et lombricaux) ;
 - l'extension du pouce : muscles court et long extenseurs du pouce ;
 - l'abduction du pouce dans le plan palmaire : muscle long abducteur du pouce ;
 - la préhension est difficile, la main capotant lors de la mise en jeu des fléchisseurs en raison de l'impossibilité de tenir le poignet étendu ; Le déficit sensitif est bien individualisé au niveau de la main : moitié externe du dos de la main, la face dorsale et le bord externe du pouce, la face dorsale de la première phalange de l'index et de la moitié externe de la première phalange du médius. Il prédomine à la face dorsale du premier espace interosseux ;
 - les réflexes tricipital et stylo-radial sont abolis dans les atteintes hautes du nerf.
- L'atteinte du nerf radial dans la gouttière humérale se distingue d'une atteinte haute par la conservation de la force du triceps et parfois du brachioradial.

Le nerf, en contact avec la face postérieure de l'humérus, est directement menacé par une fracture. Il est aussi exposé à une compression prolongée par le rebord d'une chaise ou du lit, le poids de la tête au cours du sommeil. De telles paralysies radiales par compression sont favorisées par un sommeil pathologique (alcool).

- *Une atteinte isolée du nerf interosseux postérieur* donne lieu à une atteinte purement motrice intéressant à des degrés divers : l'extension de la première phalange des doigts, l'extension du pouce et l'abduction du pouce. Elle peut être une complication précoce ou tardive d'une fracture du coude ou survenir de façon primitive, en relation avec une compression lors du trajet du nerf à l'intérieur du supinateur.

- *La branche terminale sensitive* (nerf radial superficiel) peut être lésée au niveau du poignet par un traumatisme ou une compression (menottes), avec pour conséquence des troubles sensitifs à la face dorsale de la main et des premiers doigts.

Nerf médian (C7-T1)

Le nerf médian descend avec l'artère humérale à la face interne du bras, passe entre les deux chefs du rond pronateur puis sous l'arcade du fléchisseur commun superficiel pour cheminer sur la ligne médiane entre les plans des fléchisseurs superficiels et profonds.

Il pénètre dans la main en passant dans le canal carpien, sous le ligament transverse du carpe au bord inférieur duquel il donne ses branches terminales :

- une branche motrice pour le court abducteur du pouce, l'opposant du pouce, les deux premiers lombrireaux et parfois le court fléchisseur du pouce ;
- des rameaux sensitifs innervant la peau de la face palmaire du pouce, de la face palmaire et de la face dorsale (deux dernières phalanges) des deuxième et troisième doigts et de la moitié externe du quatrième doigt.

Des collatérales motrices naissent au niveau de l'avant-bras. Le nerf interosseux antérieur, entièrement moteur, naît à la sortie du rond pronateur et descend sur la membrane interosseuse sous le fléchisseur commun des doigts.

Au-dessus du poignet, le nerf médian donne une collatérale sensitive, le nerf cutané palmaire, pour les téguments de l'éminence thénar.

Les lésions hautes du médian dans la région axillaire ou au niveau du bras, par compression ou traumatisme, sont rarement isolées. Dans la région du coude, le nerf peut être lésé par une fracture supracondylienne. Des lésions du nerf médian au pli du coude peuvent aussi survenir à l'occasion de ponctions veineuses.

Le déficit moteur résultant d'une lésion haute du médian porte sur :

- la flexion du poignet (fléchisseur radial du carpe) qui reste néanmoins possible grâce au muscle fléchisseur ulnaire du carpe innervé par le nerf ulnaire ;
- la flexion du pouce : court fléchisseur (flexion de la métacarpophalangienne), long fléchisseur (flexion de la deuxième phalange) ;
- la flexion de l'index : fléchisseur superficiel (flexion de la deuxième phalange), fléchisseur profond (flexion de la troisième phalange). La première phalange peut être fléchie par l'interosseux, qui dépend du nerf ulnaire ;
- la flexion des autres doigts (fléchisseur superficiel des doigts), qui reste assurée en partie par le fléchisseur profond (nerf ulnaire) ;

- la pronation : rond pronateur, carré pronateur ;
- l'abduction palmaire du pouce (muscle court abducteur) et de l'opposition du pouce (muscle opposant).

L'abduction palmaire est étudiée en faisant élever le pouce verticalement et en gardant le plan de l'ongle perpendiculaire au plan de la paume. L'opposition est la capacité de former une pince entre la pulpe du pouce et celle des autres doigts, à distinguer de la pseudo-opposition par flexion-adduction du pouce.

Le déficit sensitif occupe la moitié externe de la paume de la main, la face palmaire du pouce, de l'index, du médius et la moitié externe de l'annulaire, la face dorsale des deuxième et troisième phalanges des mêmes doigts.

Deux syndromes canaux peuvent intéresser le nerf médian :

- *le syndrome du nerf interosseux antérieur* dans la boutonnière des deux chefs du rond pronateur ou sous l'arcade du fléchisseur commun superficiel. Ce syndrome canalaire rare est purement moteur, se limitant à une faiblesse de la pince pouce-index (déficit de la flexion de la dernière phalange du pouce et de l'index) et de la pronation (carré pronateur) ;
- *le syndrome du nerf médian au canal carpien* qui est fréquent. Dans cet espace réduit, le nerf peut être soumis à des microtraumatismes répétés lors d'activités professionnelles ou ménagères, d'où le caractère souvent plus marqué des troubles de côté droit chez le droitier. L'affection est beaucoup plus fréquente chez la femme d'âge moyen. Elle relève d'une cause générale (amylose, myxoédème) ou locale (remaniements inflammatoires ou traumatiques). La forme de la femme enceinte régresse après l'accouchement. Elle est parfois la manifestation initiale d'une maladie systémique : amyloïdose, myxoédème.

La sémiologie se résume initialement à des *acroparesthésies nocturnes* très pénibles, perturbant le sommeil, obligeant la patiente à se lever et à secouer le membre supérieur. Ces phénomènes subjectifs, qui prédominent à la main dans le territoire du médian, peuvent diffuser vers l'avant-bras. Secondairement, peuvent apparaître une hypoesthésie du territoire du médian à la main, une amyotrophie de la partie externe de l'éminence thénar, un déficit de l'opposant et du court abducteur du pouce. L'examen doit rechercher la manœuvre de Phalen, le signe de Tine. Le diagnostic doit être confirmé par l'ultrasonographie et un examen électrophysiologique recherchant des signes neurogènes limités au territoire moteur du médian à la main et, surtout, un ralentissement des vitesses de conduction motrice et sensitive en regard de la compression.

Le traitement non chirurgical repose sur l'immobilisation ou l'injection locale de corticostéroïdes. S'il existe des signes de dénervation, il faut recourir au traitement chirurgical : incision du ligament transverse du carpe éventuellement par voie endoscopique.

Nerf ulnaire (C8-D1)

Le nerf ulnaire est le nerf de la préhension. Il assure aussi les mouvements de latéralité des doigts. Son territoire cutané répond à la partie interne de la main (face palmaire et face dorsale).

Il descend à la face interne du bras, traverse la gouttière épitrochléo-olécrânienne, descend ensuite au bord interne de l'avant-bras. Il passe au poignet devant le ligament transverse du carpe, dans la loge de Guyon. Il donne ses branches terminales à la sortie de la loge de Guyon :

- une *branche superficielle cutanée* pour le côté cubital de la paume, la face palmaire du cinquième doigt et de la moitié interne du quatrième ;
- une *branche profonde motrice* pour les muscles hypothénariens (opposant, court abducteur, court fléchisseur du cinquième doigt), interosseux, troisième et quatrième lombricaux, adducteur du pouce et, habituellement, court fléchisseur du pouce.

Les branches collatérales motrices naissent au-dessous du coude. Au-dessus du poignet naissent une branche cutanée palmaire pour la partie proximale du côté cubital de la paume, et une branche cutanée dorsale pour le côté cubital du dos de la main, la face dorsale du cinquième doigt et de la moitié externe du quatrième.

Une *lésion haute* du nerf ulnaire entraîne un déficit :

- de la flexion et de l'adduction du poignet (muscle fléchisseur ulnaire du carpe) ;
- de la flexion de la troisième phalange des doigts IV et V (partie interne du muscle fléchisseur profond) ;
- de l'adduction du doigt V (muscle fléchisseur ulnaire du carpe) et la flexion du V (muscle court fléchisseur) ;
- de l'écartement et du rapprochement des doigts (muscles interosseux) ;
- de la flexion de la première phalange et de l'extension des dernières phalanges (muscles interosseux, troisième et quatrième lombricaux). Ce déficit est responsable de la griffe cubitale prédominant sur les doigts IV et V (hyperextension des premières phalanges, flexion des deux autres) ;
- de l'adduction du pouce (muscle adducteur du pouce) : pour tenir une feuille de papier serrée entre le pouce étendu et l'index, le sujet compense par une flexion du pouce (signe de Froment). Ce déficit compromet aussi l'opposition du pouce.

Le déficit moteur s'accompagne d'une amyotrophie des espaces interosseux, surtout marquée sur le premier espace.

Des *lésions* traumatiques du nerf ulnaire peuvent survenir en n'importe quel point de son trajet, il est particulièrement exposé dans deux régions : au voisinage du coude et à la paume de la main :

- *au voisinage du coude*, le nerf, superficiel dans le défilé épitrochléo-olécrânien, peut être comprimé sur le plan osseux par un appui prolongé lors d'une anesthésie ou par des appuis répétés sur le bras d'un fauteuil ou tout autre plan dur. En outre, il est soumis à des microtraumatismes lors des mouvements répétés de flexion-extension qui développent plus particulièrement leurs effets lorsqu'il existe un cubitus valgus ou d'autres remaniements anatomiques du coude. Des paresthésies de la main et des doigts dans le territoire du nerf cubital sont souvent la plainte prédominante. Le déficit sensitivo-moteur peut être limité au territoire distal du nerf. C'est alors l'électromyographie et l'étude des vitesses de conduction qui permettent de localiser l'atteinte du nerf. La thérapeutique la plus efficace est la transposition du nerf en avant de l'épitrochlée ;

- à la paume de la main, la neuropathie du nerf ulnaire résulte d'une action mécanique s'exerçant soit sur le nerf lui-même dans la loge de Guyon, soit sur sa branche profonde donnant alors une atteinte purement motrice, respectant parfois les muscles hypothénariens. Le territoire de la branche cutanée dorsale est respecté. La cause est généralement l'usage d'un outil : pelle, truelle, cisaille, la pratique du cyclisme, parfois l'usage intensif de la souris d'un ordinateur.

Neuropathies tronculaires du membre inférieur

Nerf cutané latéral de la cuisse (L2-L3)

Cette neuropathie est fréquente. Son incidence est de 32, 6 pour 100 000. Elle se manifeste par la *méralgie parasthésique*, sensation désagréable de fourmillement ou de peau enraidie sur une zone en raquette à la face antéro-externe de la cuisse. Le phénomène est aggravé par le contact, la station debout et la marche. L'examen montre parfois une zone d'hypoesthésie limitée et une douleur à la pression en dedans de l'épine iliaque antéro-supérieure. Toute atteinte du nerf en un point quelconque de son trajet peut provoquer ce syndrome en particulier la compression du nerf dans sa traversée de l'arcade crurale. La surcharge pondérale et surtout le diabète sont des facteurs de risque mais le plus souvent aucune cause n'est trouvée. La grossesse est aussi un facteur favorisant : dans ce cas, l'évolution est habituellement favorable après l'accouchement.

Nerf fémoral (L2-L4)

Émergeant au bord externe du psoas, le nerf fémoral parcourt le bassin dans la gaine du muscle iliaque. Il passe ensuite sous l'arcade crurale et donne des branches sensitives pour la face antérieure de la cuisse et des branches musculaires pour le pectiné (adducteur de la cuisse), le couturier (abducteur et rotateur externe de la cuisse) et le quadriceps. Il continue par le nerf saphène, entièrement sensitif, qui parcourt la face antéro-interne de la cuisse dans le canal de Hunter sous le couturier et devient sous-cutané derrière le condyle interne. Il descend dans la jambe le long de la veine saphène jusqu'à la partie moyenne du bord interne du pied.

La paralysie du quadriceps est le signe majeur d'une atteinte du nerf fémoral. Pour tester ce muscle, on demande au patient d'étendre la jambe, la cuisse et le genou étant fléchies. Le sujet peut marcher le genou en extension, mais la moindre flexion le fait chuter. La montée d'un escalier ou d'une côte est particulièrement gênée. Le réflexe rotulien est aboli. Les troubles sensitifs, douleurs, hypoesthésie, occupent le territoire du nerf : face antérieure de la cuisse, face interne du genou, de la jambe et du pied.

Les lésions du nerf fémoral doivent être distinguées des syndromes radiculaires L3 et L4. L'atteinte de L3 respecte la sensibilité de la jambe ; celle de L4 donne un trouble sensitif dans le territoire du nerf saphène, mais s'en distingue par l'existence d'une paralysie du muscle tibial antérieur.

Le nerf fémoral peut être atteint par une infiltration pelvienne néoplasique, par un abcès ou un hématome de la gaine du psoas (chez les hémophiles ou au cours

des traitements anticoagulants). Dans ces cas, la para est souvent associée à une attitude en flexion de la cuisse (psoïtis).

Une atteinte isolée du nerf saphène peut survenir dans le canal de Hunter ou à l'émergence de ce canal, se résumant à des troubles sensitifs à la face interne du genou, de la jambe et du pied.

Nerf obturateur (L2-L4)

Le nerf obturateur émerge du bord interne du psoas, descend devant l'articulation sacro-iliaque, et émerge du bassin par le canal sous-pubien. C'est le nerf de l'adduction de la cuisse, dont il assure aussi la sensibilité de la face interne.

L'atteinte du nerf obturateur affaiblit l'adduction de la cuisse, qui n'est pas totalement impossible en raison d'une participation du nerf sciatique au grand adducteur. Le trouble sensitif intéresse une zone limitée de la face interne de la cuisse. L'hypoesthésie peut être associée à des douleurs réveillées par la pression du nerf dans le canal sous-pubien (névralgie obturatrice).

Le nerf peut être lésé au cours de la chirurgie de la hanche, de l'accouchement. Il peut être comprimé par une hernie obturatrice.

Nerf sciatique (L4-S3)

Le nerf sciatique quitte le bassin par l'échancrure sciatique, descend dans la fesse entre trochanter et ischion, sous le grand fessier, puis dans la cuisse derrière le grand adducteur. Dans ce trajet, il innerve les muscles ischio-jambiers (demi-tendineux, demi-membraneux, biceps) qui sont extenseurs de la cuisse et fléchisseurs de la jambe.

En fait, le nerf est constitué par la réunion de deux troncs : un tronc latéral, formé par les divisions postérieures des branches ventrales des nerfs spinaux L4-S2, et un tronc médian formé par les divisions antérieures des branches ventrales des nerfs spinaux L4-S3. Les deux troncs se séparent à un niveau variable pour donner le nerf fibulaire commun (sciatique poplitée externe [SPE]), qui prolonge le tronc latéral et le nerf tibial (sciatique poplitée interne [SPI]), qui prolonge le tronc médian.

Une lésion proximale à la fesse ou à la cuisse entraîne une paralysie des muscles ischio-jambiers, mais aussi des troubles sensitivo-moteurs dans le territoire du nerf fibulaire commun et du nerf tibial. Cependant, l'atteinte est souvent partielle, prédominant sur le tronc latéral, pouvant évoquer une atteinte du nerf fibulaire commun. Les lésions en cause peuvent être d'origine traumatique, iatrogènes (arthroplastie de la hanche, injection dans la fesse), compressive (tumeur, hématome).

Nerf fibulaire commun (sciatique poplitée externe)

Ce nerf est individualisé à la partie supérieure du creux poplitée. Il contourne le col du péroné, où il est superficiel, pour gagner la loge externe de la jambe et se diviser en ses deux branches terminales :

- le *nerf fibulaire superficiel* (nerf péronier superficiel) reste dans la loge externe où il innerve les muscles fibulaires (muscles péroniers) qui assurent l'abduction et

la rotation externe du pied. Il donne la sensibilité de la face antéro-externe de la jambe et du dos du pied jusqu'à la base des premier et deuxième orteils ;

- le *nerf fibulaire profond* (nerf péronier profond) pénètre dans la loge antérieure de la jambe où il descend verticalement sur le ligament interosseux. Il innerve les muscles tibial antérieur (jambier antérieur : dorsiflexion du pied), long extenseur des orteils et long extenseur du gros orteil (dorsiflexion des orteils). Il passe ensuite à la face antérieure de la cheville et se divise en une branche motrice pour le court extenseur des orteils (dorsiflexion des phalanges proximales des orteils) et une branche sensitive pour le dos des premier et deuxième orteils.

En raison de son trajet superficiel, le nerf fibulaire commun est particulièrement exposé aux compressions (anesthésie, coma, alitement prolongé, attitude jambes croisées ou accroupie prolongée ou répétée). Son atteinte entraîne un steppage, un déficit de la dorsiflexion et de l'éversion du pied, de l'extension des orteils. Le déficit sensitif intéresse la face antéro-externe de la jambe, le dos du pied et des orteils. Les atteintes isolées du nerf fibulaire superficiel ou du nerf fibulaire profond sont rares ; une compression distale, au niveau de la cheville, peut être responsable d'une atteinte purement sensitive.

Nerf tibial (sciatique poplité interne)

Il descend verticalement dans le creux poplité, passe sous l'arcade du soléaire, puis descend entre les deux plans des muscles postérieurs de la jambe qu'il innerve : triceps sural (gastrocnémiens, soléaire : flexion plantaire du pied), tibial postérieur (inversion du pied), long fléchisseur des orteils, long fléchisseur du gros orteil (flexion plantaire des orteils).

Dans le creux poplité se détache le *nerf sural* (nerf saphène externe) qui descend à la face postérieure du mollet, passe derrière la malléole interne et se distribue à la peau de la face interne de la cheville et du bord interne du pied. L'atteinte de ce nerf, qui se traduit par des paresthésies plus ou moins désagréables, peut être la conséquence de traumatismes, de compressions, ou être d'origine iatrogène (intervention pour varices, surtout biopsie).

Au-dessus de la cheville, le nerf tibial devient superficiel, au bord interne du tendon d'Achille. Il passe ensuite dans le tunnel tarsien, en dedans du calcanéum, où il se divise en deux nerfs plantaires qui innervent les muscles intrinsèques du pied assurant le creusement du pied, donnent la sensibilité de la plante du pied et se terminent par les nerfs interdigitaux qui assurent la sensibilité de la face plantaire des orteils.

Dans le creux poplité, où le nerf tibial est superficiel, la palpation peut permettre de percevoir une tumeur (schwannome). Dans sa partie distale, le nerf peut être comprimé dans le tunnel tarsien, ou au-delà après sa division en nerfs plantaires : ces atteintes distales se traduisent par des douleurs, des paresthésies, une hypoesthésie de la plante du pied, parfois un déficit de l'abduction des orteils.

La *métatarsalgie de Morton* résulte de la compression d'un nerf interdigital des orteils en regard de la tête des métatarsiens correspondants, habituellement les troisième et quatrième métatarsiens. Elle se traduit par des douleurs irradiant dans les orteils, survenant lors de la station et de la marche, favorisées par le

port de chaussure. L'imagerie montre un nodule fibreux (névrome). Le traitement repose sur la modification de l'appui plantaire, des infiltrations locales et, en cas d'échec, l'exérèse chirurgicale du nodule.

Neuropathies multifocales

Dénommées aussi mononeuropathies multiples ou multinévrites, elles sont caractérisées par l'atteinte, habituellement dispersée dans le temps, de plusieurs troncs nerveux, conduisant au moins initialement à une répartition asymétrique des troubles. Ultérieurement, le chevauchement entre les atteintes tronculaires et leur bilatéralisation peut conduire à un syndrome de polyneuropathie plus diffuse. Les causes les plus habituelles sont les vascularites auxquelles se rattachent les neuro-plexopathies diabétiques.

Vascularites

Les neuropathies des vascularites sont dues à des lésions inflammatoires des artérioles contenues dans les troncs nerveux : leur mécanisme est ischémique. Elles réalisent typiquement l'aspect d'une mononeuropathie multiple à prédominance proximale, souvent douloureuse, avec des atteintes tronculaires successives se constituant de façon aiguë ou subaiguë. Cependant, la présentation est parfois celle d'une polyneuropathie à prédominance distale d'installation progressive. Les neuropathies des vascularites peuvent être systémiques ou non systémiques.

Vascularites systémiques

- *Panartérite noueuse (PAN)* — L'atteinte des nerfs périphériques est fréquente, observée dans 60 % des cas. La vascularite est segmentaire, associant une nécrose fibrinoïde de la média et un granulome inflammatoire. Le virus de l'hépatite B est en cause dans 30 à 50 % des cas. Tous les intermédiaires existent entre les formes restant localisées à un petit nombre de troncs nerveux et les formes extensives évoluant de façon subaiguë vers une atteinte des quatre membres, avec une distribution qui reste en règle asymétrique. Le diagnostic, orienté par la mise en évidence d'un syndrome inflammatoire et d'autres manifestations (rénales, cutanées, abdominales), repose sur l'examen d'une biopsie neuromusculaire. Sous l'influence du traitement (corticoïdes, échanges plasmatiques, immunosuppresseurs) prenant en compte la présence éventuelle du virus de l'hépatite B, l'évolution est généralement favorable.
- *Polyangéite microscopique*. La vascularite intéresse les petites artérioles. Les manifestations systémiques sont rénales, pulmonaires, cutanées. Les ANCA (anticorps cytoplasmiques antineutrophiles) sont habituellement positifs.
- *Polyarthrite rhumatoïde* — Une neuropathie est observée dans environ 45 % des cas. Certaines de ces neuropathies ont une origine mécanique : compression du nerf médian au niveau du canal carpien, du nerf ulnaire dans la gouttière épitrochléo-olécrânienne ou dans la loge de Guyon, du nerf fibulaire commun au niveau du col du péroné. Les vascularites rhumatoïdes sont observées dans les formes évolutives habituellement séropositives.

- *Syndrome de Churg et Strauss* — Ce syndrome est évoqué devant l'existence d'asthme, d'infiltrats pulmonaires et d'une hyperéosinophilie.
- *Granulomatose de Wegener* — Des manifestations neurologiques sont observées dans environ un tiers des cas. L'atteinte des nerfs périphériques est la plus fréquente, sous la forme le plus souvent d'une mononévrite multiple. On peut aussi observer une atteinte des nerfs crâniens et notamment de l'oculomotricité pouvant être liée à des lésions granulomateuses réalisant une *pseudo-tumeur orbitaire* ou une *pachyméningite crânienne*. Des anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (ANCA) sont présents dans un nombre élevé de cas. Le pronostic de cette affection a été transformé par le cyclophosphamide.
- *Syndrome de Sjögren* — Dans ce syndrome, la formule de l'atteinte du système nerveux périphérique peut être une mononeuropathie multiple, une polyneuropathie sensitive, une neuropathie trigéminal. Les patients ont souvent un syndrome sec. Le diagnostic repose sur la biopsie des glandes salivaires accessoires et les anticorps anti-SSA/SSB.
- *Cryoglobulinémie* — Une cryoglobulinémie peut être associée à une microvascularite responsable d'une neuropathie. La formule clinique peut être celle d'une mononeuropathie multiple ou, plus souvent, d'une polyneuropathie distale à prédominance sensitive. Les cryoglobulinémies peuvent être associées à des affections systémiques diverses (syndromes lymphoprolifératifs, maladies auto-immunes) ou, surtout, au virus de l'hépatite C.

Le traitement des neuropathies des vascularites doit être entrepris précocement et poursuivi de façon prolongée. Les corticoïdes sont le traitement initial standard, avec introduction secondaire d'un traitement immunosuppresseur, le plus souvent le cyclophosphamide.

Vascularites non systémiques

Ces vascularites sont définies par l'absence, au moins au moment du diagnostic, de localisation en dehors du système nerveux périphérique. Le syndrome inflammatoire, lorsqu'il existe, est discret. La présentation est plus souvent celle d'une polyneuropathie distale asymétrique que d'une mononeuropathie multiple typique. Le diagnostic repose sur la biopsie nerveuse qui montre une inflammation transmurale ou périvasculaire et la réponse au traitement associant corticoïdes et immunosuppresseurs.

Neuropathies focales et multifocales du diabète

Un mécanisme ischémique lié à une microvascularite est en cause dans ces neuropathies.

La *neuropathie diabétique proximale du membre inférieur* (radiculo-plexopathie lombo-sacrée diabétique) est observée dans le diabète de type 2. Elle est caractérisée par la survenue de douleurs intenses siégeant à la face antérieure de la cuisse, d'un déficit des muscles quadriceps et psoas-iliaque avec à l'examen un déficit sensitif à la face antérieure de la cuisse, abolition du réflexe rotulien et ultérieurement constitution d'une amyotrophie. Le syndrome est habituellement bilatéral

mais asymétrique. Il se constitue parfois en l'absence de douleurs. *Un syndrome de neuro-plexopathie cervicale est aussi décrit.*

Le diabète peut être responsable d'autres atteintes focales : neuropathie intercostale, atteinte des nerfs crâniens. Les paralysies oculomotrices atteignent le VI ou le III (respectant en général la motilité pupillaire). Plusieurs nerfs oculomoteurs peuvent être touchés simultanément ou successivement, du même côté ou des deux côtés. Des douleurs orbitaires ou temporales sont fréquentes lors de l'installation. Une paralysie faciale périphérique, notamment une paralysie faciale récidivante ou alternante, peut être l'occasion de découvrir un diabète.

Les neuropathies focales et multifocales du diabète ont une tendance marquée à la régression.

Sarcoïdose

Les neuropathies crâniennes, en particulier la paralysie faciale sont les manifestations neurologiques les plus fréquentes de la sarcoïdose, mais on peut aussi observer des mononeuropathies multiples intéressant les nerfs rachidiens et des pachyméningites.

Neuropathies hanséniennes

L'extrême fréquence des atteintes du système nerveux périphérique au cours de la lèpre résulte d'une affinité du bacille de Hansen pour les cellules de Schwann.

Les lésions des terminaisons nerveuses cutanées sont responsables de macules anesthésiques au niveau desquelles le bacille peut être mis en évidence.

Les neuropathies tronculaires, qui peuvent survenir en l'absence de lésions cutanées, revêtent l'aspect de mononévrites ou de multinévrites, exceptionnellement de polyneuropathies dans les formes lépromateuses multibacillaires. Il existe des territoires d'élection correspondant aux défilés anatomiques et/ou à des régions où le nerf en position superficielle est exposé à des températures relativement basses : nerf ulnaire, tibial, fibulaire superficiel, branche superficielle du nerf radial, branches du plexus cervical superficiel, facial supérieur. La parésie s'accompagne d'amyotrophie et de fasciculations. Les troubles sensitifs subjectifs sont peu marqués ; en revanche, une anesthésie prédominant sur les sensibilités douloureuses et thermiques est habituelle. Les réflexes tendineux sont souvent conservés. Les troubles vasomoteurs et sudoraux, les troubles trophiques, maux perforants, arthropathies sont fréquents et parfois prédominants.

Le diagnostic repose sur la constatation de l'hypertrophie des troncs nerveux, sur la notion d'exposition à une contamination en zone d'endémie (la période d'incubation peut durer plusieurs années), sur la mise en évidence du bacille au niveau de la peau, de la muqueuse nasale et par la biopsie nerveuse.

L'évolution est souvent insidieuse, mais elle peut être émaillée de réactions inflammatoires lors de l'inversion du pôle lépromateux multibacillaire vers le pôle tuberculoïde paucibacillaire.

Le traitement spécifique (dapsone, clofazimine, rifampicine) permet d'enrayer l'évolution de la maladie. Lors des réactions d'inversion tuberculoïde, il est nécessaire

d'associer un traitement corticoïde. Un traitement chirurgical visant à décomprimer un nerf peut être indiqué.

Neuropathies multifocales avec bloc de conduction

Ces neuropathies sont définies par l'existence de blocs de conduction multifocaux persistants. Elles sont en relation avec des lésions de démyélinisation focales et sont probablement de nature immunologique. Un bloc de conduction au niveau d'un segment nerveux est caractérisé par une réduction de l'amplitude et de la surface du potentiel moteur obtenu par une stimulation proximale relativement à la réponse obtenue par stimulation distale. À côté d'un potentiel M résultant de la conduction orthodromique, on peut obtenir un potentiel F, plus tardif, résultant de l'activation antidromique des motoneurones. Cette onde F est utile pour déceler les blocs de conduction proximaux.

- *Neuropathies motrices multifocales.* L'atteinte purement motrice prédomine aux membres supérieurs, débutant souvent par un déficit de l'extension des doigts. Elle est asymétrique, pouvant réaliser une sémiologie proche de la sclérose latérale amyotrophique, mais l'amyotrophie est tardive. Des anticorps anti-GM1 sont présents dans une minorité de cas. L'aggravation de ces neuropathies se fait généralement de façon lentement progressive. Le traitement corticoïde est inefficace. Les immunoglobulines IV permettent souvent d'obtenir une amélioration.
- *Neuropathies sensitivo-motrices multifocales (syndrome de Lewis-Sumner).* Une démyélinisation multifocale est aussi en cause dans ce syndrome qui se distingue des polyradiculoneuropathies inflammatoires chroniques habituelles par une présentation asymétrique et un début souvent à la partie distale des membres supérieurs.
- *Les neuropathies héréditaires avec sensibilité à la pression* peuvent aussi réaliser l'aspect d'une mononeuropathie multiple avec blocs de conduction.

Bibliographie

- Amato AA, Ropper AH. Sensory Ganglionopathy. *N Engl J Med* 2020 ; 383(17) : 1657–62.
- Bowley MP, Doughty CT. Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity. *Med Clin North Am* 2019 ; 103(2) : 371–82.
- Doughty CT, Bowley MP. Entrapment Neuropathies of the Upper Extremity. *Med Clin North Am* 2019 ; 103(2) : 357–70.
- Ebenezer GJ, Scollard DM. Treatment and Evaluation Advances in Leprosy Neuropathy. *Neurotherapeutics* 2021 ; 18(4) : 2337–50.
- Garg N, Park SB, Howells J, et al. Conduction block in immune-mediated neuropathy : paranodopathy versus axonopathy. *Eur J Neurol* 2019 ; 26(8) : 1121–9.
- Gorson KC. Therapy for vasculitic neuropathies. *Curr Treat Options Neurol* 2006 ; 8(2) : 105–17.
- Graf J, Imboden J. Vasculitis and peripheral neuropathy. *Curr Opin Rheumatol* 2019 ; 31(1) : 40–5.
- Guo W, Dittlau KS, Bosch LV. Axonal transport defects and neurodegeneration : Molecular mechanisms and therapeutic implications. *Semin Cell Dev Biol* 2020 ; 99 : 133–50.
- Hameed S, Cascella M. Multifocal Motor Neuropathy 2022. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.

- Holzbaur ELF, Scherer SS. Microtubules, axonal transport, and neuropathy. *New England J Med* 2011 ; 365(24) : 2330–2.
- Karam C. Peripheral Neuropathies Associated With Vasculitis and Autoimmune Connective Tissue Disease. *Continuum (Minneap Minn)* 2020 ; 26(5) : 1257–79.
- Mitry MA, Collins LK, Kazam JJ, et al. Parsonage-turner syndrome associated with SARS-CoV2 (COVID-19) infection. *Clin Imaging* 2021 ; 72 : 8–10.
- Ochsner F, Tatu L. Multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks : The seminal case. *Eur Neurol* 2020 ; 83(6) : 639–42.
- Padua L, Cuccagna C, Giovannini S, et al. Carpal tunnel syndrome : updated evidence and new questions. *Lancet Neurol* 2023 ; 22(3) : 255–67.
- Rubin DI. Brachial and lumbosacral plexopathies : A review. *Clin Neurophysiol Pract* 2020 ; 5 : 173–93.

14 Neuropathies périphériques II : polyneuropathies

Les polyneuropathies sont des maladies du système nerveux périphérique caractérisées par leur distribution bilatérale typiquement symétrique, avec le plus souvent une prédominance distale. Un gradient proximodistal est en faveur d'une polyradiculoneuropathie.

Classification

- En fonction du calibre des fibres atteintes, on distingue :
 - les neuropathies des fibres de gros calibre donnant lieu à un déficit moteur, à des troubles sensitifs prédominant sur la sensibilité proprioceptive et à une abolition des réflexes. Ce sont le plus souvent des neuropathies démyélinisantes. Les vitesses de conduction nerveuse sont très ralenties ;
 - les neuropathies des petites fibres (A δ faiblement myélinisées et C non myélinisées) sont habituellement axonales, longueur-dépendantes, donnant lieu à une dégénérescence rétrograde des axones les plus longs (*dying back neuropathy*). L'atteinte distale des membres inférieurs précède celle des membres supérieurs, l'extension proximale est tardive ; une topographie en plastron au niveau du tronc et en calotte au niveau du crâne peut être observée. La sémiologie douloureuse est souvent au premier plan, alors que les signes d'examen sont discrets, se limitant à un déficit sensitif distal portant sur les sensibilités thermique et douloureuse ; les réflexes tendineux sont présents. Une composante dysautonomique est fréquente. Les vitesses de conduction nerveuse qui dépendent des fibres de gros calibre sont normales. La biopsie cutanée permet de mesurer la densité des fibres non myélinisées innervant l'épiderme.
- Le profil évolutif permet de distinguer de façon schématique :
 - les polyneuropathies aiguës et subaiguës, avec notamment le syndrome de Guillain-Barré, les porphyries et les neuropathies paranéoplasiques ;
 - les polyneuropathies chroniques comprenant la plupart des neuropathies métaboliques, toxiques, médicamenteuses, ainsi que les neuropathies héréditaires et les polyradiculoneuropathies démyélinisantes inflammatoires chroniques.

Polyneuropathies aiguës et subaiguës

Polyneuroradiculopathies inflammatoires aiguës

Syndrome de Guillain-Barré

- Dans sa forme classique, ce syndrome de Guillain-Barré est une polyneuropathie démyélinisante caractérisée par des foyers de démyélinisation segmentaire associés à des infiltrats inflammatoires périvasculaires intéressant les nerfs sur toute leur longueur, y compris au niveau des racines. Les axones sont relativement préservés, mais il existe des formes axonales.
- Il s'agit d'une affection à médiation immunologique dont il existe un modèle animal, la névrite auto-immune expérimentale. Les lymphocytes T, activés dans le compartiment périphérique, quittent le système vasculaire et entrent dans les nerfs périphériques (figure 14.1). Dans le nerf, les lymphocytes T augmentent l'activité phagocytaire, la production de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs toxiques (NO). Ils induisent aussi la production locale d'autoanticorps par les lymphocytes B. Ces autoanticorps peuvent intervenir dans la démyélinisation, mais aussi en bloquant les canaux ioniques assurant la conduction nerveuse.
- Dans plus de la moitié des cas, le syndrome de Guillain-Barré succède dans un délai de 1 à 3 semaines à une infection d'allure virale, parfois une vaccination ou à une injection de sérum. Même dans les formes en apparence primitives, les études sérologiques peuvent apporter des arguments en faveur d'une infection récente. Les agents le plus souvent trouvés sont le *Campylobacter jejuni*, le cytomégalo-virus, le virus Epstein-Barr, le *Mycoplasma pneumoniae*, le virus de l'hépatite B ; des cas ont été observés après le Covid-19.
- Le syndrome, qui peut être observé à tout âge avec une égale fréquence dans les deux sexes, évolue en trois phases :
 - *phase d'extension* qui débute habituellement par des paresthésies des extrémités, mais le déficit moteur est parfois le premier signe. L'atteinte des membres inférieurs est généralement la plus précoce et l'extension du déficit moteur est habituellement ascendante, de façon rapidement progressive en une dizaine de jours. Le degré d'intensité de l'atteinte neurologique est imprévisible au début. Ces patients doivent être étroitement surveillés pour détecter l'apparition d'une atteinte des muscles respiratoires ou de troubles de la déglutition qui mettent en jeu le pronostic vital et nécessitent un transfert dans un service de réanimation ;
 - *phase de plateau* qui correspond à la période du maximum des signes neurologiques. Le déficit moteur peut être total, réalisant une tétraplégie flasque avec une atteinte des muscles respiratoires et des troubles de la déglutition, ou rester limité aux membres inférieurs. L'aréflexie tendineuse est le plus souvent généralisée, mais une conservation des réflexes est possible. Les troubles sensitifs subjectifs sont pratiquement constants, à type de paresthésies. Les troubles sensitifs objectifs prédominent sur la sensibilité tactile et profonde. Une atteinte des nerfs crâniens est fréquente, le plus souvent sous la forme d'une paralysie faciale périphérique uni- ou bilatérale et/ou de paresthésies

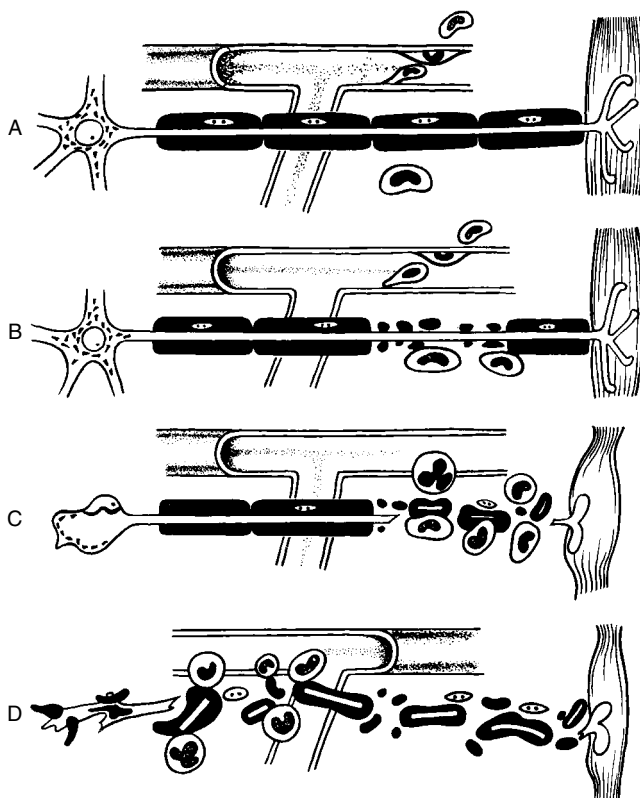


Figure 14.1. Représentation schématique des phénomènes cellulaires au cours du syndrome de Guillain-Barré.

A. Passage des lymphocytes T activés de la lumière vasculaire dans le nerf.

B. Demyélinisation segmentaire en présence des lymphocytes T activés.

C et D. La lésion peut aller jusqu'à l'interruption de l'axone. Le syndrome de Guillain-Barré est par définition primitif, mais il est possible d'observer des syndromes en tout point comparables au cours d'affections systémiques tel le lupus érythémateux disséminé, au cours de l'infection par le VIH, en particulier lors de la séroconversion, ou chez les patients ayant un myélome.

Source : D'après A. K. Asbury et al., 1978.

trigéminales. Les paralysies oculomotrices sont plus rares. L'atteinte du IX et du X peut être responsable de troubles de la déglutition. Une paralysie des muscles respiratoires peut nécessiter une ventilation assistée. *Des troubles dysautonomiques* peuvent être observés surtout dans les formes extensives. Il peut s'agir d'une hypertension artérielle, de troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme, d'une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique) ou de bradycardies parfois responsables d'un arrêt cardiaque. Des phénomènes illusionnels et/ou hallucinatoires peuvent être observés lors de cette phase dans les formes sévères traitées en unité de réanimation.

L'examen du liquide céphalorachidien (LCR) met en évidence une élévation de la protéinorachie qui peut être modérée ou atteindre plusieurs grammes par litre et qui ne s'accompagne pas d'hypercytose (dissociation albumino-cytologique). L'analyse de la formule protéique montre dans 80 % des cas une élévation des gammaglobulines. Ces modifications du LCR peuvent n'apparaître qu'après une certaine durée d'évolution. Une ponction lombaire réalisée précocement peut être normale ;

– *phase de récupération*. Après une à deux semaines de stabilité, la régression des paralysies est progressive, habituellement en ordre inverse de leur apparition et de façon plus lente. Cette régression se poursuit sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Elle peut être totale ou laisser subsister des séquelles motrices ou sensitives (20 % des cas). Lorsqu'il existe des lésions axonales ayant entraîné une dégénérescence wallérienne, la récupération se poursuit parfois pendant plusieurs années. De telles lésions axonales peuvent être secondaires à une démyélinisation sévère ou primitives dans les formes axonales.

- Examen électrophysiologique. Le diagnostic est clinique, mais l'examen électrophysiologique permet de faire la distinction entre deux sous-types du syndrome :
 - *dans la forme classique* démyélinisante, l'examen électrophysiologique montre un ralentissement des vitesses de conduction motrice (VCM), un allongement des latences motrices distales, un allongement de la latence de la réponse F. Il existe aussi des altérations de la conduction sensitive : amplitude réduite et durée augmentée des potentiels sensitifs, ralentissement des vitesses de conduction sensitive ;
 - *dans les formes axonales* en relation plus particulièrement avec *Campylobacter jejuni*, l'examen électrophysiologique ne trouve pas les signes de démyélinisation qui caractérisent le syndrome de Guillain-Barré classique. Ces formes peuvent être purement motrices (*neuropathie axonale motrice aiguë*) ou sensitivo-motrices (*neuropathie axonale sensitivo-motrice aiguë*). Ces formes axonales sont particulièrement fréquentes en Extrême-Orient et en Amérique du Sud. Considérées initialement comme particulièrement sévères, elles peuvent en fait récupérer dans les mêmes délais que les formes démyélinisantes. L'agression immunologique est dirigée contre des antigènes gangliosidiques de la membrane axonale au niveau des nœuds de Ranvier. Un aspect particulier de ces formes axonales est la *variante pharyngo-cervico-brachiale* du syndrome de Guillain-Barré, associant un déficit oro-pharyngé et cervico-brachial rapidement progressif, avec parfois des éléments du syndrome de Miller-Fisher.
- Le traitement symptomatique est essentiel et doit être conduit dans un service de réanimation lorsqu'il existe une atteinte respiratoire ou des troubles de la déglutition. Le traitement spécifique repose sur les immunoglobulines IV à la posologie de 0,4 g/kg pendant cinq jours ce qui permet de diminuer la gravité et la durée de la maladie.

Neuropathies dysautonomiques aiguës

Dans de tels cas, le syndrome dysautonomique est isolé ou tout au moins largement prédominant. L'atteinte végétative peut intéresser les contingents sympathiques

et parasympathiques (pandysautonomie) ou un seul de ces contingents, sous la forme notamment d'une dysautonomie cholinergique. Ce syndrome peut être idiopathique ou paranéoplasique. Une association avec l'anticorps antirécepteur nicotinique ganglionnaire de l'acétylcholine ($\alpha 3$ -AChR) a été notée.

Syndrome de Miller-Fisher

Ce syndrome est caractérisé par la survenue aiguë d'une ophtalmoplégie pouvant comporter une atteinte de la motilité oculaire intrinsèque, d'une ataxie et d'une hypo- ou aréflexie. Présent dans 90 % des cas, l'*anticorps anti-GQ1b* est un marqueur de ce syndrome, permettant de lui rattacher des formes incomplètes réduites à une ophtalmoplégie et des formes atypiques se traduisant par une paralysie oro-pharyngée associée ou non à une ataxie.

Il existe des chevauchements avec, d'une part, le syndrome de Guillain-Barré et, d'autre part, l'*encéphalite du tronc cérébral de Bickerstaff*. La sémiologie de l'encéphalite de Bickerstaff peut être proche de celle du syndrome de Miller-Fisher, mais elle s'en distingue par l'existence de signes d'une atteinte du système nerveux central sous la forme de troubles de la vigilance et d'anomalies objectivées par l'IRM.

L'évolution du syndrome de Miller-Fisher est spontanément régressive. Le traitement repose, comme celui du syndrome de Guillain-Barré, sur les immunoglobulines intraveineuses.

Porphyries aiguës

La sémiologie est en règle générale celle d'une neuropathie d'installation aiguë ressemblant au syndrome de Guillain-Barré. Il s'agit d'une neuropathie à prédominance motrice, pouvant s'accompagner de quelques paresthésies, parfois de douleurs, mais il y a peu de signes sensitifs objectifs. Plus rarement, la sémiologie est celle d'une neuropathie motrice distale ou d'une mononeuropathie multiple. Des troubles psychiques de type confusionnel et des crises convulsives peuvent être associés.

Des douleurs abdominales aiguës, pseudo-chirurgicales, précédant ou accompagnant les troubles neurologiques, doivent orienter le diagnostic. Ces douleurs abdominales, souvent accompagnées de tachycardie, d'hypertension artérielle, parfois d'hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, peuvent être la conséquence d'une neuropathie végétative.

L'émission d'urines rouges, devenant noires à la lumière, est inconstante. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'augmentation de l'élimination urinaire du porphobilinogène (PBG), de l'acide δ -aminolévulinique (ALA) et, éventuellement, de la coproporphyrine (coproporphyrine héréditaire).

Les différentes variétés de porphyries sont la conséquence de déficits enzymatiques situés en des points différents de la chaîne de réactions conduisant de l'ALA à l'hème. L'action toxique de métabolites accumulés en amont du bloc enzymatique semble être le facteur pathogène responsable. La *porphyrie aiguë intermittente*, due à un déficit dans le gène de l'hydroxybilane synthase, est la

cause la plus fréquente des accès de porphyrie aiguë, suivie par la *porphyria variegata*, dont l'expression est le plus souvent cutanée et qui est due à un déficit en protoporphyrinogène oxydase. La cause la plus rare est la *coproporphyrhie héréditaire*, due à un déficit en coproporphyrinogène oxydase. Ces déficits enzymatiques entraînent une réduction de la synthèse de l'hème et du feedback négatif assuré par cette substance sur l'activité de l'ALA synthase. Bien que les porphyries aiguës soient en règle générale des affections autosomiques dominantes, les accès surviennent beaucoup plus souvent chez les femmes. Ils débutent en règle générale chez l'adulte jeune.

Lors des accès paralytiques, le risque d'atteinte respiratoire et de troubles de la déglutition nécessite une surveillance en milieu spécialisé. Des médicaments inducteurs stimulant l'activité de l'ALA synthase, comprenant divers anticonvulsifs, doivent être proscrits. Les crises épileptiques peuvent être contrôlées par le clonazépam, la gabapentine et le lévétiracétam, les douleurs par les opiacés, les vomissements par le métoclopramide, l'agitation par la chlorpromazine. Des perfusions d'hème permettent de réprimer l'activité de l'ALA synthase, ce qui réduit rapidement la surproduction d'ALA et de PBG. La prévention des accès nécessite d'éliminer les facteurs favorisants tels que certains médicaments, le jeûne, la prise d'alcool. Un apport suffisant en hydrate de carbone doit être conseillé car le glucose inhibe l'ALA synthétase. Pour prévenir des accès fréquents, l'hème peut être efficace. Un nouveau traitement par un petit RNA interférent ciblant l'ALA synthétase (givosiran) réduit significativement la fréquence des accès.

Neuropathies paranéoplasiques

Ces neuropathies surviennent dans 1 à 2 % des néoplasies lorsque l'on ne retient que les syndromes ayant une expression clinique franche. Malgré leur rareté relative, il est important de connaître ces faits, car la neuropathie peut être la manifestation révélatrice d'une néoplasie occulte, de toute petite taille, dont la mise en évidence impose des investigations approfondies qu'il est parfois nécessaire de répéter.

Il est généralement admis que ces neuropathies sont la conséquence d'une agression immunologique par des anticorps dirigés contre un antigène exprimé par la tumeur et par certaines populations neuronales (anticorps onconeuroaux). L'existence d'une médiation immunologique explique que des syndromes identiques peuvent être observés en l'absence de toute néoplasie.

Neuropathie sensitive subaiguë de Denny Brown

C'est la mieux individualisée des neuropathies paranéoplasiques, mais elle peut aussi survenir en relation avec un syndrome de Sjögren ou de façon idiopathique. Il s'agit d'une *ganglionopathie*. Les lésions siègent dans les ganglions rachidiens et leurs homologues des nerfs crâniens : raréfaction des neurones, réaction microgliale, infiltrats inflammatoires réalisant une *ganglionite*. Il en résulte une dégénérescence systématisée des fibres sensibles des nerfs et des cordons postérieurs de la moelle.

Le plus souvent révélatrice du cancer, cette neuropathie est caractérisée par un syndrome sensitif d'installation subaiguë, s'étendant rapidement aux quatre membres, avec une atteinte précoce des mains, pouvant intéresser aussi le tronc et la face. Les troubles sensitifs subjectifs sont marqués, à type de paresthésies, de dysesthésies. Le déficit sensitif touche de façon variable les diverses modalités de la sensibilité, mais prédomine sur la sensibilité proprioceptive, entraînant une ataxie rapidement invalidante. Les réflexes tendineux sont abolis.

La présence à un taux élevé d'*anticorps anti-Hu* marquant le noyau des neurones est très spécifique de l'origine paranéoplasique de la neuropathie et le cancer en cause est le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules : cependant, cette neuropathie peut être en relation avec d'autres anticorps onconeuronaux et d'autres tumeurs.

L'évolution se fait de façon subaiguë vers l'aggravation de la neuropathie et souvent l'apparition d'une encéphalomyélite paranéoplasique. Un traitement précoce et intensif de la tumeur responsable peut permettre une stabilisation de l'état neurologique. Les traitements immunosuppresseurs sont peu efficaces.

Autres neuropathies paranéoplasiques

La présence d'anticorps onconeuronaux permet parfois de suspecter la nature paranéoplasique de certaines neuropathies périphériques moins évocatrices : neuropathie motrice subaiguë, syndrome de sclérose latérale amyotrophique, polyradiculoneuropathie aiguë, syndrome de pandysautonomie aiguë.

Polyneuropathies chroniques

Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques

Ces polyneuroradiculopathies se distinguent du syndrome de Guillain-Barré par un mode d'installation plus progressif, supérieur à 2 mois, et une évolution chronique, parfois émaillée de poussées. Leur cause auto-immune est généralement admise. Pour retenir ce diagnostic, il faut avoir éliminé une cause systémique, notamment une dysglobulinémie.

Il s'agit de neuropathies des fibres de gros calibre, donnant lieu à un déficit moteur habituellement symétrique, distal et proximal, à un déficit sensitif proprioceptif et une aréflexie étendue. L'atteinte sensitive est parfois prédominante, de type ataxiant. Une atteinte de nerfs crâniens (nerf facial, nerfs oculomoteurs) ou de la myéline du système nerveux central est possible mais rare.

La protéinorachie est élevée. Les examens électrophysiologiques établissent le caractère démyélinisant des lésions. Les nerfs accessibles à la palpation sont parfois augmentés de volume ; une augmentation de volume et une prise de contraste au niveau des racines lombaires sont parfois visibles en IRM. La biopsie nerveuse, indiquée lorsque la sémiologie est atypique, peut objectiver une démyélinisation segmentaire, des aspects en « bulbe d'oignon » témoignant d'un

processus démyélinisant et remyélinisant, des infiltrats inflammatoires. Elle permet aussi d'éliminer d'autres affections telles qu'une vascularite ou une neuropathie amyloïde.

Le traitement de ces polyradiculoneuropathies repose sur les corticoïdes, les immunoglobulines IV et éventuellement en cas d'échec les immunosuppresseurs.

Neuropathies des dysglobulinémies et des proliférations lymphoplasmocytaires

Une polyneuroradiculopathie peut être la manifestation révélatrice d'une dysglobulinémie dont la signification reste parfois plus ou moins longtemps indéterminée.

Maladie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström est une prolifération lymphoplasmocytaire maligne dont la protéine monoclonale est une IgM. Elle donne lieu à des manifestations multisystémiques. Une polyneuropathie est présente dans 50 % des cas. Son mécanisme est variable : dégradation de la myéline par un mécanisme immunologique ou infiltration des nerfs et des racines par la prolifération lymphoplasmocytaire (*syndrome de Bing-Neel*).

Une hyperviscosité sanguine résultant d'un taux élevé de la macroglobuline est parfois responsable de signes d'encéphalopathie. Le traitement repose sur le rituximab.

POEMS syndrome

Il s'agit d'un syndrome dont le caractère multisystémique a donné lieu à l'acronyme POEM (*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin changes*). La présentation habituelle est une polyneuropathie sensitivo-motrice démyélinisante souvent douloureuse. Il est plus fréquent chez l'homme et débute habituellement au cours de la sixième décennie. Le diagnostic peut être orienté par des manifestations systémiques : œdèmes, signes cutanés (hypertrichose, mélanodermie, angiomes gloméruloïdes, taches rubis, lipotrophie faciale), hépatomégalie, splénomégalie, hyperplasie ganglionnaire angiofolliculaire (maladie de Castleman). La recherche d'un composant monoclonal doit être systématique : il s'agit le plus souvent d'une IgG ou d'une IgA à chaîne légère lambda présente en faible quantité. Le taux du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), facteur de prolifération angiogénique et d'augmentation de la perméabilité vasculaire, est élevé. L'IRM cérébrale montre parfois un rehaussement intense et diffus de la dure-mère qui est épaissie : cet aspect ne correspond pas à une pachyméningite, mais à une néovasculogénèse induite par la surexpression du VEGF qui peut aussi être responsable d'un œdème papillaire.

Un examen de l'ensemble du squelette recherche des lésions ostéosclérosantes souvent petites et multiples (« myélome ostéosclérosant ») : lorsqu'elles sont limitées, le traitement de première intention est la radiothérapie. Les autres options thérapeutiques sont les corticoïdes, le melphalan, le lénalidomide, le bortézomib et la transplantation de cellules souches autologues.

Cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémies sont définies par la présence dans le sérum d'immunoglobulines précipitant *in vitro* à une température inférieure à 37 °C. *In vivo*, cette cryoglobuline peut provoquer l'oblitération de petits vaisseaux par un mécanisme thrombotique ou inflammatoire (vascularite).

Les cryoglobulinémies de type 1, monoclonales pures, peuvent se présenter comme une gammapathie de signification indéterminée ou en association avec une prolifération lymphoplasmocytaire maligne. Les cryoglobulinémies mixtes (type 2 : monoclonale + polyclonale) et de type 3 (polyclonale sans composante monoclonale) sont observées en relation avec le virus de l'hépatite C ou avec des maladies auto-immunes.

Les manifestations neurologiques des cryoglobulinémies, parfois révélatrices, sont principalement des neuropathies périphériques douloureuses : mononeuropathies multiples ou surtout polyneuropathies de type axonal. Les manifestations centrales peuvent se présenter sous la forme d'un déficit focal ou d'une encéphalopathie.

Gammapathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI)

Une gammapathie monoclonale est dite de signification indéterminée lorsqu'elle est isolée, ne s'accompagnant d'aucune autre manifestation de prolifération lymphoplasmocytaire. Une GMSI est présente chez 8 à 37 % des patients ayant une polyneuropathie de cause indéterminée. La protéine monoclonale est une IgM dans la grande majorité des cas (80 %), une IgG dans 5 %, une IgA dans 10 à 15 %. Dans plus de la moitié des cas, une activité anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*) est présente.

Divers syndromes peuvent être observés :

- *un syndrome de polyneuropathie démyélinisante chronique* est le plus habituel : lentement progressif, à prédominance sensitive, volontiers ataxiant, pouvant s'accompagner d'un tremblement ;
- *le syndrome CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M protein, Agglutination and Disialosyl Antibodies)* lié à des anticorps antigangliosides de type IgM associe une polyneuropathie ataxiante chronique avec des troubles oculomoteurs.

Dans la population générale, une GMSI est présente chez 2 % des sujets de plus de 50 ans pour atteindre 8 à 9 % à l'âge de 90 ans. La présence d'une GMSI chez un sujet ayant une polyneuropathie pose donc un problème d'imputabilité : avant de retenir la responsabilité de la protéine monoclonale, il faut éliminer d'autres causes de neuropathies.

Environ un quart des personnes atteintes de GMSI évolue après de nombreuses années vers une affection maligne ; maladie de Waldenström, myélome, ou lymphome.

Neuropathies amyloïdes

Neuropathie amyloïde familiale

Cette neuropathie, autosomique dominante, observée chez l'adulte, est due à des dépôts amyloïdes survenant principalement dans les nerfs périphériques et le

système végétatif. La mutation en cause porte habituellement sur le gène codant pour la *transthyrétine* (TTR), la substitution Val30Met étant la mutation pathogène la plus fréquente. La transthyrétine est une protéine en majeure partie sécrétée par le foie. Dans la forme mutée, la conformation tétramérique de la protéine est déstabilisée, conduisant à la libération de monomères qui forment des oligomères toxiques et des fibrilles amyloïdes. Des foyers endémiques sont observés au nord du Portugal, en Suède et au Japon ; des cas sporadiques surviennent de façon ubiquitaire.

Il s'agit d'une polyneuropathie d'évolution sévère, initialement sensitive avec une atteinte prédominante des sensibilités thermique et douloureuse, des troubles neurotrophiques et une dysautonomie. Une atteinte viscérale associée est fréquente, cardiaque mais aussi digestive, rénale et oculaire. Dans les cas sporadiques survenant en dehors des foyers endémiques, la maladie débute plus tard et la sémiologie de la polyneuropathie peut être moins caractéristique : les troubles moteurs apparaissent rapidement et l'atteinte des membres supérieurs peut précéder celle des membres inférieurs.

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation amyloïdogène du gène *TTR* et la détection de dépôts de substance amyloïde dont l'identification repose sur l'immuno-marquage. En première intention, le prélèvement tissulaire est effectué sur une localisation « périphérique » de préférence à la biopsie nerveuse.

Le seul traitement efficace permettant d'arrêter la progression de la maladie reposait sur la transplantation hépatique qui permet de supprimer la source principale de transthyrétine mutée.

Il existe aussi actuellement des traitements pharmacologiques qui ont pour but de diminuer les dépôts d'oligomère et d'amyloïde. Le *tafamidis* et le *diflunisal* sont des molécules qui permettent de stabiliser la structure tétramérique de la transthyrétine. Leur efficacité est limitée. Un oligonucléotide antisens (*inotersen*) et un ARN interférent (*patisiran*), qui diminuent l'expression de la protéine amyloïde, permettent d'obtenir chez certains patients une diminution de la progression de la maladie, voire même une amélioration.

Exceptionnellement, une neuropathie amyloïde familiale est due à des mutations portant sur le gène de la gelsoline, de l'apolipoprotéine A1 ou de la bêta-2-microglobuline.

Amyloïdose acquise systémique primitive (amyloïdose AL)

L'amyloïdose AL est due à l'agrégation de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. Les organes le plus souvent infiltrés sont le cœur et le rein. Une atteinte des nerfs périphériques est fréquente sous des formes variables : syndrome du canal carpien, mononeuropathies multiples, polyneuropathie sensitivo-motrice avec souvent une composante dysautonomique. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de chaînes légères lambda ou kappa sur une biopsie de la muqueuse rectale, d'une localisation cutanée ou éventuellement du nerf. Le traitement dispose de divers protocoles visant à réduire le clone plasmocytaire produisant les chaînes légères.

Neuropathies toxi-infectieuses

Toxi-infections alimentaires

La consommation de certains poissons ou coquillages du Pacifique ou des Caraïbes peut être responsable de canalopathies axonales. Il peut s'agir de paralysies extensives résultant d'un blocage des canaux sodium voltage-dépendants en position fermée par la tétradotoxine ou la saxitoxine. La ciguatera, responsable de la ciguatera, prolonge la durée d'ouverture des canaux sodium voltage-dépendants ; précédée de troubles digestifs, la polyneuropathie se traduit par des paresthésies distales et périorales, des dysesthésies, un engourdissement et une inversion de la sensibilité au froid, perçue comme douloureuse et chaude.

Neuropathies diphtériques

Elles sont dues à la toxine diphtérique dont on a montré expérimentalement l'action sur les cellules de Schwann. Elles ont une apparition retardée, entre la troisième et la cinquième semaine. L'atteinte des membres est précédée d'une paralysie du voile et d'une paralysie de l'accommodation. Les troubles du sens de position, l'ataxie, l'aréflexie prédominent. Le déficit moteur est modéré. L'évolution est lentement régressive.

Neuropathies iatrogènes

La toxicité d'un médicament pour le nerf périphérique est souvent reconnue au stade de l'expérimentation, mais elle ne l'est parfois qu'après sa commercialisation, ce qui souligne l'importance de la pharmacovigilance. De nombreux médicaments sont susceptibles d'induire une polyneuropathie et devant toute neuropathie, la responsabilité éventuelle du traitement suivi par le malade doit être considérée. Elle peut être difficile à affirmer, en particulier dans les situations critiques observées dans les unités de soins intensifs où il faut faire la part de ce qui revient au traitement, à la maladie causale, à des troubles nutritionnels ou à des défaillances multiviscérales.

La formule des neuropathies médicamenteuses est variable. Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie sensitivo-motrice débutant à la partie distale des membres inférieurs (axonopathie distale rétrograde) ou d'une neuropathie sensitive en relation avec une atteinte des ganglions rachidiens postérieurs (neuronopathie). Beaucoup plus rarement, la formule est celle d'une neuropathie démyélinisante, voire d'une mononeuropathie multiple.

La liste non exhaustive des médicaments pouvant être en cause comprend des antirétroviraux, l'interféron α l'isoniazide, le métronidazole, la nitrofurantoïne, l'almitrine, l'amiodarone, la thalidomide, la dapsone, le disulfirame. Les chimiothérapies anticancéreuses occupent une place croissante : dérivés du platine, taxanes, alcaloïdes de la pervenche, bortézomib, éribuline, ixabépilone, anticorps monoclonaux. L'oxaliplatine a aussi une toxicité neurologique aiguë se traduisant dans les heures qui suivent l'administration intraveineuse du traitement par des paresthésies et des dysesthésies, notamment déclenchées par le froid, des mains, des pieds, de la région périorale et parfois pharyngo-laryngée. Cette neurotoxicité

aiguë pourrait être liée à une hyperexcitabilité neuronale secondaire à des modifications de la perméabilité des canaux sodium et/ou calcium voltage-dépendants.

Neuropathies toxiques

Les toxiques capables de provoquer une neuropathie périphérique sont nombreux. Ils agissent en général sur le métabolisme du neurone (neuropathie axonale). Plus rarement, leur action s'exerce sur les cellules de Schwann (neuropathie démyélinisante). L'aspect clinique dépend de la nature du toxique, des modalités de l'intoxication (aiguë, subaiguë, chronique) et de l'action du toxique sur d'autres tissus. Les exemples étudiés ci-après ne constituent pas une liste limitative : il faut penser à la possibilité d'une étiologie toxique devant toute polyneuropathie inexpliquée.

Arsenic, thallium

Les intoxications arsenicales observées actuellement sont accidentelles ou criminelles. La neuropathie est une polyneuropathie sensitivo-motrice qui peut retenir l'attention par l'importance inhabituelle des douleurs. Cette polyneuropathie peut succéder à des troubles digestifs (nausées, vomissements) lorsqu'il s'agit d'une intoxication aiguë. Son installation est insidieuse lorsque l'intoxication est prolongée, à doses relativement faibles. Une hyperkératose palmo-plantaire, un aspect strié des ongles suggèrent le diagnostic qui est affirmé par le dosage de l'arsenic dans les urines (reflétant une intoxication actuelle) et dans les cheveux et les ongles (permettant de dater, dans une certaine mesure, l'intoxication).

L'intoxication par le thallium est aussi une intoxication criminelle. La formule est habituellement celle d'une neuropathie des petites fibres, très douloureuse, avec une atteinte de la sensibilité thermique et douloureuse et des signes de dysautonomie. Il faut noter l'association fréquente d'une neuropathie optique et d'une alopecie contemporaine de l'intoxication.

Plomb

L'intoxication par le plomb peut être professionnelle ou domestique, notamment chez l'enfant ingérant des débris de peinture au plomb. La neuropathie est remarquable par sa sémiologie motrice presque exclusive et par la topographie des paralysies : paralysie des extenseurs aux membres supérieurs (paralysie pseudo-radiale respectant le long supinateur), puis paralysie de la loge antéro-externe aux membres inférieurs prédominant sur les péroniers. Une paralysie des cordes vocales est possible.

Il existe aussi une encéphalopathie saturnine observée essentiellement chez l'enfant, se manifestant par des convulsions, des troubles de la vigilance, parfois un déficit hémiplégique. Il peut exister un œdème papillaire. L'examen du LCR, dont la pression est élevée, montre une protéinorachie élevée et parfois une hypercytose.

L'association des autres signes de saturnisme, tels que coliques de plomb, hypertension, liseré gingival, anémie avec hématies ponctuées, n'est pas toujours évidente. Le plomb peut être dosé dans les urines, les selles, le LCR. Dans les cas douteux, une épreuve de plombémie sous EDTA peut être significative.

Triorthocrésyl-phosphate

Cette intoxication a été observée notamment sous forme d'intoxication collective (bière de gingembre, consommation d'huiles frelatées). La polyneuropathie s'installe de façon subaiguë à la suite de troubles digestifs. Elle donne une sémio-logie motrice prédominante. La régression est lente, souvent incomplète, démasquant les signes d'une atteinte médullaire dont l'association à la neuropathie a été constatée anatomiquement dans les cas mortels.

Produits utilisés dans l'industrie et l'agroalimentaire

Parmi ceux pouvant entraîner une polyneuropathie, il faut mentionner le sulfure de carbone (vulcanisation du caoutchouc), l'acrylamide (ciment chimique), certains dés herbants et insecticides (organophosphorés), des solvants tels que le n-hexane et le toluène qui, outre leur usage industriel, peuvent être utilisés de façon « récréative », le dinitrophénol pris parfois pour maigrir.

Causes nutritionnelles

Polyneuropathie alcoolique

La polyneuropathie complique un alcoolisme sévère et ancien. Son apparition est favorisée par le déséquilibre du régime et l'existence de troubles digestifs. Elle est la conséquence de carences complexes, avec au premier rang la *carence en thiamine*.

- Il s'agit habituellement d'une polyneuropathie sensitivo-motrice longueur-dépendante dont le début est insidieux, marqué par une fatigabilité à la marche, des crampes et des douleurs nocturnes. Le déficit moteur se limite le plus souvent aux membres inférieurs. Il est distal, bilatéral et symétrique et prédomine sur la loge antéro-externe de la jambe (extension du gros orteil, releveurs du pied), se manifestant par un steppage. La participation des fibres sensitives est responsable de douleurs et d'une hypoesthésie superficielle distale aux diverses stimulations. L'élévation du seuil de la douleur provoquée par la piqure contraste avec l'hypersensibilité au frôlement des téguments et à la pression des masses musculaires (« anesthésie douloureuse »). Les troubles de la sensibilité de position sont moins marqués mais peuvent prédominer dans certains cas (formes ataxiques). Les réflexes achilléens sont abolis. Les réflexes rotuliens peuvent être conservés. Des troubles vasomoteurs et trophiques cutanés sont habituels.
- À côté de cette forme progressive, distale, touchant essentiellement les membres inférieurs, il existe des formes subaiguës donnant lieu à des paralysies d'installation rapide, extensive, touchant autant la racine que l'extrémité. Le déficit a parfois une prédominance proximale caractérisant les formes pseudo-myopathiques. Mais, devant un déficit moteur surtout proximal, il faut aussi penser à la possibilité d'une myopathie alcoolique, dont il existe des formes chroniques et aiguës, ces dernières pouvant s'accompagner de myoglobulinurie.
- L'association à la polyneuropathie d'autres manifestations neurologiques alcoolico-carencielles est fréquente : encéphalopathie de Gayet-Wernicke, syndrome cérébelleux, troubles mnésiques korsakoviens (psychopolynévrite de Korsakoff), neuropathie optique favorisée par une intoxication tabagique associée.

- Le traitement nécessite l'arrêt complet de l'intoxication alcoolique et la correction des désordres nutritionnels. La vitaminothérapie B1 doit être utilisée sous la forme parentérale, en raison des troubles de l'absorption.

La carence en thiamine est le plus souvent en relation avec un alcoolisme sévère. Une carence d'apport ou des troubles de l'absorption peuvent être en cause en l'absence d'alcoolisme (béribéri, vomissements gravidiques, chirurgie bariatrique).

Carence en folate

La carence en folate est responsable d'une neuropathie axonale longueur-dépendante prédominant sur les grosses fibres, à prédominance sensitive, avec des troubles plus marqués de la sensibilité vibratoire et du sens de position. Les réflexes tendineux sont habituellement diminués ou abolis. Ils sont parfois conservés, voire exagérés, ce qui traduit une participation centrale (dégénérescence combinée de la moelle).

Carence en pyridoxine

- La carence en pyridoxine est responsable d'une polyneuropathie à prédominance sensitive.
- Paradoxalement, il existe aussi une neurotoxicité de la pyridoxine dont la traduction est une ganglionopathie.

Pellagre

La pellagre est la conséquence d'une carence intéressant divers facteurs du complexe des vitamines B et notamment la vitamine PP (acide nicotinique). Une neuropathie à prédominance sensitive, des troubles psychiques (confusion, détérioration intellectuelle), une hypertonie sont fréquents. L'association à des signes cutanés (érythèmes, éruptions bulleuses) est évocatrice.

Causes métaboliques

Neuropathies diabétiques

L'atteinte des nerfs périphériques occupe une place importante parmi les complications dégénératives du diabète. La fréquence est diversement appréciée selon les critères retenus, prenant ou non en compte les neuropathies latentes dépistées par le ralentissement des vitesses de conduction, voire par la biopsie cutanée permettant l'étude des petites fibres intraépidermiques. Il n'y a pas de relation entre l'importance des troubles neurologiques et la gravité du trouble métabolique ou l'ancienneté de sa découverte. La seule relation significative s'établit avec l'âge du malade : 5 % de neuropathies cliniques chez les diabétiques de moins de 30 ans, 70 % chez les diabétiques de plus de 50 ans. Parfois, ce sont les signes neurologiques qui révèlent un diabète jusqu'alors méconnu ou une intolérance au glucose dévoilée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. Une correction rigoureuse de l'hyperglycémie permet de réduire l'incidence des neuropathies.

- *La polyneuropathie sensitive distale* est la variété la plus fréquente des neuropathies diabétiques (les atteintes focales et multifocales ont été étudiées plus haut). Elle peut être asymptomatique ou se traduire par des douleurs siègeant au

niveau des pieds ou des mollets, parfois très intenses, paroxystiques ou continues, avec des recrudescences nocturnes intolérables. Lorsque l'atteinte est limitée aux petites fibres, l'examen peut ne mettre en évidence qu'une hypoesthésie thermoalgique très distale avec conservation des réflexes achilléens. Ultérieurement, la participation des grosses fibres se traduit par l'abolition des réflexes et l'atteinte des autres modalités sensitives. L'atteinte des membres supérieurs est tardive.

- Le *syndrome neurotrophique* est étroitement lié à la neuropathie sensitive. Les *maux perforants*, par leur siège aux points de pression, par leur indolence, par leur évolution torpide, ont les caractères habituels des ulcérations neurotrophiques. Les *arthropathies nerveuses* touchent les articulations métatarsophalangiennes ou médiotarsiennes. Les pieds des diabétiques doivent faire l'objet d'une surveillance et de soins minutieux.

- Une *neuropathie végétative*, souvent associée à la neuropathie sensitive, est parfois au premier plan. Elle peut se manifester par une hypotension orthostatique, des troubles de l'érection et/ou de l'éjaculation, des épisodes de diarrhée, de gastroparésie, des troubles de la sudation et, parfois, une sudation faciale déclenchée par la gustation.

Les lésions responsables de ces neuropathies diabétiques sensitives sont mixtes, à la fois démyélinisantes et axonales, avec une atteinte prédominante des petites fibres. Plusieurs mécanismes peuvent être en cause : un trouble circulatoire lié à la microangiopathie diabétique, mais aussi un trouble métabolique en relation avec la fixation non enzymatique de glucose sur les protéines (« glycation ») conduisant à leur agrégation. Certains auteurs rapprochent de ces neuropathies sensitives du diabète les cas de neuropathies sensitives idiopathiques avec intolérance au glucose.

La correction la plus parfaite possible du trouble métabolique est la mesure essentielle, nécessitant habituellement le recours à l'insulinothérapie. À la différence des neuropathies focales et multifocales du diabète (voir [chapitre 13](#)), ces polyneuropathies sensitives, une fois constituées, n'ont aucune tendance à l'amélioration. Dans les formes douloureuses, le traitement symptomatique peut recourir aux antidépresseurs tricycliques, aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, à certains antiépileptiques (gabapentine, prégabaline).

Neuropathies hypoglycémiques

Observées chez les sujets porteurs de tumeurs insulinosécrétantes, elles sont essentiellement motrices, amyotrophiantes, donnant lieu à une fonte musculaire sévère au niveau des extrémités.

Neuropathies de l'insuffisance rénale

La mesure des vitesses de conduction nerveuse montre la fréquence d'une neuropathie latente au cours de l'insuffisance rénale. Cliniquement, la neuropathie peut se manifester par des phénomènes d'impair des membres inférieurs, par des paresthésies ou des douleurs à type de brûlure au niveau des pieds, ou par une véritable polyneuropathie sensitivo-motrice à prédominance distale. L'apparition des signes neurologiques peut précéder ou suivre le début du programme de

dialyse. Dans tous les cas, la correction des troubles métaboliques par la répétition des séances tend à améliorer la neuropathie. Les meilleurs résultats sont obtenus par la transplantation rénale.

Polyneuropathies dégénératives génétiques

Ce groupe est très hétérogène. On distingue :

- la maladie de Charcot-Marie-Tooth, nommée aussi neuropathie héréditaire sensitivo-motrice (HMSN) ;
- la neuropathie héréditaire avec sensibilité à la pression (HNPP [*Hereditary Neuropathy with Pressure Palsies*]) ;
- la neuropathie héréditaire motrice distale (dHMN) ;
- la neuropathie héréditaire sensitive et autonome (HSAN).

L'hérédité peut être autosomale dominante (le plus souvent), autosomale récessive, liée à l'X. Le nombre des gènes pouvant être en cause et des mutations observées est devenu tel qu'il serait illusoire, dans un ouvrage de neurologie clinique, de viser à l'exhaustivité, d'autant plus que le lien entre le type génétique et le type clinique est loin d'être absolu.

Le degré de gravité de ces affections est très variable, allant de formes asymptomatiques ou à début très tardif à des formes sévères à début très précoce. La neuropathie est parfois associée à d'autres manifestations : surdité, anomalies pupillaires, atrophie optique, paralysie des cordes vocales.

Maladie de Charcot-Marie-Tooth

Avec une prévalence de 1 pour 2 500, la maladie de Charcot-Marie-Tooth est l'une des maladies neurodégénératives héréditaires les plus fréquentes. Elle est caractérisée par une amyotrophie neurogène distale progressive très lentement évolutive, débutant habituellement dans l'enfance ou l'adolescence. Un début très tardif est cependant possible. Les muscles de la loge antéro-externe de la jambe sont atteints les premiers (amyotrophie péronière), avec un steppage progressif. L'amyotrophie a une évolution ascendante, sans toutefois remonter au-dessus du tiers inférieur de la cuisse. L'amyotrophie des mains est plus tardive, remontant très lentement sur les avant-bras. L'abolition des réflexes achilléens est précoce, celle des rotuliens plus tardive. Un déficit sensitif distal peut être mis en évidence par un examen minutieux, mais l'atteinte des fibres sensitives est objectivée essentiellement par l'examen électrophysiologique. Un pied creux est la règle ; il précède souvent les autres manifestations et doit être recherché chez les autres membres de la famille.

La maladie de CMT (Charcot Marie Tooth) est en fait un ensemble complexe dans lequel il faut prendre en compte le phénotype (démýélinisant ou axonal), la transmission génétique (autosomique dominante, récessive, ou liée à l'X) et les très nombreuses mutations pouvant être en cause (plus de 100 à ce jour). Des éléments cliniques permettent parfois d'orienter le diagnostic génétique : degré de l'atteinte sensitive, sémiologie ulcéro-mutilante, scoliose, atteinte des cordes vocales, du diaphragme, atrophie optique, exceptionnellement démýélinisation centrale.

La mesure des vitesses de conduction motrice (VCM) à l'avant-bras permet de distinguer des formes démyélinisantes (*CMT1*, VCM < 38 m/s) et des formes axonales (*CMT2*, VCM > 38 m/s), avec des cas dont le classement est difficile en raison de chevauchements entre 25 et 45 m/s.

- **Type *CMT1*, démyélinisant.** C'est le type le plus fréquent. Il est caractérisé par le ralentissement important des vitesses de conduction motrice et histologiquement par de la démyélinisation segmentaire et de la remyélinisation, donnant lieu à des aspects en « bulbe d'oignon » avec hypertrophie parfois palpable des troncs nerveux. La transmission est en règle autosomique dominante. Il existe une hétérogénéité génétique permettant de distinguer entre autres : *CMT1A*, sous-type le plus fréquent, résultant habituellement d'une duplication dans le gène de la PMP-22 (*Peripheral Myelin Protein-22*) dont la surexpression réduit la prolifération des cellules de Schwann. Ce trait dominant est le plus souvent transmis par le père. Une délétion dans la même séquence provoque une *neuropathie héréditaire avec sensibilité à la pression*. Cette affection autosomique dominante se traduit par des paralysies récidivantes des nerfs exposés aux compressions. Les vitesses de conduction nerveuse sont ralenties. La biopsie montre des épaississements de la myéline en « chapelet de saucisses » (*neuropathies tomaculaires*). De nombreux autres types démyélinisant existent parmi lesquels :

- *CMT1B* : gène *MPZ* (*Myelin Protein Zero*), codant pour la glycoprotéine P0, majoritairement exprimée dans les cellules de Schwann. Histologiquement, on note une décompaction de la gaine de myéline ;
- *CMT1C* : gène *LITAF* (*Lipopolysaccharide-Induced TNF Factor*), particulièrement exprimé dans les cellules de Schwann responsable de formes mineures ;
- *CMT1D* : gène *EGR2* régulant l'expression de gènes codant pour des protéines myéliniques. La délétion homozygote du gène *EGR2* est responsable d'une neuropathie amyélinique congénitale.

- **Type *CMT2*, axonal.** Moins fréquent que le type 1, le type 2 est habituellement dominant. Il correspond histologiquement à de la dégénérescence axonale, sans aspect de démyélinisation segmentaire. Les vitesses de conduction motrices sont normales, mais l'amplitude des potentiels moteurs et sensitifs est très réduite. On distingue notamment :

- *CMT2A* : mutations dans le gène de la mitofusine 2 (*MFN2*) qui est une GTPase impliquée dans la fusion des mitochondries ;
- *CMT2B* : mutations dans *RAB7* (*Ras-Related Protein Rab-7a*). La formule clinique est souvent une acropathie ulcéro-mutilante ;
- *CMT2C* : mutations dans *TRPV4* (*Transient Receptor Potential Vanilloid 4*) ; une atteinte des cordes vocales et du diaphragme peut être observée dans ce type ; le phénotype peut aussi être une amyotrophie spinale scapulo-péronière ;
- *CMT2D* : *GARS* (*Glycyl-tRNA Synthetase*). Ce gène peut aussi être en cause dans une neuropathie motrice héréditaire distale.

- **Type *CMTX*.** Les formes liées à l'X sont fréquentes. Le gène le plus souvent en cause est *GJB1* (*Gap Junction Protein Beta 1*) qui code pour la connexine 32 (Cx32). La maladie est plus sévère chez les garçons que chez les filles. Les vitesses de conduction motrice ont des valeurs intermédiaires.

Maladie de Déjerine-Sottas

C'est une neuropathie démyélinisante dont l'hérédité est récessive, le début très précoce, l'évolution sévère, la sémiologie sensitive marquée pouvant donner lieu à une ataxie. Une hypertrophie des troncs nerveux (« névrite hypertrophique ») est parfois palpable, notamment au niveau du plexus cervical. Les vitesses de conduction sont extrêmement ralenties. La maladie peut être l'expression homozygote de mutations de gènes impliqués dans CMT1. En fait, il existe une grande hétérogénéité génétique avec de nombreux sous-types, certains pouvant comporter une atteinte des cordes vocales, une atteinte diaphragmatique, une scoliose précoce.

Les sous-types les plus fréquents sont : CMT1A (PMP-22) : 60,5 % ; CMTX1 (GJB1) : 16, 7 % ; CMT1B (MPZ) : 9, 4 % ; CMT2A (MFN2) : 4, 4 %.

Neuropathies motrices héréditaires distales

Ces neuropathies donnent lieu à un déficit moteur distal très progressif. Elles se distinguent de la maladie de Charcot-Marie-Tooth par l'absence de tout déficit sensitif, des amyotrophies spinales progressives par la prédominance distale des troubles, de la sclérose latérale amyotrophique par l'évolution très lente. L'âge de début est variable et de nombreux gènes ont été mis en cause.

Neuropathies sensitives et autonomes héréditaires (NSAH)

Ces neuropathies ont en commun d'appartenir au cadre général des neuropathies des petites fibres. Elles associent de façon variable une perte distale de la sensibilité thermique et douloureuse, des troubles neurotrophiques et des troubles dysautonomiques. Elles sont hétérogènes sur le plan phénotypique et génétique.

- La NSAH type I, autosomale dominante, débute chez l'adolescent ou chez l'adulte jeune ; elle correspond à l'*acropathie ulcéromutilante* décrite par Thévenard.
- Les formes autosomiques récessives ont un début précoce, voire congénital. On distingue :
 - la NSAH type II qui correspond à la *maladie de Morvan* qui donne lieu aux classiques « panaris analgésiques » ;
 - la NSAH type III correspond à la *dysautonomie familiale de Riley-Day* qui est observée essentiellement chez les juifs ashkénazes ;
 - la NSAH type IV correspond à l'*insensibilité congénitale à la douleur* avec anhidrose.

Neuropathie axonale géante

Cette affection se traduit par une neuropathie sensitivo-motrice progressive débutant le plus souvent au cours de la première décennie, associée à une atteinte sévère du système nerveux central (retard intellectuel, épilepsie, ataxie cérébelleuse et syndrome pyramidal) et par une chevelure crépue très différente de celle des parents. Cette affection rare est caractérisée par la présence de gonflements axonaux liés à l'accumulation de neurofilaments. La transmission est autosomique récessive. Le gène en cause code la gigaxonine impliquée dans le cytosquelette.

Bibliographie

- Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol* 2021 ; 268(6) : 2109–22.
- Adams D, et al. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 11–21.
- Amato AA, Ropper AH. Sensory Ganglionopathy. *N Engl J Med* 2020 ; 383(17) : 1657–62.
- Antoine JC, Camdessanché JP. Paraneoplastic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2017 ; 30(5) : 513–20.
- Asiri MMH, Engelsman S, Eijkelkamp N, Höppener JWM. Amyloid Proteins and Peripheral Neuropathy. *Cells* 2020 ; 9(6) : 1553–60.
- Attarian S, Fatehi F, Rajabally YA, Pareyson D. Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *J Neurol* 2020 ; 267(8) : 2198–206.
- Barrell K, Smith AG. Peripheral Neuropathy. *Med Clin North Am* 2019 ; 103(2) : 383–97.
- Beloribi-Djefafila S, Attarian S. Treatment of Charcot-Marie-Tooth neuropathies. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179(1-2) : 35–48.
- Benson D, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inoserten treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 ; 379(1) : 22–31.
- Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy : Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncol Ther* 2021 ; 9(2) : 385–450.
- Bustad HJ, Kallio JP, Vorland M, et al. Acute Intermittent Porphyria : An Overview of Therapy Developments and Future Perspectives Focusing on Stabilisation of HMBS and Proteostasis Regulators. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(2) : 675.
- Buxbaum JN. Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018 ; 379(1) : 82–5.
- D'Sa S, Kersten MJ, Castillo JJ, et al. Investigation and management of IgM and Waldenström-associated peripheral neuropathies : recommendations from the IWWM-8 consensus panel. *Br J Haematol* 2017 ; 176(5) : 728–42.
- Echaniz-Laguna A, Cauquil C, Labeyrie C, Adams D. Treating hereditary transthyretin amyloidosis : Present & future challenges. *Rev Neurol* 2023 ; 179(1-2) : 30–4.
- Frasquet M, Rojas-García R, Argente-Escrig H, et al. Distal hereditary motor neuropathies : Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation. *Eur J Neurol* 2021 ; 28(4) : 1334–43.
- Funalot B, Topiko P, Arroyo MAR, et al. Homozygous deletion of an EGR2 enhancer in congenital amyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2012 ; 71(5) : 719–23.
- Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia : 2021 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2021 ; 96(2) : 258–69.
- Kaadbey R, Forward N, Sehn LH, et al. A Canadian Perspective on the Treatment of Waldenström Macroglobulinemia. *Curr Oncol* 2022 ; 29 : 7122–39.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019 ; 39(5) : 578–88.
- Kaku M, Berk JL. Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol* 2019 ; 39 : 578–88.
- Kaur D, Tiwana H, Stino A, Sandroni P. Autonomic neuropathies. *Muscle Nerve* 2021 ; 63(1) : 10–21.
- Khawaja J, D'Sa S, Lunn MP, Sive J. Evidence-based medical treatment of POEMS syndrome. *Br J Haematol* 2023 ; 200(2) : 128–36.
- Kim YR. Update on the POEMS syndrome. *Blood Res* 2022 ; 57(S1) : 27–31.
- Klein CJ. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Hereditary Neuropathies. *Continuum (Minneapolis)* 2020 ; 26(5) : 1224–56.
- Li Z, Li X, Shen J, et al. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19 : an up-to-date systematic review. *Environ Sci Pollut Res Int* 2021 ; 28(17) : 20939–44.

- Liu X, Duan X, Zhang Y, et al. Molecular analysis and clinical diversity of distal hereditary motor neuropathy. *European J Neurol* 2020 ; 27(7) : 1319–26.
- Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth : From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20(14) : 3419.
- Murakami T, Sunada Y. Transthyretin Amyloid Neuropathy : The Schwann Cell Hypothesis. *Adv Exp Med Biol* 2019 ; 1190 : 371–8.
- Nanah A, Al Hadidi S. Bing-Neel Syndrome : Update on the Diagnosis and Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2022 ; 22(3) : e213–9.
- Paba-Prada CE, Banwait R, Treon S, Ghobrial IM. Incidence of peripheral neuropathy in Waldenström macroglobulinemia patients at diagnosis. *Blood* 2011 ; 118(21) : 3692.
- Pavord SR, Murphy PT, Mitchell VE. POEMS syndrome and Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Pathol* 1996 ; 49(2) : 181–2.
- Péréon Y. Therapeutic tools for inherited neuropathies. *Rev Neurol* 2023 ; 179(1-2) : 5–9.
- Querol L, Crabtree M, Herepath M, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol* 2021 ; 268(10) : 3706–16.
- Seeliger T, Gingele S, Bönig L, et al. CIDP associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2021 ; 268 : 2908–12.
- Selvarajah D, Kar D, Khunti K, et al. Diabetic peripheral neuropathy : advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 ; 7(12) : 938–48.
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021 ; 397(10280) : 1214–28.
- Sopacua M, Hoeijmakers JGJ, Merkies ISJ, et al. Small-fiber neuropathy : Expanding the clinical pain universe. *J Peripher Nerv Syst* 2019 ; 24(1) : 19–33.
- Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy : A current review. *Ann Neurol* 2017 ; 81(6) : 772–81.
- Talbot A, Jaccard A, Arnulf B. Syndrome POEMS : diagnostique, prise en charge et traitements. *Rev Med Interne* 2021 ; 42(5) : 320–9.
- Teener JW. Miller Fisher's syndrome. *Semin Neurol* 2012 ; 32(5) : 512–6.
- Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The wide spectrum of pathophysiologic mechanisms of paraproteinemic neuropathy. *Neurology* 2021 ; 96(5) : 214–25.
- Vallat JM, Funalot B. La maladie de Charcot-Marie-Tooth. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26(10) : 842–7.
- Van Hunsel F, van de Koppel S, van Puijenbroek E, Kant A. Vitamin B6 in health supplements and neuropathy : Case Series Assessment of Spontaneously Reported Cases. *Drug Saf* 2018 ; 41(9) : 859–69.
- Wakerley BR, Yuki N. Pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85(3) : 339–44.
- Wu X, Wang Y, Xi ZQ. Clinical and antibodies analysis of anti-GQ1b antibody syndrome : a case series of 15 patients. *Acta Neurol Belg* 2023 ; 123(3) : 839–47.
- Yamamoto S, Egashira N. Pathological Mechanisms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(2) : 888.
- Zerdan MB, George TI, Tse Bunting S, Chaulagin CP. Recent Advances in the Treatment and Supportive Care of POEMS Syndrome. *J Clin Med* 2022 ; 11(23) : 7011.
- Zhao L, Wang X, Zhang X, et al. Therapeutic strategies for acute intermittent porphyria. *Intractable Rare Dis Res* 2020 ; 9(4) : 205–16.
- Zoccarato M, Grisold W, Grisold A, et al. Paraneoplastic Neuropathies : What's New Since the 2004 Recommended Diagnostic Criteria. *Front Neurol* 2021 ; 12 : 706169.

15 Le canal rachidien et son contenu

À l'intérieur du canal rachidien, la moelle est contenue dans un étui dure-mérien qui s'étend du pourtour du trou occipital jusqu'au niveau de la deuxième vertèbre sacrée (figure 15.1). La dure-mère spinale, contrairement à la dure-mère crânienne, n'adhère pas au squelette ; il existe un espace épidural, contenant du tissu graisseux et des veines, dans lequel peuvent se développer des lésions expansives.

En raison du développement inégal de la moelle et de ses enveloppes, la moelle n'occupe qu'une partie du canal rachidien et même de l'étui dural. L'extrémité inférieure de la moelle (cône terminal) ne dépasse pas le bord inférieur de la vertèbre L1. Au-dessous de ce niveau, le cul-de-sac dural contient les racines formant la queue de cheval et le filum terminal. La moelle est amarrée de chaque côté à l'étui dural par les racines rachidiennes et par les digitations du ligament dentelé. Les relations entre la moelle, les racines et le rachis sont représentées sur la figure 15.2.

Anomalies du développement

Fermeture incomplète du tube neural

La fermeture du tube neural s'opère durant la quatrième semaine de la vie fœtale. C'est durant cette période que sont déterminés le spina-bifida et les malformations de la moelle et des méninges qui peuvent lui être associées. Ces anomalies siègent dans la très grande majorité des cas dans la région lombosacrée. Elles comprennent :

- le *spina-bifida occulta* qui est en général une anomalie osseuse isolée, asymptomatique. Parfois, cependant, il s'accompagne, de façon précoce ou retardée, d'une sémilogie médullaire ou radiculo-médullaire en relation avec une anomalie sous-jacente intéressant la moelle (moelle double ou *diastématomyélie*) ou la moelle et la queue de cheval (lipome avec position anormalement basse de la moelle) ;
- le *spina-bifida aperta*, ou kystique, qui comprend les méningocèles, constituées par la hernie d'un sac méningé rempli de LCR (liquide céphalorachidien), et les *myéломéningocèles* renfermant des éléments nerveux. Ces myéломéningocèles donnent lieu à des atteintes fonctionnelles plus ou moins sévères dans le territoire de la partie basse de la moelle et de la queue de cheval. Ils sont souvent associés à une malformation de Chiari et à une hydrocéphalie. Le dépistage prénatal est possible par le dosage de l' α -*fœtoprotéine* et l'échographie fœtale. La correction

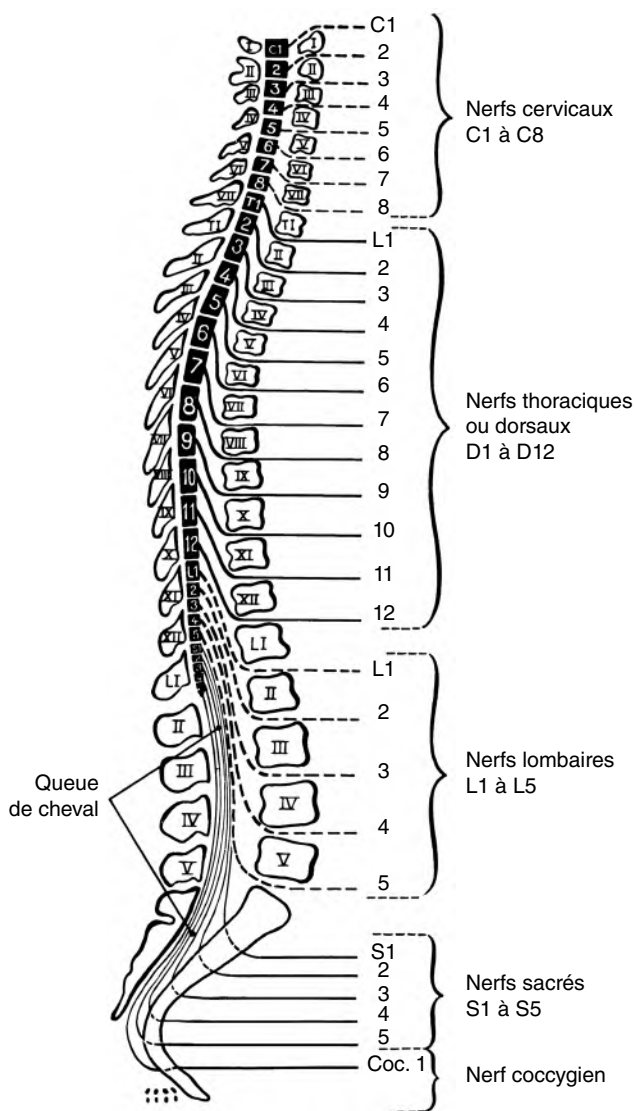


Figure 15.1. Schéma d'une coupe sagittale médiane de la moelle et du rachis.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

chirurgicale doit être précoce, au mieux prénatale. Chez une femme ayant donné naissance à un enfant atteint de myéloméningocèle, le risque d'avoir un autre enfant atteint est considérablement augmenté. Le risque est aussi accru par certains médicaments antiépileptiques, notamment le valproate de sodium. Une supplémentation en folate semble réduire le risque de ces malformations.

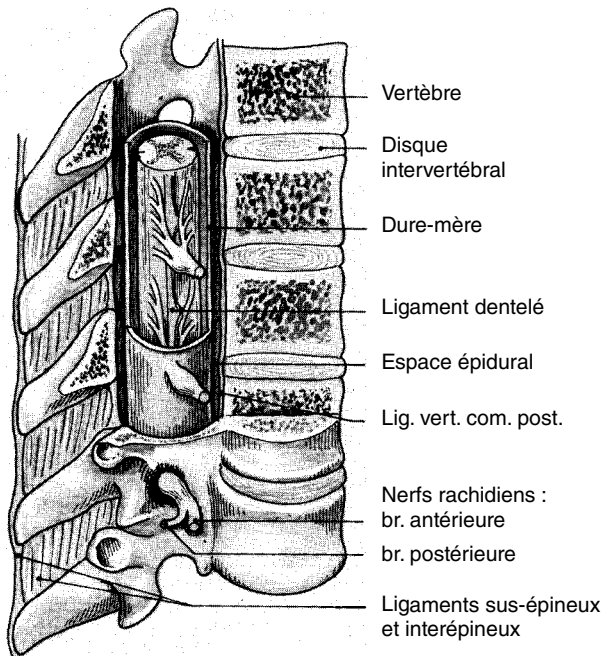


Figure 15.2. Vue latérale de la moelle sur une coupe vertico-sagittale de la colonne vertébrale.

Source : D'après G. Lazorthes, 1973.

Moelle basse

Fixée au cul-de-sac dural en S2, souvent associée à un lipome partiellement intramédullaire, la moelle basse est une anomalie qui se révèle généralement lors de la croissance du fait des tractions résultant de l'allongement rapide du rachis. Il existe habituellement en regard un spina-bifida et souvent un lipome sous-cutané. Le tableau neurologique associé à des troubles sphinctériens une atteinte des membres inférieurs : déformation du pied, déficit sensitivo-moteur, amyotrophie. La tendance actuelle est d'opérer ces anomalies très précocement, avant l'apparition des signes neurologiques.

Anomalie de Chiari

Cette anomalie est définie par la protrusion de la partie inférieure du cervelet et du tronc cérébral dans le canal cervical. Seule est fréquente la malformation de Chiari de type 1 dans laquelle la protrusion est limitée aux amygdales cérébelleuses et à la partie inférieure du bulbe. Le fait primitif semble être un développement insuffisant de la fosse postérieure.

L'anomalie peut être longtemps latente, reconnue seulement chez l'adulte. Cependant, depuis le développement de l'IRM (imagerie par résonance magnétique), il n'est pas rare qu'elle soit découverte dès l'enfance.

Certaines complications résultent du retentissement direct de la malformation sur le bulbe, la partie inférieure du cervelet et/ou la partie supérieure de la moelle. Ainsi peuvent être observés de la dysphonie, de la dysphagie, des troubles oculomoteurs dont le plus évocateur est le syndrome *oscillopsies-nystagmus* battant vers le bas. Les études récentes ont souligné la fréquence et la gravité potentielle des troubles dysautonomiques : apnées du sommeil, arrêt respiratoire, syncopes, voire mort subite. Une autre menace pesant sur ces patients est le développement d'une *syringomyélie* résultant d'anomalies de la circulation du liquide céphalorachidien au niveau de la grande citerne.

Le traitement est chirurgical ; il consiste en une craniectomie sous-occipitale associée à une laminectomie des premières vertèbres cervicales. L'intervention est indiquée lorsque l'anomalie est symptomatique et indiscutablement responsable des troubles. Les anomalies de Chiari découvertes fortuitement par une IRM effectuée pour des raisons diverses peuvent devenir secondairement symptomatiques. Elles doivent faire l'objet d'une surveillance et de conseils proscrivant certaines activités sportives.

Impression basilaire

Elle est caractérisée par l'invagination, à l'intérieur du crâne du pourtour du trou occipital. D'autres malformations de la région peuvent lui être associées, pouvant aussi exister de façon isolée : occipitalisation de l'atlas, malformation de l'axis, dislocation atloïdo-axoïdienne, fusion de deux ou plusieurs vertèbres cervicales (syndrome de Klippel-Feil).

L'expression neurologique de l'impression basilaire, et d'une façon générale des malformations de la charnière, est très variable. Des signes neurologiques ne surviennent que dans une minorité des cas et de façon retardée, à l'âge adulte. La sémilogie peut être celle d'une souffrance bulbaire ou d'une atteinte de la moelle cervicale haute.

Le diagnostic est radiologique, reposant sur la mise en évidence d'une ascension vers l'intérieur du crâne de la région du trou occipital. La ligne de Chamberlain, joignant le bord postérieur du palais osseux au bord postérieur du trou occipital, laisse normalement au-dessous d'elle le sommet de l'apophyse odontoïde.

Compressions de la moelle et de la queue de cheval

Enfermées dans un canal inextensible, ces structures sont menacées par les processus pathologiques qui en réduisent la lumière. Par action mécanique directe, mais aussi par l'intermédiaire d'une ischémie, les compressions lentes de la moelle et de la queue de cheval déterminent des altérations de nature d'abord fonctionnelle, puis lésionnelle, devenant de moins en moins réversibles. Dans certains cas, cette évolution progressive fait place à une aggravation brutale sous la forme d'un syndrome de myélopathie aiguë transverse plus ou moins complet : cette modalité évolutive correspond à un infarctus médullaire d'origine artérielle ou veineuse.

Syndrome de compression médullaire

Il associe typiquement trois syndromes : lésionnel, sous-lésionnel et parfois rachidien.

Le syndrome sous-lésionnel traduit l'interruption fonctionnelle des voies descendantes ou ascendantes. Il comprend :

- *des troubles moteurs*. Suivant le niveau de la lésion, ils réalisent une paraparésie ou une tétraparésie souvent asymétrique. La marche est perturbée, parfois au début seulement de façon intermittente, par une fatigabilité survenant au bout d'un certain temps, obligeant le malade à s'arrêter quelques instants : cette claudication intermittente médullaire n'est pas douloureuse. L'examen objective un déficit moteur et des signes pyramidaux : hypertonie spastique, exagération des réflexes tendineux qui sont vifs, diffusés, parfois polycinétiques avec clonus du pied et de la rotule ; libération des réflexes de défense médullaire : signe de Babinski, flexion dorsale du pied, parfois réaction de triple retrait. Ces réponses nociceptives sont obtenues avec une extension progressive de la zone réflexogène, qui peut remonter jusqu'à la limite inférieure d'une compression ;
- *des troubles sensitifs*. Les troubles sensitifs du syndrome sous-lésionnel intéressent la sensibilité thermique et douloureuse (voies spinothalamiques) et/ou la sensibilité proprioceptive (cordons postérieurs). Il peut comporter des douleurs et des paresthésies. L'existence d'un niveau sensitif donne une indication sur le siège de la lésion médullaire ;
- *des troubles génito-sphinctériens*. Ils peuvent être discrets, se limitant à un retard de la miction, à des envies impérieuses et fréquentes d'uriner. Ils sont particulièrement marqués dans les lésions du cône terminal.

Le syndrome lésionnel se traduit par une symptomatologie suspendue indiquant le niveau de la lésion. Ce syndrome suspendu peut comporter des douleurs radiculaires, un déficit sensitif, l'abolition d'un réflexe, un déficit moteur avec amyotrophie. Il est lié à l'atteinte d'une ou plusieurs racines et/ou de la substance grise au niveau de la compression.

Le syndrome rachidien, présent surtout s'il existe des lésions rachidiennes, se traduit par une raideur segmentaire et une douleur provoquée par la pression des apophyses épineuses et des muscles paravertébraux.

Variantes topographiques

- **Lésion latéralisée** : syndrome de Brown-Séquard caractérisé par un syndrome sous-lésionnel associant du côté de la lésion un syndrome pyramidal et un syndrome cordonnal postérieur (sensibilité proprioceptive, notamment sens de position) et du côté opposé un syndrome spinothalamique (sensibilité thermique et douloureuse).
- **Lésion antérieure** : elle se manifeste d'abord par des troubles moteurs. Une compression directe des cornes antérieures de la moelle et des racines motrices entraîne une paralysie localisée avec amyotrophie. En dessous de la lésion, le syndrome pyramidal peut apparaître précocement. Les signes sensitifs sont plus tardifs.

- **Lésion postérieure** : elle touche électivement les cordons postérieurs de la moelle. Elle donne rapidement des troubles de la sensibilité proprioceptive responsable d'une ataxie.
- **Moelle cervicale haute (C1-C4)** : quadriparésie, atteinte possible du phrénique (hoquet, paralysie d'un hémidiaphragme), du nerf spinal médullaire (paralysie du sternocléidomastoïdien, du trapèze). Parfois existe un syndrome « sus-lésionnel » en rapport avec un prolongement endocrânien de la lésion. Une compression de la moelle cervicale haute peut se révéler par un syndrome suspendu, décalé par rapport au niveau de la compression, avec des troubles sensitivo-moteurs siégeant au niveau des mains : paresthésies, engourdissement, astéréognosie, amyotrophie.
- **Cône terminal** : à mesure qu'on se rapproche de l'extrémité inférieure de la moelle, le syndrome lésionnel devient prédominant : la paralysie des membres inférieurs est flasque, les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Les troubles sphinctériens et génitaux sont constants.

Syndrome de compression de la queue de cheval

Ce syndrome, qui résulte d'une atteinte pluriradiculaire, a une expression variable selon le nombre et le niveau des racines atteintes, le caractère uni- ou bilatéral des troubles. Il se traduit par :

- des douleurs qui peuvent être à type de cruralgies, de sciatalgies, ou irradier vers le périnée et les organes génitaux externes — des troubles génito-sphinctériens constants et précoces : impuissance, perte du besoin d'uriner, incontinence ou rétention d'urine avec mictions par regorgement, faisant rechercher plus particulièrement une anesthésie en selle, une abolition du réflexe anal et du réflexe crémasterien ;
- un déficit moteur de type périphérique qui peut être limité ou réaliser une paraplégie flasque avec abolition des réflexes achilléens, parfois rotuliens.

Causes de compression de la moelle et de la queue de cheval

La suspicion de compression de la moelle ou de la queue de cheval impose la réalisation urgente d'une IRM médullaire pour en préciser la nature, tumorale ou non tumorale, et le siège qui peut être extradural, intradural et extramédullaire ou intramédullaire (figure 15.3).

Tumeurs extramédullaires

- *Les métastases vertébrales et épidurales* sont très fréquentes, survenant chez 5 % des patients qui meurent d'un cancer. Dans la grande majorité des cas, la métastase intéresse d'abord la vertèbre, envahissant ensuite l'espace épidural. La localisation épidurale peut aussi se faire à partir d'une lésion paravertébrale, voire être primitive. La compression médullaire métastatique complique en règle générale une affection maligne déjà connue, mais il arrive qu'elle soit révélatrice. Les cancers du sein, du poumon et de la prostate rendent compte de 50 % des cas. Ensuite viennent les cancers du rein, du tube digestif, de la thyroïde et les mélanomes.

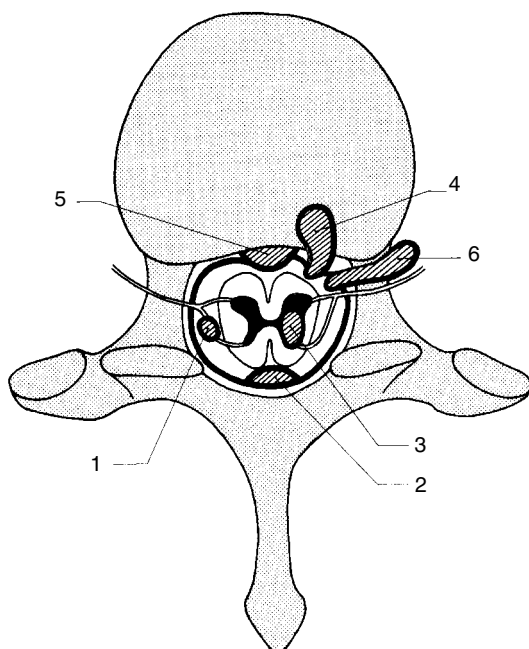


Figure 15.3. Schématisation des différents types de compression médullaire.

1. Neurinome latéromédullaire. 2. Méningiome rétromédullaire. 3. Tumeur intramédullaire. 4. Mal de Pott avec abcès fusant vers le canal rachidien. 5. Tumeur épidurale. 6. Tumeur « en biseau ».

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Les facteurs intervenant dans la compression médullaire sont la vertèbre lorsqu'il existe un tassement vertébral, l'envahissement de l'espace épidural, le retentissement sur les veines de drainage de la moelle. La localisation de la compression est dorsale dans 70 % des cas, lombaire dans 20 %, cervicale dans 10 %. Dans plus de 90 % des cas, la manifestation initiale est une douleur vertébrale ou radiculaire non soulagée, voire aggravée, par le décubitus. La douleur reste parfois assez longtemps isolée avant que n'apparaissent les signes de compression médullaire qui peuvent évoluer rapidement. Un traitement par corticoïdes et radiothérapie, institué avant la constitution de lésions médullaires irréversibles, donne souvent de bons résultats, permettant d'éviter la laminectomie. Cependant, certains cas nécessitent une décompression chirurgicale par voie antérieure avec résection d'un corps vertébral suivie de stabilisation. La compression médullaire est la complication neurologique la plus fréquente de la *maladie de Hodgkin*. Elle est la conséquence de coulées lymphomateuses nées d'adénopathies de voisinage qui gagnent l'espace épidural par les trous de conjugaison, envahissant ou non la vertèbre. Chez les malades qui ont été irradiés, l'apparition d'un syndrome médullaire doit aussi faire évoquer la possibilité d'une myélopathie postradiothérapique. Le myélome est aussi une cause de compression médullaire, résultant d'un tassement vertébral ou d'une localisation épidurale.

- *Les méningiomes* sont implantés sur la dure-mère, de forme globuleuse habituellement bien encapsulés. L'insertion se fait souvent en position latérale près des digitations du ligament dentelé, mais elle peut aussi être antérieure ou rarement postérieure. La localisation dorsale est la plus fréquente, suivie par la localisation cervicale. Le méningiome du trou occipital peut associer des signes d'atteinte intracrânienne à une compression de la moelle cervicale haute, dont les premières manifestations siègent souvent aux membres supérieurs. On n'observe pratiquement jamais de localisation lombaire. Le méningiome est quatre fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme, ce qui est à rapprocher de l'existence de récepteurs hormonaux au niveau de ces tumeurs. Le méningiome doit être distingué d'une pachyméningite hypertrophique dont la localisation spinale est exceptionnelle.
- *Les neurinomes* se développent le plus souvent dans l'espace intradural à partir d'une racine, habituellement d'une racine sensitive ([figure 15.4](#)). C'est la plus fréquente des tumeurs de la queue de cheval. Il peut se traduire par une longue phase de douleur monoradiculaire avant d'entraîner un tableau



Figure 15.4. Neurinome dorsal.

Noter les connexions avec une racine dorsale et l'écrasement latéral de la moelle.

Source : D'après R. Escourolle et J. Poirier.

de souffrance pluriradiculaire. Des neurinomes multiples peuvent être observés dans les neurofibromatoses.

- *Les kystes dermoïdes et épidermoïdes intrarachidiens* ont pour siège d'élection la queue de cheval. L'origine non congénitale d'un certain nombre de ces kystes est discutée : rôle possible de ponctions lombaires pratiquées dans l'enfance.
- *Les épendymomes ou épendymogliomes* développés à partir du filum terminal peuvent atteindre dans cette région un développement considérable. L'évolution clinique s'échelonne sur de nombreuses années, avec des épisodes de lombalgies ou de lombosciatiques, une raideur rachidienne importante et la constitution progressive d'un syndrome de la queue de cheval. Une stase papillaire est possible en relation avec une élévation importante de la protéinorachie.
- *Le sarcome vertébral* est une tumeur rare, observée surtout chez l'enfant. Chez l'adulte, un antécédent de radiothérapie ou une maladie de Paget sont des facteurs favorisants. Les tumeurs vertébrales bénignes telles que l'hémangiome vertébral, le kyste anévrysmal des os, les tumeurs à cellules géantes sont aussi des causes rares.
- *Le chordome* est une tumeur développée à partir des reliquats de la notochorde primitive siégeant dans le sacrum ou la colonne cervicale.

Tumeurs intramédullaires

Ces tumeurs peuvent donner lieu à un syndrome lésionnel suspendu de type syringomyélique. La distinction entre une tumeur intramédullaire et la localisation intramédullaire d'un processus inflammatoire (sarcoïdose), infectieux ou parasitaire peut être difficile. Les métastases intramédullaires sont exceptionnelles. Les tumeurs intramédullaires les plus fréquentes sont des astrocytomes et les épendymomes. Les hémangioblastomes intramédullaires sont observés dans le cadre de la maladie de von Hippel-Lindau. Les localisations médullaires des lymphomes primitifs du système nerveux central sont rares.

Causes non tumorales

- **Hernie discale.** Il s'agit presque toujours d'une hernie discale cervicale. Dans la majorité des cas, la hernie, très latérale, exerce une compression monoradiculaire dans le canal de conjugaison et ne se traduit que par une névralgie cervicobrachiale. Dans quelques cas, cependant, la hernie discale comprime la moelle. La compression médullaire se produit à l'occasion d'un traumatisme (plongeon, accident de voiture), mais, parfois sa survenue est en apparence spontanée. Les cas les plus typiques associent névralgie cervicobrachiale et syndrome de Brown-Séquard (compression antérolatérale). L'IRM montre la saillie discale refoulant la moelle au niveau d'un espace intervertébral. Le traitement est chirurgical, l'abord de la hernie se faisant par voie antérieure. Certaines hernies discales lombaires très volumineuses peuvent s'extérioriser sur la ligne médiane et entraîner un syndrome de la queue de cheval. L'évolution est souvent aiguë. Chez un ancien lombalgique, le début est marqué par des douleurs sciatiques très violentes, un déficit moteur, une anesthésie en selle et des troubles sphinctériens. Étant donné le point de départ latéral de la hernie, il n'est pas rare d'observer un hémisindrome

de la queue de cheval. La laminectomie doit être faite d'urgence, car la compression peut provoquer très rapidement des lésions irréversibles.

- Causes infectieuses et parasitaires :
 - la *tuberculose vertébrale* est surtout observée chez les transplantés et dans les pays en voie de développement. L'imagerie précise la nature des lésions et les facteurs intervenant dans la compression médullaire : destruction osseuse, abcès, cyphose. Le diagnostic est confirmé par la biopsie. Lorsqu'il existe des signes de souffrance médullaire, le traitement doit associer un abord chirurgical à la chimiothérapie antituberculeuse ;
 - les *spondylodiscites bactériennes* sont dues surtout au *Staphylococcus aureus*, mais d'autres germes sont souvent en cause : *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Proteus*. Les portes d'entrée sont très diverses. L'atteinte vertébrale diffuse rapidement aux disques adjacents, et la formation d'abcès périvertébraux est habituelle. Le tableau est dominé par une raideur douloureuse du rachis et des signes de compression médullaire n'apparaissent que dans une minorité des cas. Un traitement antibiotique intensif ne doit être entrepris qu'après un diagnostic bactériologique précis, ce qui nécessite souvent une biopsie. Des signes de compression médullaire sont une indication à un abord chirurgical par voie antérieure. Une épidurite bactérienne ou un abcès épidural se constituent parfois de façon primitive en l'absence de spondylodiscite. L'IRM permet d'en faire le diagnostic précocement, devant un syndrome douloureux rachidien aigu, avant la constitution de lésions médullaires irréversibles. Les lésions sont habituellement localisées dans l'espace épidural postérieur, nécessitant une laminectomie ;
 - l'*hydatidose vertébrale*, faite de multiples vésicules qui envahissent l'espace épidural, est une cause de compression médullaire à laquelle il faut penser chez un sujet venant d'une zone d'endémie (sud de l'Europe, Moyen-Orient) ;
 - dans la *schistosomiase*, une atteinte médullaire peut résulter d'une compression par un processus granulomateux, mais la présentation habituelle est celle d'une myélopathie inflammatoire intéressant habituellement la partie basse de la moelle, notamment le cône terminal et/ou les racines de la queue de cheval. Un bref séjour dans une zone d'endémie peut être suffisant pour contracter l'affection, notamment à l'occasion d'une baignade. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des œufs dans les selles (*S. mansoni*) ou dans les urines (*S. haematobium*). Un traitement médical par le praziquantel peut permettre une évolution favorable.
- L'hématopoïèse ectopique qui complique certaines anémies chroniques (bêta-thalassémie homozygote) peut se développer dans l'espace épidural et provoquer une compression médullaire.
- La lipomatose épidurale est habituellement cortico-induite, compliquant une maladie de Cushing ou un traitement corticoïde au long cours.

Sténose du canal rachidien

Une myélopathie cervicale peut résulter d'une étroitesse anormale du canal rachidien, congénitale ou acquise, liée à des remaniements arthrosiques et/ou à des épaississements ligamentaires. Le retentissement sur la moelle ne relève pas d'une

compression directe. La moelle est perturbée dans son fonctionnement, puis altérée dans sa structure, par les microtraumatismes qu'elle subit lors des mouvements du cou. La participation d'un trouble circulatoire au déterminisme des lésions est généralement admise. L'existence d'une anomalie de la jonction craniorachidienne (malformation de Chiari, impression basilaire) favorise la survenue d'une souffrance de la moelle cervicale haute.

Les troubles cliniques surviennent habituellement chez un sujet de plus de 50 ans, ayant souvent des antécédents de névralgie cervicobrachiale. Ils prédominent souvent aux membres supérieurs, en relation avec le syndrome lésionnel suspendu se traduisant par un déficit moteur, une amyotrophie plus ou moins étendue et un déficit sensitif. Les réflexes tendineux correspondant au niveau lésionnel peuvent être abolis ou exagérés du fait de la coexistence d'un syndrome pyramidal, qui peut aussi rendre compte d'une inversion de réflexe. Dans le cas d'une atteinte de la moelle cervicale haute, des troubles sensitifs prédominant peuvent être responsables du syndrome « mains malhabiles-astéréognosie ». Il existe souvent un signe de Lhermitte.

Aux membres inférieurs, le syndrome sous-lésionnel se traduit par un syndrome pyramidal responsable d'une paraparésie spastique. Les troubles sphinctériens sont inconstants et en général peu marqués. Le déficit sensitif sous-lésionnel reste souvent discret. L'IRM permet de voir la moelle, de connaître les dimensions du canal rachidien, d'objectiver les rapports entre le cordon médullaire et les saillies discales, ostéophytiques et ligamentaires. Un hypersignal intramédullaire en T2 fait craindre l'existence de lésions médullaires irréversibles.

La mise au repos du rachis cervical, favorisée par le port d'une minerve, peut apporter une nette amélioration. Si le résultat est insuffisant et si l'état neurologique tend à s'aggraver, une indication chirurgicale doit être discutée. Le but de l'intervention est de rétablir un espace suffisant de part et d'autre de la moelle pour la mettre à l'abri des agressions lors des mouvements du cou. Suivant les cas, ce but est atteint soit par une intervention sur les disques et les corps vertébraux par voie antérieure, soit par une laminectomie, qui doit être étendue en hauteur, intéressant plusieurs arcs postérieurs.

Une sténose du canal lombaire, congénitale ou acquise (remaniements ostéoarticulaires), peut être responsable d'un syndrome de la queue de cheval qui se manifeste initialement par des douleurs radiculaires survenant surtout à la marche, entraînant une claudication intermittente. Ces douleurs sont soulagées par la position penchée en avant qui réduit la lordose lombaire. Tardivement peuvent apparaître des troubles sphinctériens et une anesthésie en selle. Une chirurgie décompressive peut être indiquée.

Syringomyélie

Le terme « syringomyélie » (de *syrinx* : « flûte » ou « tube ») indique la présence dans la moelle d'une cavité remplie de liquide, siégeant dans la substance grise, étendue sur plusieurs segments. La syringomyélie est la conséquence de perturbations de l'hydrodynamique du liquide céphalorachidien. Elle doit être distinguée

des syndromes syringomyéliques symptomatiques de lésions centromédullaires de nature tumorale, vasculaire ou traumatique.

- *La cavité syringomyélique* occupe la région centrale de la moelle ([figure 15.5](#)). Elle atteint son développement maximal à la partie moyenne de la moelle cervicale. En haut, elle s'arrête souvent au deuxième segment cervical, mais peut se prolonger dans le tronc cérébral (*syringobulbie*) sous forme de fentes pouvant intéresser le noyau ou les fibres du XII, la racine descendante du V, le noyau ambigu, les connexions des noyaux vestibulaires. En bas, elle se prolonge dans la moelle dorsale, pouvant atteindre parfois la moelle lombaire. Dans la substance grise, la cavité s'étend de façon souvent asymétrique au sein des cornes postérieures et antérieures. Elle retentit au voisinage sur les voies de conductions motrices et sensitives.

- *Le syndrome lésionnel* est au premier plan. Il comporte :
 - un trouble de la sensibilité caractérisé par la perte de la sensibilité au chaud, au froid et à la douleur contrastant avec une perception normale du tact et de la position (dissociation syringomyélique). Ce trouble est constaté dans une zone suspendue qui intéresse presque toujours les membres supérieurs, totalement ou en partie, débordant souvent sur la région cervicale et le thorax. L'anesthésie dissociée peut être révélatrice, l'attention étant attirée par le caractère indolore d'une brûlure ou d'un traumatisme. Elle peut n'occuper qu'un territoire très limité. La dissociation syringomyélique est généralement attribuée à la destruction des fibres spinothalamiques au niveau de leur décussation dans la substance grise de la moelle. Cette dissociation, lorsque l'atteinte est très asymétrique, voire unilatérale, est expliquée de façon plus satisfaisante par la destruction des neurones d'origine de la voie spinothalamique à la base des cornes postérieures de la moelle. La cavité s'étend parfois jusque dans la racine postérieure, produisant une anesthésie non dissociée dans une partie du

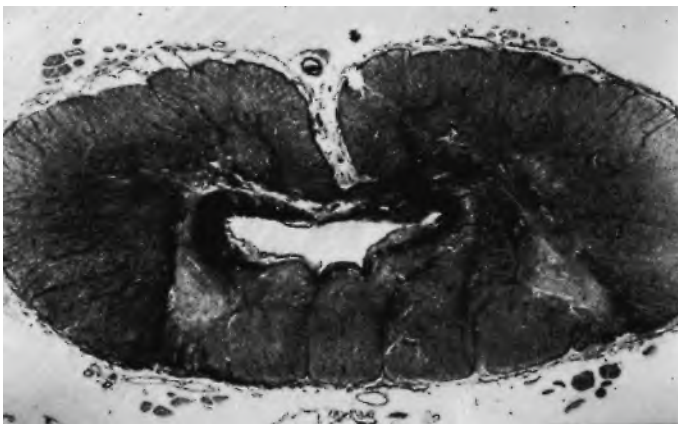


Figure 15.5. La cavité syringomyélique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

territoire suspendu. Des douleurs neuropathiques peuvent être observées dans le territoire où siège l'anesthésie thermoalgique ;

- une aréflexie siégeant aux membres supérieurs est un autre signe du syndrome suspendu. Une dissociation des réponses lors de la recherche du réflexe stylo-radial est évocatrice : l'absence de la réponse du biceps et du long supinateur, intégrée au niveau C5-C6, contrastant avec la persistance, voire l'exagération de la réponse en flexion des doigts intégrée au niveau C8 ;

- une parésie et de l'amyotrophie dues à la destruction des neurones de la corne antérieure. Leur distribution est souvent asymétrique. Elles peuvent atteindre les muscles de la ceinture scapulaire, mais c'est à la main que l'amyotrophie revêt l'aspect le plus caractéristique : la fonte progressive des petits muscles de la main tend à produire une atrophie d'Aran-Duchenne, associée à des déformations qui sont liées à l'atteinte inégale des muscles antagonistes et à une hypertonie, ayant les caractères d'une véritable contracture spasmodique. L'hypertonie est marquée avant tout sur les fléchisseurs des doigts, donnant la main en griffe, à laquelle est parfois associée une hyperextension du poignet : main de prédicateur. L'atteinte dans la corne antérieure de la moelle des neurones assurant l'innervation des muscles axiaux rend compte de la fréquence d'une cyphoscoliose, signe précoce et particulièrement marqué dans les syringomyélias débutant dans l'enfance ou l'adolescence ;

- des troubles trophiques sont souvent observés réalisant un syndrome neurotrophique suspendu : peau atrophique, hyperkératosique ou, au contraire, œdémateuse, avec un aspect succulent parfois hypertrophique de la main (chéiromégalie). Des panaris analgésiques et plus rarement des maux performants de la paume ou du coude peuvent être révélateurs. On peut aussi observer des fractures spontanées, des arthropathies du coude ou de l'épaule.

- *Syringobulbie*. Les fentes développées au-dessus de la moelle ont une expression plus ou moins riche :

- *le nystagmus* est un des signes les plus fréquents, volontiers de type rotatoire ;
- *l'atteinte du trijumeau* se manifeste par une anesthésie, éventuellement dissociée, qui n'est pas un signe certain de lésion bulbaire car elle peut dépendre d'une atteinte de la racine descendante dans les premiers segments cervicaux. La sémiologie trigéminal peut comporter des douleurs permanentes ou parfois fulgurantes ;

- *la paralysie vélo-palato-pharyngo-laryngée* correspond à l'atteinte du noyau ambigu ou des fibres qui en naissent. Elle se manifeste par une paralysie de l'hémivoile, de l'hémipharynx (signe du rideau), d'une corde vocale. La syringobulbie est une des causes possibles de la paralysie des dilatateurs du larynx ;

- *l'hémiatrophie linguale* est liée à une atteinte du noyau ou des fibres du XII.

- *Le syndrome sous-lésionnel* traduit le retentissement de la cavité syringomyélique sur la substance blanche de la moelle. Il est habituellement modéré, ne revêtant que rarement l'aspect d'une paraplégie spasmodique sévère.

- *Imagerie* : l'IRM est l'examen de choix pour l'étude des cavités syringomyéliques (figure 15.6). Les coupes sagittales précisent l'extension en hauteur, souvent



Figure 15.6. La cavité syringomyélique. IRM pondérée en T2.

Descente des amygdales cérébelleuses comblant la grande citerne associée à une syringomyélie cervicale.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

cliniquement imprévue, de la cavité. Les coupes axiales étudient les modalités d'extension dans la substance grise aux différents niveaux. Elle permet le diagnostic des formes atypiques : formes motrices pures donnant lieu à une amyotrophie aréflexique d'un membre, formes douloureuses manifestées par une névralgie cervicobrachiale pluriradiculaire, formes spastiques évoluant comme une paraplégie spasmodique. En même temps, elle montre les anomalies associées : anomalie de Chiari, malformations de la charnière cervico-occipitale, parfois hydrocéphalie. Par ailleurs, elle permet de reconnaître les syndromes syringomyéliques dus à une tumeur intramédullaire.

- **Pathogénie.** Il est généralement admis que la syringomyélie est la conséquence d'un trouble de la circulation du LCR dont la cause siège le plus souvent dans la région du trou occipital. Une malformation de Chiari de type 1 est trouvée dans deux tiers à trois quarts des cas de syringomyélie. En l'absence même de

malformation de Chiari, les études morphométriques dans les syringomyélies idiopathiques ont mis en évidence une taille anormalement petite de la fosse postérieure, pouvant être responsable d'anomalies de la circulation du LCR : le terme de *malformation de Chiari zéro* a été proposé pour rendre compte de cette situation. En raison du trouble de la circulation existant au niveau de la grande citerne, les à-coups de pression survenant dans les espaces arachnoïdiens périmédullaires ne sont pas normalement amortis. De ce fait, le LCR pénétrerait dans la moelle par effraction à partir des espaces périvasculaires de Virchow-Robin, et la syringomyélie se développerait de bas en haut. Ce mécanisme hydrodynamique rend compte aussi des cavités syringomyéliques ascendantes pouvant compliquer un blocage intrarachidien du LCR au décours d'une méningite ou d'un traumatisme rachidien.

- *Traitement.* Le traitement médical est purement symptomatique. Le traitement chirurgical doit être envisagé en tenant le plus grand compte du caractère évolutif ou non de la syringomyélie. L'existence d'une malformation de Chiari ou d'une anomalie de la grande citerne peut conduire à une intervention visant à rétablir la circulation du LCR à ce niveau : laminectomie cervicale, ouverture du trou occipital et de la partie inférieure de la fosse cérébelleuse. Une simple incision verticale de la moelle entre les cordons postérieurs a été utilisée avec succès dans certaines syringomyélies rapidement évolutives. Une dérivation ventriculaire est indiquée lorsqu'il existe une hydrocéphalie. Dans certains cas, une dérivation syngo-péritonéale peut être envisagée.

Pathologie vasculaire de la moelle

Elle comporte un versant artériel avec les infarctus médullaires et un versant veineux avec les fistules artério-veineuses dures et les thromboses veineuses médullaires.

Dispositif vasculaire

- *L'artère spinale antérieure* descend dans la scissure médiane antérieure de la moelle sur toute sa longueur. Elle est alimentée en haut par la réunion au niveau du trou occipital de deux rameaux naissant de la partie terminale de l'artère vertébrale, puis par seulement quatre à huit artères radiculo-médullaires antérieures, parvenant à la moelle soit du côté droit, soit du côté gauche, inégalement réparties. Dans la région thoracolombaire, la moelle est vascularisée par une artère radiculo-médullaire dominante, l'artère d'Adamkiewicz, qui suit habituellement une racine antérieure située entre D9 et D11, le plus souvent la racine D10 gauche. L'artère d'Adamkiewicz assure habituellement à elle seule la vascularisation de la moelle lombosacrée ([figure 15.7](#)). De l'axe spinal antérieur naissent les artères sulco-commissurales, au nombre d'environ 200, qui peuvent avoir une distribution unilatérale ou naître par un tronc commun et se distribuer aux deux côtés de la moelle. Les artères sulco-commissurales vascularisent un territoire central qui comprend la quasi-totalité de la substance grise de la moelle, à l'exception de la

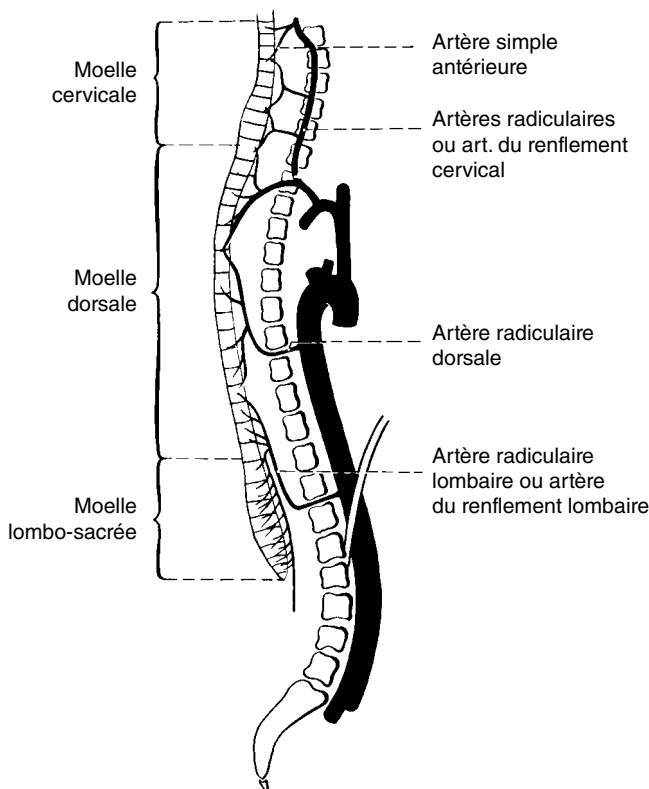


Figure 15.7. Vascularisation des différents segments de la moelle.

Source : D'après G. Lazorthes, 1973.

tête des cornes postérieures, et la partie adjacente des cordons antérolatéraux et des cordons postérieurs (figure 15.8).

- Les deux *artères spinales postérieures* naissent soit directement des artères vertébrales, soit des artères cérébelleuses postéro-inférieures, et cheminent de part et d'autre de la ligne médiane à la partie postéro-latérale de la moelle. Elles reçoivent 10 à 20 artères radiculo-médullaires assez régulièrement réparties sur toute la hauteur de la moelle. Au niveau du cône, l'artère spinale antérieure et les artères spinales postérieures forment une anse anastomotique qui reçoit des artères radiculaires sacrées pouvant parfois assurer une certaine suppléance. Les artères spinales postérieures vascularisent la tête des cornes postérieures et les cordons postérieurs à l'exception de leur partie la plus profonde.

- Le *territoire périphérique* est vascularisé à partir d'un réseau anastomotique péri-médullaire alimenté en avant par l'artère spinale antérieure et en arrière par l'artère spinale postérieure avec des chevauchements entre ces deux territoires.

- Les *veines de la moelle* se drainent vers un réseau péri-médullaire qui comporte des axes longitudinaux anastomotiques : les veines spinales antérieures, latérales

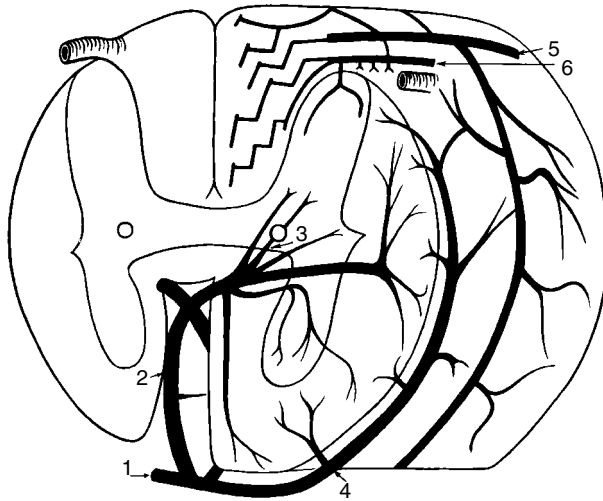


Figure 15.8. Distribution des artères à l'intérieur de la moelle.

1. Tronc de l'artère spinale antérieure. 2. Tronc de l'artère centrale (sulco-commissurale). 3. Artère commissurale. 4. Artères de la racine antérieure. 5. Tronc de l'artère spinale postérieure. 6. Artères de la racine postérieure.

Source : D'après J.-L. Corbin, 1973.

et postérieures. En définitive, le drainage veineux de la moelle se fait vers le système azygos par l'intermédiaire des veines radiculo-médullaires.

Infarctus médullaires

Diagnostic

Il est évoqué devant l'installation rapide en quelques heures, souvent dans un contexte de douleurs rachidiennes aiguës, d'un déficit neurologique de type médullaire.

- *Infarctus du territoire de l'artère spinale antérieure.* Ce sont les plus fréquents, de niveau habituellement cervicodorsal ou dorso-lombaire (territoire de l'artère d'Adamkiewicz). Une localisation dorsale pure est rare. Un infarctus total du territoire spinal antérieur se traduit par une paraplégie ou une quadriplégie initialement flasque, associée à des troubles sphinctériens de type rétentionnel et à des troubles sensitifs. En cas d'atteinte cervicale haute, le pronostic vital peut être rapidement mis en jeu en raison de troubles respiratoires. Les troubles sensitifs sont dissociés avec, dans le territoire sous-lésionnel, une anesthésie à la douleur et à la température, les autres modalités sensitives restant normales. Néanmoins, un infarctus dans le territoire spinal antérieur peut entraîner un discret trouble du sens de position et de la sensibilité vibratoire, car l'artère spinale antérieure vascularise la partie profonde des cordons postérieurs. Les infarctus du territoire de l'artère d'Adamkiewicz intéressent le plus souvent la moelle lombosacrée sur toute sa hauteur (figure 15.9). Cependant, la moelle sacrée peut être épargnée lorsqu'il

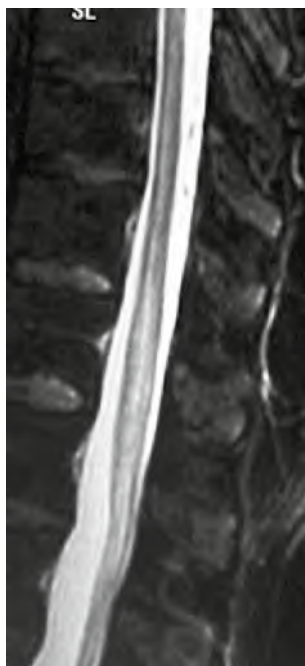


Figure 15.9. IRM pondérée en T2, coupe sagittale. Infarctus de la moelle dorso-lombaire dans le territoire de l'artère d'Adamkiewicz.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

existe une artère radiculo-médullaire supplémentaire (artère du cône) au-dessous de l'artère d'Adamkiewicz. Inversement, il est possible d'observer des infarctus isolés du cône terminal pouvant résulter d'une occlusion d'une artère du cône ou d'une hypoperfusion dans le territoire le plus distal de l'artère d'Adamkiewicz lorsqu'elle vascularise toute la moelle dorso-lombaire. Un infarctus du territoire spinal antérieur peut être partiel : unilatéral, donnant un syndrome de Brown-Séquard, ou limité à la substance grise de la corne antérieure donnant des troubles moteurs de type périphérique sans troubles sensitifs. Un infarctus de ce type de niveau cervical donne une diplégie brachiale flasque (syndrome de l'homme dans le tonneau). Le pronostic des infarctus du territoire de l'artère spinale antérieure dépend dans une large mesure de la gravité du syndrome neurologique initial qui est le reflet de l'étendue des lésions. La mortalité est de l'ordre de 20 % pendant l'hospitalisation. Des séquelles motrices et sphinctériennes sont fréquentes mais, en dépit de la gravité initiale, des améliorations substantielles peuvent être obtenues à long terme. La persistance de l'anesthésie thermoalgique sous-lésionnelle est la règle. L'apparition de douleurs neuropathiques est fréquente, pouvant devenir la plainte principale des patients.

- *Infarctus du territoire de l'artère spinale postérieure.* Leur rareté relative est expliquée par le fait que les afférences radiculo-médullaires parvenant à ce système sont nombreuses et distribuées assez régulièrement. Ils peuvent être uni- ou

bilatéraux. L'atteinte des cordons postérieurs se traduit par des paresthésies et des troubles sensitifs proprioceptifs responsables d'une ataxie dans le territoire sous-lésionnel. Les variations existant dans la ligne de partage entre les territoires artériels antérieur et postérieur rendent compte de la possibilité de signes traduisant l'atteinte associée du faisceau pyramidal, voire des voies spinothalamiques.

- *IRM médullaire.* Elle montre l'infarctus sous la forme d'un hypersignal en T2. Les coupes sagittales précisent le niveau et l'étendue en hauteur de la lésion. Les coupes axiales permettent de reconnaître le territoire artériel concerné : territoire spinal antérieur donnant lieu à un hypersignal T2 central de la moelle avec parfois l'aspect des « yeux de hiboux » traduisant l'atteinte prédominante de la substance grise. Lorsque l'atteinte est limitée aux cornes antérieures, l'aspect est celui des « yeux de serpents » ; territoire spinal postérieur dans lequel l'hypersignal intéresse les cordons postérieurs et la partie adjacente des cordons latéraux. Les artères segmentaires destinées aux racines et à la moelle assurent aussi la vascularisation des vertèbres, d'où l'association possible d'un infarctus médullaire et d'un infarctus vertébral.

- *Liquide céphalorachidien.* En dehors des rares cas où l'infarctus médullaire complique une maladie inflammatoire ou infectieuse, le LCR est normal ou ne montre qu'une élévation modérée de la protéinorachie et parfois une discrète hypercytose.

Les examens radiologiques non invasifs permettent une exploration de la plupart des axes artériels contribuant à la vascularisation de la moelle, dispensant de la réalisation d'une angiographie conventionnelle. L'angiographie médullaire sélective n'est indiquée que dans les cas où il existe des raisons de suspecter une malformation vasculaire de la moelle.

Causes

Les causes chirurgicales occupent une place importante avec au premier plan la chirurgie aortique. Le risque existe dans la chirurgie des anévrismes aortiques, des dissections aortiques, de la coarctation de l'aorte. Deux facteurs interviennent : l'hypoperfusion liée au clampage de l'aorte et le sacrifice d'artères segmentaires importantes pour la vascularisation de la moelle. Le traitement endovasculaire des anévrismes aortiques par la mise en place d'une endogreffe laisse persister le risque de complication médullaire ischémique, en particulier lorsque l'exclusion d'un long segment thoracique est nécessaire. Des infarctus médullaires peuvent aussi survenir après des interventions comportant le sacrifice d'artères intercostales ou lombaires contribuant à la vascularisation de la moelle : pneumonectomie, sympathectomie, œsophagectomie et certaines interventions orthopédiques extensives portant sur le rachis.

Les autres causes iatrogènes comprennent les angiographies diagnostiques et thérapeutiques, les cas survenus après embolisation d'une artère bronchique ou d'une artère rénale d'où peut naître une artère contribuant à la vascularisation de la moelle. Il existe aussi un risque non négligeable d'infarctus médullaire après injection épidurale transforaminale de corticoïdes au niveau cervical ou lombaire pour le traitement d'une douleur radiculaire. Exceptionnellement, un infarctus médullaire peut être observé au décours d'une rachianesthésie ou d'une anesthésie péridurale.

L'*athérome aortique* représente la cause la plus fréquente des infarctus spontanés de la moelle dorso-lombaire. Les lésions athéromateuses responsables ne siègent pas sur le réseau artériel péri-médullaire mais sur l'aorte ou sur les troncs artériels qui en naissent et qui sont à l'origine des artères radiculo-médullaires. L'examen de l'aorte peut être effectué par une imagerie non invasive (échographie, scanner ou IRM), complétée éventuellement par une échographie transœsophagienne. L'imagerie peut objectiver des plaques d'athérome, un *anévrisme aortique*, une thrombose occlusive.

À côté d'un mécanisme occlusif, l'athérome peut provoquer des infarctus médullaires par l'intermédiaire d'embolies d'origine artérielle. Dans ces cas, l'occlusion peut porter sur les artères péri- et intramédullaires. Il en est ainsi en particulier pour les *embolies de cholestérol*. Ce diagnostic peut être évoqué quand il existe d'importantes lésions d'athérome aortique et lorsque la biopsie musculaire montre des cristaux de cholestérol dans la lumière des petites artères. L'aspect est parfois celui d'une myélopathie progressive. Un traitement anticoagulant peut favoriser la survenue de ces embolies.

Les *dissections aortiques* se compliquent de paraplégie dans 2 à 5,4 % des cas. La paraplégie est parfois la manifestation révélatrice de la dissection qu'il est essentiel de ne pas méconnaître, en particulier dans les cas rares où la dissection survient en l'absence de douleur. Le mécanisme est une exclusion par l'hématome intrapariétal des artères segmentaires vascularisant la moelle ou une hypoperfusion en aval d'une dissection de l'aorte ascendante n'interférant pas avec les artères segmentaires. On peut rapprocher de ces cas les paraplégies survenant après une rupture traumatique de l'aorte.

L'*occlusion des artères vertébrales* est la cause habituelle des infarctus de la moelle cervicale. Il peut s'agir d'une thrombose ou d'une *dissection de l'artère vertébrale*, qui peut être uni- ou bilatérale. Dans le cas d'une dissection unilatérale, l'infarctus médullaire peut être localisé du côté de la dissection ou être bilatéral.

Les *cardiopathies emboligènes* sont des causes rares d'infarctus médullaire, ce qui pourrait être lié au fait que les artères donnant naissance aux artères radiculo-médullaires naissent pratiquement à angle droit des gros troncs artériels.

Les *embolies fibro-cartilagineuses* sont dues à la migration de matériel discal dans les vaisseaux péri-médullaires. Elles sont observées à tout âge, y compris chez l'enfant, et sont plus fréquentes chez la femme. Un facteur traumatique est souvent trouvé, mais il peut être minime. L'infarctus siège le plus souvent au niveau de la moelle cervicale, mais il peut aussi être localisé dans la moelle dorso-lombaire.

Les *myélopathies des surfeurs* sont des myélopathies ischémiques survenant dans le territoire de l'artère d'Adamkiewicz. Décrites à Hawaï, elles sont observées chez des néophytes et sont expliquées par une compression artérielle lors d'une hyperextension lombaire prolongée en procubitus.

Des *vascularites*, portant sur des artères de moyen ou de petit calibre, peuvent être responsables d'accidents ischémiques médullaires : méningovascularites syphilitiques, tuberculeuses, fongiques, bilharziennes ; panartérite noueuse ; angéite zostérienne.

Ischémie médullaire chronique

Sémiologie

Une ischémie médullaire chronique peut se traduire par une claudication intermittente ou un tableau de myéloradiculopathie progressive.

- *La claudication médullaire intermittente* apparaît lors de l'exercice physique et disparaît à son arrêt. Elle est observée dans des affections très diverses qui interfèrent avec la vascularisation de la moelle, comme les malformations artérioveineuses ou les compressions médullaires. Elle survient lorsque la perfusion médullaire, limite à l'état basal, devient insuffisante au cours de l'exercice en raison d'un hémio-détournement ou de l'augmentation des besoins métaboliques de la moelle.
- *La myéloradiculopathie progressive* se traduit par des douleurs de type radiculaire et des troubles de la marche. En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers une aggravation, qui peut être tout à fait insidieuse ou émaillée d'à-coups, avec pour terme évolutif une paraplégie spasmodique ou flasque, associée à des troubles sensitifs et sphinctériens. À ce stade, les lésions médullaires sont souvent irréversibles.

Causes

- *Coarctation de l'aorte.* L'ischémie médullaire peut résulter d'une diminution de la pression de perfusion en aval de la sténose ou d'un hémio-détournement lié au fait que les artères spinales participent à la revascularisation de l'aorte en aval de la sténose.
- *Les malformations artérioveineuses médullaires.* Il s'agit le plus souvent de fistules artérioveineuses extramédullaires à drainage veineux médullaire (fistules dures). Les fistules dures sont définies par une communication anormale entre une artère et une veine au niveau de la dure-mère entourant une racine. Elles représentent 80 % des malformations vasculaires de la moelle. Leur localisation est dorsale dans 75 % des cas. Elles sont le plus souvent spontanées, parfois post-traumatiques. Il s'agit dans 80 % des cas d'un homme de plus de 50 ans.

Les mécanismes responsables de l'ischémie médullaire peuvent être un hémio-détournement ou une hyperpression veineuse. L'hyperpression veineuse, dont la survenue peut être favorisée par la thrombose de la veine de drainage « artérialisée », est responsable d'un œdème visible en T2 sur l'IRM sous la forme d'un hypersignal centromédullaire parfois étendu. L'IRM permet de déceler des vaisseaux anormaux dilatés, mais l'angiographie médullaire sélective reste l'examen indispensable pour le choix du traitement (embolisation ou chirurgie) qui donne souvent d'excellents résultats lorsqu'elle est réalisée avant la constitution de lésions irréversibles.

Infarctus veineux

Les infarctus veineux de la moelle sont rares. Ils ont souvent un caractère hémorragique et une évolution aiguë. Cependant, l'évolution peut être plus progressive

évoquant une compression médullaire ou une myélite : syndrome de Foix-Alajouanine (myélite ascendante nécrosante subaiguë).

Leurs causes sont diverses : intrarachidiennes (compression médullaire, malformation artério-veineuse médullaire) ou extrarachidiennes comme dans les cas d'infarctus veineux observés après sclérose de varices œsophagiennes, liés à une thrombose rétrograde vers le système azygos.

Accidents de décompression

Les complications médullaires de la plongée sont beaucoup plus fréquentes que les complications cérébrales (75 % des cas). Le mécanisme en cause est la formation de bulles à partir de gaz dissous dans les veines médullaires, notamment dans les veines épidurales. Le pronostic est fonction de la précocité de la recompression en caisson hyperbare.

Hématomes intrarachidiens

L'hématome épidural spinal, ainsi que l'hématome sous-dural spinal, beaucoup moins fréquent, se manifestent par des douleurs rachidiennes intenses à irradiation radiculaire suivies d'un syndrome de compression de la moelle ou de la queue de cheval. Ces lésions, dont le traitement chirurgical est urgent, peuvent survenir après un traumatisme souvent peu important, après une ponction lombaire ou spontanément, notamment chez des patients ayant des troubles de l'hémostase ou traités par les anticoagulants.

L'hématomyélie, définie par le développement d'une collection hématique au sein de la moelle, peut se révéler par un syndrome de section transverse de la moelle ou par un tableau moins sévère de lésion centro-médullaire. L'hématomyélie est le plus souvent d'origine traumatique, exceptionnellement spontanée. Dans ce dernier cas, elle impose la recherche d'une malformation vasculaire de la moelle.

Myélites transverses

On désigne sous ce terme des lésions inflammatoires de la moelle, plus ou moins étendues horizontalement et verticalement, d'évolution aiguë ou subaiguë. L'imagerie et l'étude du LCR permettent de les distinguer des atteintes de la moelle résultant d'une compression ou d'une pathologie vasculaire.

Les causes de ces myélites sont étudiées dans le chapitre consacré aux maladies inflammatoires du système nerveux central (voir [chapitre 16](#)). Elles comprennent notamment :

- la *sclérose en plaques* dans laquelle l'atteinte inflammatoire de la moelle peut être la manifestation initiale. En IRM, la lésion est habituellement peu étendue en hauteur (≤ 3 segments), localisée dans la partie latérale ou postérieure de la moelle, de niveau cervical dans la majorité des cas ;
- la *neuromyérite optique aiguë de Devic* (NMO) qui est responsable d'une myélite aiguë transverse souvent sévère ;

- les *myélites aiguës para-infectieuses*, dont il faut rapprocher les myélites post-vaccinales, sont l'expression médullaire de l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). En IRM, l'atteinte médullaire, souvent étendue en hauteur, peut être focale ou multifocale ;
- les *myélites liées à une agression virale directe*, telles que les myélites liées à *herpes simplex virus*, virus varicelle-zona, CMV (cytomégalovirus), HIV qui sont une indication à l'institution précoce d'un traitement antiviral spécifique. Le tableau est parfois celui d'une myélite nécrosante ascendante. La mise en évidence dans le LCR de l'ADN viral traduit la présence de l'agent responsable au sein du système nerveux central. D'autres maladies infectieuses peuvent être en cause : syphilis, tuberculose, neuroborréliose de Lyme, *Mycoplasma pneumoniae* ;
- le *neurolupus* : une myélite est observée dans 1 à 2 % des cas de lupus érythémateux disséminé (LED). Dans environ 40 % des cas, elle est la manifestation initiale. Il s'agit neuf fois sur dix de femmes. L'âge moyen est de 30 ans. La myélite est associée à une névrite optique dans près de la moitié des cas. En IRM, la lésion médullaire est le plus souvent dorsale moyenne. Elle est souvent étendue et centromédullaire. Le LCR peut être normal ou montrer une pléiocytose et/ou une élévation de la protéinorachie ; la présence de bandes oligoclonales est possible mais rare. La nature des lésions médullaires est discutée. Un mécanisme ischémique est probable, lié à des lésions de vascularite. Un traitement par des bolus de méthylprednisone IV puis de cyclophosphamide IV semble être plus efficace que la méthylprednisone IV seule ;
- le *syndrome de Sjögren* : les myélites du syndrome de Sjögren, parfois révélatrices, peuvent avoir une évolution aiguë ou chronique, voire rémittente-récidivante simulant la SEP (voir [chapitre 16](#)) ;
- la *maladie de Behçet* : une méningo-encéphalite est la complication neurologique la plus fréquente de la maladie de Behçet. Cependant, des atteintes médullaires, parfois isolées et révélatrices, sont possibles ;
- les *myélites paranéoplasiques* : une myélite peut être observée dans le contexte d'un syndrome neurologique paranéoplasique multifocal. Les myélites paranéoplasiques isolées sont rares. Comme les autres syndromes paranéoplasiques, elles peuvent précéder le diagnostic du cancer. En IRM, elles se traduisent par un hypersignal T2 étendu en hauteur, symétrique, dans la substance grise ou la substance blanche. Le LCR est souvent inflammatoire. Un anticorps onconeural est habituellement présent, orientant la recherche du cancer en cause.

Dégénérescence combinée de la moelle

Carence en vitamine B12

La dégénérescence combinée de la moelle est l'aspect neurologique le plus fréquent de la carence en vitamine B12. Les lésions ont leur maximum d'intensité dans les régions dorsale supérieure et cervicale inférieure. L'atteinte des cordons postérieurs est constante, parfois presque exclusive mais, habituellement, il s'agit

d'une atteinte combinée des cordons postérieurs et latéraux. La lésion histologique est un gonflement de la gaine de myéline entourant un espace clair où il est difficile de reconnaître l'axone. La multiplication de cette lésion élémentaire de type vacuolaire rend compte de l'aspect spongieux des lésions médullaires.

Les signes neurologiques, d'installation insidieuse ou subaiguë, sont dominés par un syndrome cordonal postérieur auquel s'associe un syndrome pyramidal. Les paresthésies sont au premier plan, avec parfois un signe de Lhermitte. Les troubles objectifs de la sensibilité touchent de façon prédominante la sensibilité vibratoire et le sens de position. Un élément ataxique est habituel, aggravé par l'occlusion des yeux. Le syndrome pyramidal se manifeste par un déficit moteur des membres inférieurs, un signe de Babinski et la libération des réflexes de défense. En revanche, une participation des fibres périphériques au processus pathologique rend compte de la fréquence d'une abolition des réflexes achilléens, parfois des réflexes rotuliens, et l'atteinte des afférences des réflexes monosynaptiques limite la composante spastique du syndrome pyramidal.

Il existe des variantes cliniques : forme pseudo-tabétique ataxique se distinguant par l'absence de tout élément pyramidal ; forme pyramidale pure rare ; forme périphérique, réalisant un tableau de polyneuropathie à prédominance sensitive ; présence de troubles visuels pouvant être liés à une neuropathie optique ou à des hémorragies rétinienues en relation avec une anémie sévère ; présence de troubles cognitifs, parfois de troubles psychotiques d'allure paranoïde. La possibilité d'un syndrome extrapyramidal associé à des lésions pallidales a été notée.

L'association d'une anémie macrocytaire et d'une mégalo blastose suggère l'existence d'une carence en vitamine B12. Cependant, le syndrome hématologique, semblable à celui de la carence en acide folique, n'est pas spécifique et peut faire défaut chez des sujets ayant reçu un traitement par la vitamine B12, suffisant pour décapiter les signes hématologiques, mais insuffisant pour prévenir les complications neurologiques.

Le dosage de la vitamine B12 sérique pratiqué avant tout traitement est le moyen le plus sûr d'affirmer la carence. L'augmentation de l'élimination urinaire de l'acide méthylmalonique en constitue un témoignage indirect. L'étude de l'absorption intestinale de la vitamine B12 marquée, seule, puis associée au facteur intrinsèque, permet de déterminer s'il existe un défaut d'absorption, et si ce défaut est en rapport ou non avec l'absence de facteur intrinsèque.

Les carences d'apport sont rares, pouvant cependant survenir chez des sujets soumis de façon prolongée à un régime végétarien. La carence résulte presque toujours d'une absorption défectueuse : maladie de Biermer le plus souvent, mais aussi gastrectomie, lésions de l'intestin grêle, stéatorrhées, infestation bothriocéphalique.

L'exposition au protoxyde d'azote est une cause de neuropathies et de myéloneuropathies impliquant un trouble du métabolisme de la vitamine B12. Le syndrome neurologique peut apparaître au décours d'une intervention ayant comporté une anesthésie au protoxyde d'azote (*anesthesia paresthetica*) qui ne fait généralement que décompenser une carence préexistante infraclinique en vitamine B12. La myéloneuropathie peut aussi survenir après un usage répété du protoxyde d'azote

dans un but « récréatif ». Le protoxyde d'azote est un agent oxydant qui inactive la méthylcobalamine, cofacteur de la méthionine synthase, avec pour conséquence un déficit de la production de méthionine à partir de l'homocystéine (voir [figure 26.1](#)). D'une façon générale, le déficit de cette réaction est le mécanisme biochimique probable des complications neurologiques de la carence en vitamine B12. La méthionine est en effet métabolisée en S-adenosylméthionine nécessaire à la méthylation des phospholipides de la gaine de myéline.

Dans tous les cas, le traitement repose sur l'administration de vitamine B12, par voie parentérale lorsqu'il s'agit d'un trouble de l'absorption. On s'accorde généralement, lorsque des signes neurologiques sont présents, à utiliser des doses bien supérieures à celles qui sont nécessaires pour corriger les troubles hématologiques. Lorsque la carence en vitamine B12 est causée par une anomalie persistante, le traitement d'entretien doit être poursuivi indéfiniment. Son arrêt conduit inéluctablement à une rechute, après épuisement des réserves vitaminiques, ce qui demande parfois plusieurs années. De telles rechutes peuvent avoir une expression neurologique prédominante et donner lieu à la constitution de lésions médullaires irréversibles.

Carence en cuivre

Elle peut être responsable d'une dégénérescence subaiguë combinée de la moelle semblable à celle provoquée par la carence en vitamine B12. Une neuropathie optique peut être associée. Les anomalies biologiques associées à l'hypocuprémie sont un taux bas de la céruloplasmine, secondaire à la carence en cuivre, une pancytopenie et parfois un taux élevé du zinc dans le sérum. Les causes sont les syndromes de malabsorption, une alimentation parentérale prolongée, les médicaments chélateurs du cuivre. La chirurgie gastroduodénale et notamment la chirurgie bariatrique peuvent aussi être responsables de carence en cuivre. Un apport excessif de zinc, qui entre en compétition avec l'absorption du cuivre, peut être en cause, qu'il soit administré volontairement pour le traitement d'une dégénérescence hépatolenticulaire ou involontairement avec certaines pâtes dentaires. Une supplémentation en cuivre permet d'enrayer la détérioration neurologique et parfois d'obtenir une amélioration.

Myélopathies postradiques

Une radiothérapie entreprise pour le traitement d'une affection maligne (maladie de Hodgkin, cancer cervicothoracique) comporte un risque de lésions médullaires. Le tableau peut être celui d'une myélopathie fruste, souvent réduite à un signe de Lhermitte, régressive en quelques mois : la période de latence dans cette forme est généralement assez courte, de l'ordre de 2 à 3 mois. Mais il existe aussi des formes durables, graves, dans lesquelles la phase de latence est habituellement plus longue, atteignant en moyenne 1 à 2 ans. Le tableau est celui d'un syndrome médullaire s'aggravant progressivement. Il est habituel que les troubles débutent aux membres inférieurs par des dysesthésies avec ensuite une évolution

ascendante pour atteindre finalement un niveau qui dépend de la zone irradiée. L'atteinte médullaire est souvent asymétrique, ébauchant plus ou moins nettement un syndrome de Brown-Séquard. L'IRM montre un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2, parfois un gonflement médullaire avant la constitution d'un aspect atrophique. En regard de la zone irradiée, les vertèbres ont un aspect anormalement hyperintense en T1.

Il arrive que l'évolution se stabilise sous l'influence d'un traitement corticoïde et/ou anticoagulant, mais bien souvent elle se poursuit inexorablement vers un syndrome de section médullaire plus ou moins complète. Les lésions associent des foyers de nécrose de la substance blanche et des altérations des artères intramédullaires.

Bibliographie

- Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011 ; 364(11) : 993–1004.
- Alektoroff K, Kettner M, Papanagiotou P. Spinale Ischämie [Spinal cord ischemia]. *Radiologe* 2021 ; 61(3) : 263–6.
- Arabmotlagh M, Sellei RM, Vinas-Rios JM, Rauschmann M. Klassifikation und Diagnostik der lumbalen Spinalkanalstenose [Classification and diagnosis of lumbar spinal stenosis]. *Orthopade* 2019 ; 48(10) : 816–23.
- Awad H, Ramadan ME, El Sayed HF, et al. Spinal cord injury after thoracic endovascular aortic aneurysm repair. *Can J Anaesth* 2017 ; 64(12) : 1218–35.
- Chang CWJ, Donovan DJ, Liem LK, et al. Surfers' myelopathy : a case series of 19 novice surfers with nontraumatic myelopathy. *Neurology* 2012 ; 79(22) : 2171–6.
- DiGiorgio AM, Virk MS, Mummaneni PV. Spinal meningiomas. *Handb Clin Neurol* 2020 ; 170 : 251–6.
- Evans EB, Evans MR. Nangs, balloons and crackers : Recreational nitrous oxide neurotoxicity. *Aust J Gen Pract* 2021 ; 50(11) : 834–8.
- Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, et al. Paraneoplastic isolated myelopathy : clinical course and neuroimaging clues. *Neurology* 2011 ; 76(24) : 2089–95.
- Flint G. Syringomyelia : diagnosis and management. *Pract Neurol* 2021 ; 21(5) : 403–11.
- Hardy TA. Spinal Cord Anatomy and Localization. *Continuum (Minneapolis)* 2021 ; 27(1) : 12–29.
- Iskandar BJ, Finnell RH. Spina Bifida. *N Engl J Med* 2022 ; 387(5) : 444–50.
- Kara B, Seher N, Ucaryilmaz H, et al. Delayed Radiation Myelopathy in a Child With Hodgkin Lymphoma and ARTEMIS Mutation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021 ; 43(3) : e404–7.
- King D, Siau K, Senthil L, et al. Copper Deficiency Myelopathy After Upper Gastrointestinal Surgery. *Nutr Clin Pract* 2018 ; 33(4) : 515–9.
- Kobets AJ, Oliver J, Cohen A, et al. Split cord malformation and tethered cord syndrome : case series with long-term follow-up and literature review. *Childs Nerv Syst* 2021 ; 37(4) : 1301–6.
- Lenck S, Nicholson P, Tymianski R, et al. Spinal and Paraspinal Arteriovenous Lesions. *Stroke* 2019 ; 50(8) : 2259–69.
- Leys D, Pruvo JP. Spinal infarcts. *Rev Neurol (Paris)* 2021 ; 177(5) : 459–68.
- McCluggage SG, Oakes WJ. The Chiari I malformation. *J Neurosurg Pediatr* 2019 ; 24(3) : 217–26.
- McCormick JR, Sama AJ, Schiller NC, et al. Cervical Spondylotic Myelopathy : A Guide to Diagnosis and Management. *J Am Board Fam Med* 2020 ; 33(2) : 303–13.

- McEntire CR, Dowd RS, Orru E, et al. Acute Myelopathy : Vascular and Infectious Diseases. *Neurol Clin* 2021 ; 39(2) : 489–512.
- Meller C, Covini D, Aiello H, et al. Update on prenatal diagnosis and fetal surgery for myelomeningocele. *Arch Argent Pediatr* 2021 ; 119(3) : e215–28.
- Patnaik S, Turner J, Inaparthi P, Kieffer WK. Metastatic spinal cord compression. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020 ; 81(4) : 1–10.
- PCHAN Study GroupLan SY, Kuo CY, et al. Recreational nitrous oxide abuse related subacute combined degeneration of the spinal cord in adolescents — A case series and literature review. *Brain Dev* 2019 ; 41(5) : 428–35.
- Pinter NK, McVige J, Mechtler L. Basilar Invagination, Basilar Impression, and Platybasia : Clinical and Imaging Aspects. *Curr Pain Headache Rep* 2016 ; 20(8) : 49.
- Ronald AA, Yao B, Winkelman RD, et al. Spinal Dural Arteriovenous Fistula: Diagnosis, Outcomes, and Prognostic Factors. *World Neurosurg* 2020 ; 144 : e306–15.
- Udelhoven A, Kettner M, Reith W. Spinale arteriovenöse Malformationen [Spinal arteriovenous malformations]. *Radiologie (Heidelb)* 2022 ; 62(8) : 666–70.
- Walker PB, Sark C, Brennan G, et al. Spinal Epidural Lipomatosis : A Comprehensive Review. *Orthop Rev (Pavia)* 2021 ; 13(2) : 25571.

16 Maladies inflammatoires primitives du système nerveux central

Une composante inflammatoire est fréquente dans les maladies du système nerveux central (SNC), même dans les maladies neurodégénératives où elle a une signification réactionnelle. Dans ce chapitre sont envisagées les maladies dans lesquelles le processus inflammatoire est au premier plan, survenant le plus souvent de façon primitive, parfois dans le contexte d'une maladie systémique.

Sclérose en plaques

Neuropathologie

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie limitée au système nerveux central caractérisée par la survenue de plages de démyélinisation disséminées dans le temps et dans l'espace. Elle associe une composante inflammatoire et une composante neurodégénérative. La part respective de ces deux composantes rend compte des particularités évolutives, associant de façon variable des poussées plus ou moins résolutes et une aggravation progressive du handicap. Les relations entre les deux composantes sont discutées. Il est généralement admis que le processus inflammatoire est le fait primitif.

Les lésions associent démyélinisation et dégénérescence axonale.

Démyélinisation

Les lésions les plus apparentes sont des plages de démyélinisation disséminées (plaques) qui siègent dans la substance blanche des hémisphères cérébraux, du tronc cérébral, du cervelet et de la moelle avec une prédilection pour les régions périventriculaires. Il existe aussi de la démyélinisation dans le cortex et la région sous-corticale. Le nerf optique, dont la myéline a les caractères de celle du système nerveux central, est souvent atteint. La leptoméninge peut être le siège de formations *follicle-like*.

Disséminées dans l'espace, les lésions sont aussi disséminées dans le temps, comme le montre la présence de plaques d'âge différent. À la phase aiguë, la plaque, parfois centrée par une veinule, est le siège d'une activité inflammatoire. La dégradation de la myéline a pour corollaire une prolifération de la microglie, qui prend en charge les débris myéliniques. L'évolution peut se faire vers une *remyélinisation* partielle se traduisant par les *shadow-plaques*, qui prennent faiblement la coloration de la myéline et au niveau desquelles les internœuds sont plus courts et la gaine de myéline est moins épaisse. Les plaques plus anciennes sont

caractérisées par le développement d'une gliose astrocytaire et l'extinction de l'inflammation, qui peut cependant être encore visible en périphérie de la lésion, témoignant d'une activité persistante. La répétition des examens IRM (imagerie par résonance magnétique) chez un même patient permet d'observer le processus *in vivo*. Le rehaussement par le gadolinium, qui caractérise les lésions nouvelles, est le principal indice d'évolutivité. Cette prise de contraste est transitoire et n'est pas suivie nécessairement d'une image de démyélinisation permanente.

La démyélinisation résulte d'un processus inflammatoire à médiation immunologique avec deux composantes :

- mobilisation du système immunitaire adaptatif : activation de lymphocytes T et B dirigés contre des autoantigènes myéliniques du SNC (système nerveux central) (imparfaitement identifiés). Il existe deux hypothèses concernant l'événement initial :
 - hypothèse intrinsèque : l'événement initial, dont la cause est indéterminée, survient dans le système nerveux central, libère des antigènes qui gagnent le secteur périphérique où ils activent les lymphocytes,
 - hypothèse extrinsèque : l'événement initial activant les lymphocytes survient dans le secteur périphérique, à l'occasion par exemple d'un épisode infectieux (virus Epstein-Barr ou autre...),
 - dans les deux cas les lymphocytes activés provoquent une rupture des barrières sang-cerveau et sang-LCR (liquide céphalorachidien) qui permet leur entrée dans le système nerveux central où ils attaquent la myéline ;
- activation du système immunitaire inné dont les éléments (macrophages et microglie) sont présents au sein du système nerveux central ; l'activation de ce système entraîne la production de molécules cytotoxiques.

Neurodégénérescence axonale

Les lésions dégénératives axonales sont présentes au sein des plages de démyélinisation, mais aussi à distance au niveau de la substance blanche apparemment normale ; ces lésions dégénératives sont responsables d'une évolution qui devient progressive, source de déficits permanents et d'une atrophie cérébrale et médullaire. Son mécanisme reste discuté avec en particulier deux questions :

- Peut-elle survenir indépendamment de l'atteinte myélinique ?
- À la différence de la démyélinisation, peut-elle survenir indépendamment du processus inflammatoire ?

Causes

Il est généralement admis que la maladie résulte de la conjonction d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux.

Prédisposition génétique

Le risque de développer une SEP est accru pour les proches parents d'un sujet atteint de la maladie : il est de vingt à quarante fois plus élevé chez un apparenté au premier degré que dans la population générale. Cependant, ces formes familiales ne sont pas la conséquence d'une transmission de la maladie sur le

mode mendélien. Elles reflètent l'existence d'une susceptibilité génétique liée à des polymorphismes relativement communs dans la population générale. Ces gènes de susceptibilité sont très nombreux et chacun n'a qu'un rôle modeste. La liaison la plus forte est avec des allèles du complexe HLA de classe II. Les porteurs de l'allèle HLA-DR15 ont un risque multiplié par 3.

Facteurs environnementaux

La SEP est rare dans les régions tropicales et subtropicales, elle est fréquente dans les régions tempérées, où son incidence varie en fonction de la latitude. Ainsi, en Europe, la SEP a une prévalence de 12 pour 100 000 dans les régions méditerranéennes, de 45 pour 100 000 en Europe centrale et dans les pays scandinaves. Un déficit en vitamine D, lié lui-même à un défaut d'exposition solaire, est l'une des hypothèses avancées pour rendre compte de l'inégale répartition géographique. En fait on ne peut exclure un facteur génétique (maladie plus rare chez les Noirs et les Asiatiques que chez les blancs).

Étude clinique

La prévalence de la maladie est 50 à 300 pour 100 000. Elle est plus fréquente chez la femme que chez l'homme dans un rapport de trois pour deux et ce rapport semble en voie d'augmentation. Elle débute le plus souvent chez l'adulte jeune : dans environ 70 % des cas entre 20 et 40 ans, plus tôt dans 10 % des cas, plus tard dans 20 % des cas, rarement avant 15 ans ou après 50 ans (figure 16.1).

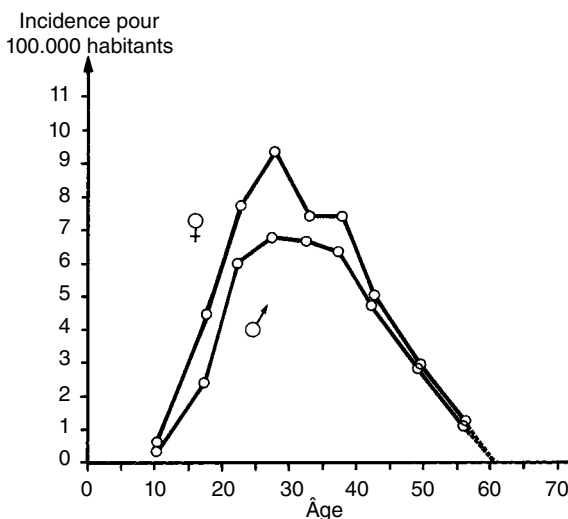


Figure 16.1. Âge de début de la sclérose en plaques dans une population de 100 000 habitants. Source : D'après Vinken et Bruyn, 1970.

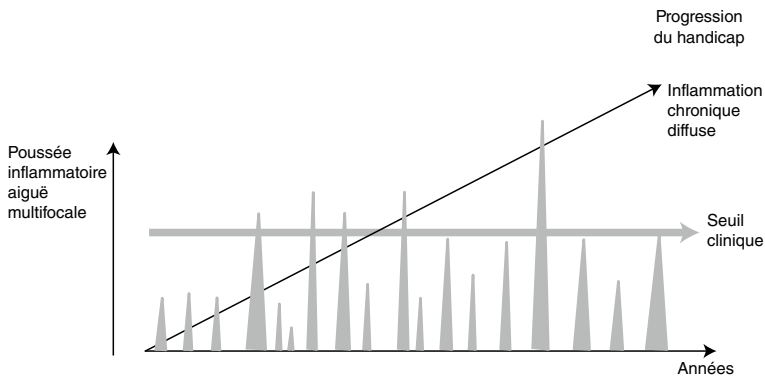


Figure 16.2. Part respective des poussées et de l'aggravation progressive dans l'évolution de la sclérose en plaques.

Source : D'après C. Confavreux, 2006.

Il existe plusieurs profils évolutifs : dans 85 % des cas, la maladie se présente sous la forme d'une affection rémittente-récurrente évoluant secondairement à plus ou moins long terme vers une phase d'aggravation progressive (forme progressive secondaire). Ce schéma comporte des variantes avec des formes ne devenant pas progressive, ou ne le devenant que très tardivement (formes bénignes), et à l'opposé des formes progressives d'emblée (figure 16.2).

Forme rémittente-récurrente

Cette forme est liée à des poussées inflammatoires survenant de façon aléatoire dans le temps et dans l'espace. Lors d'une poussée, la symptomatologie se constitue de façon rapidement progressive en quelques jours. La poussée est suivie d'une phase de résolution marquée par la régression plus ou moins rapide et plus ou moins complète des symptômes. Les poussées inflammatoires n'ont pas toujours de traduction clinique comme le montre la surveillance en IRM de ces malades.

Première poussée

La première poussée revêt des aspects très divers. Le ou les symptômes initiaux peuvent traduire d'emblée le caractère multifocal de la maladie ou être compatibles avec une lésion unifocale se traduisant par un *syndrome clinique isolé*.

Parmi les manifestations inaugurales les plus fréquentes, il faut citer les troubles sensitifs indiquant habituellement une atteinte du système lemniscal, la baisse rapide de l'acuité visuelle d'un œil, les troubles moteurs de type déficitaire ou ataxique, les symptômes traduisant une atteinte du tronc cérébral (diplopie, vertiges, déséquilibre), les troubles génito-sphinctériens (tableau 16.1).

- **Troubles sensitifs.** L'atteinte de la voie lemniscale (cordons postérieurs, lemnisque médian) se traduit par une sensation d'engourdissement, des paresthésies à type de picotement, de fourmillement, de striction, de peau cartonnée. Le signe de Lhermitte, sensation de décharge électrique parcourant le rachis et

Tableau 16.1. Fréquence des manifestations cliniques au cours de la SEP.

	Manifestations initiales	Manifestations présentes à un moment quelconque chez au moins 50 % des patients
Fatigabilité	20 %	80 %
Déficit sensitif (cordonal postérieur)	30-50 %	90 %
Névrite optique	16 %	65 %
Troubles de la marche	18 %	50-80 %
Déficit moteur des membres inférieurs	10 %	90 %
Spasticité	10 %	90 %
Ophthalmoplégie internucléaire	17 %	
Nystagmus	20 %	85 %
Vertiges	4-14 %	5-50 %
Ataxie des membres		50 %
Dysarthrie		50 %
Atrophie optique		77 %
Troubles vésicaux	3-10 %	80 %
Troubles génitaux		50-75 %
Troubles cognitifs		70 %

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

les membres en réponse à une flexion de la nuque, est évocateur d'une atteinte de la moelle cervicale. Des douleurs, des paresthésies thermiques traduisent des lésions des voies spinothalamiques. Lorsqu'une plaque intéresse la zone d'entrée d'une racine, des douleurs et des troubles sensitifs ayant une topographie radiculaire peuvent être observés. La discrétion des signes sensitifs objectifs contraste avec cette riche séméiologie fonctionnelle. Il faut un examen clinique minutieux pour mettre en évidence le dysfonctionnement lemniscal par une diminution de la sensibilité vibratoire, du sens de position, une perte de la discrimination de deux stimulations rapprochées. Néanmoins, il arrive qu'une atteinte sensitive plus sévère donne lieu à des troubles majeurs : la marche peut être franchement ataxique, le membre supérieur échapper au contrôle sous la forme d'une main instable ataxique et astéréognosique. De même, une hypoesthésie thermoalgique peut manifester l'atteinte des voies spinothalamiques, s'intégrant ou non dans un syndrome de Brown-Séquard.

- **Troubles moteurs.** L'atteinte de la voie pyramidale est responsable d'un déficit moteur dont la distribution est parfois hémiparétique, plus souvent paraparétique. Le déficit moteur est associé à un syndrome pyramidal réflexe : signe de Babinski uni- ou bilatéral, abolition des réflexes cutanés abdominaux, hyperréflexivité

tendineuse. L'association à une paraparésie de troubles sensitifs ayant un niveau supérieur et de troubles sphinctériens indique une localisation initiale médullaire. Les troubles sphinctériens peuvent être au premier plan lorsque l'atteinte porte sur la moelle sacrée. Exceptionnellement, la présentation initiale est une paraplégie flasque en relation avec des lésions de myélite aiguë transverse. L'atteinte du cervelet ou des voies cérébelleuses se traduit par des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements, pouvant réaliser un tremblement intentionnel, une dysarthrie avec une parole scandée. La fatigabilité peut être rapprochée des troubles moteurs. Ce trouble, pratiquement constant au cours de l'évolution, peut apparaître précocement.

- *Signes orientant vers une atteinte du tronc cérébral.* L'atteinte des voies vestibulaires se traduit par des vertiges, du déséquilibre et un nystagmus. L'atteinte des fibres du VIII cochléaire à leur entrée dans le tronc cérébral peut, de façon exceptionnelle, être responsable d'une surdité.

L'atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par de la diplopie. L'atteinte du VI est plus fréquente que celle du III. Cette dernière est souvent dissociée, la mydriase paralytique étant exceptionnelle. Plus fréquente et plus durable que les paralysies oculomotrices, l'ophtalmoplégie internucléaire se manifeste par une paralysie du droit interne dans les mouvements de latéralité et non dans les mouvements de convergence. Ce phénomène correspond à une lésion du faisceau longitudinal médian. Il est souvent associé à un nystagmus ne battant que sur l'œil en abduction. On peut aussi observer une limitation de la latéralité ou de la verticalité correspondant à une atteinte des voies supranucléaires, se traduisant dans les formes frustes par un nystagmus parétique.

Une démyélinisation de la racine sensitive du trijumeau à son entrée dans le tronc cérébral peut se traduire par une neuropathie trigéminal ou une névralgie du trijumeau.

La démyélinisation des fibres du nerf facial dans le tronc cérébral explique la possibilité d'observer des myokimies faciales, une paralysie faciale de type périphérique, plus rarement un hémispasme facial.

Il est possible aussi d'observer des troubles de la phonation, de la déglutition, des troubles respiratoires, parfois des troubles de la vigilance, voire un coma, notamment à l'occasion d'un épisode hyperthermique.

- *Névrite optique rétrobulbaire.* La névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte d'une démyélinisation au sein du nerf optique. Elle se manifeste par la baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours, de l'acuité visuelle d'un œil en relation avec un scotome central. Assez souvent, le sujet se plaint de douleurs orbitaires accentuées par la mobilisation du globe oculaire. L'évolution est habituellement favorable, l'acuité visuelle redevenant sensiblement normale en quelques semaines. En l'absence d'un épisode bruyant de NORB, l'examen du fond d'œil au cours de la SEP peut découvrir une décoloration papillaire témoignant d'une atteinte infraclinique du nerf optique. Une amaurose transitoire survenant à l'occasion d'un état fébrile, voire d'un bain chaud prolongé, démasque une atteinte infraclinique de ce type et n'a pas la signification d'une poussée. Souvent révélatrice, la NORB peut rester longtemps isolée. Cependant, dans un

groupe de névrites optiques en apparence primitives du sujet jeune, la fréquence de la SEP confirmée s'accroît régulièrement pour atteindre trois quarts des cas après 10 ou 15 ans. La démyélinisation du chiasma et des voies optiques rétino-chiasmatiques est plus rare, donnant lieu à des scotomes bilatéraux dont l'analyse peut permettre de localiser la lésion responsable. Toutefois, il faut souligner la rareté de l'hémianopsie latérale homonyme dans la SEP.

- *Dystonie paroxystique*. Des accès dystoniques peuvent être la manifestation révélatrice de la maladie. Ce sont des phénomènes brefs qui peuvent se produire en grand nombre pendant plusieurs jours. Il s'agit le plus souvent d'accès de contraction tonique d'un hémicorps électivement déclenchés par un effort volontaire (dystonie kinésigénique). Une dysarthrie paroxystique leur est parfois associée. L'EEG (électroencéphalogramme) est normal. Ces phénomènes sont liés à des lésions de démyélinisation de siège variable, notamment dans le tronc cérébral et la moelle. Ils sont remarquablement sensibles à l'action de la carbamazépine.

- *L'épilepsie*, sous des formes diverses, atteindrait près de 5 % des malades. Cette incidence, plus élevée que dans l'ensemble de la population, semble indiquer que certaines plaques juxtacorticales peuvent être épileptogènes.

Résolution de la poussée

La résolution plus ou moins rapide de cette première poussée est la règle. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette évolution : régression du processus inflammatoire, remyélinisation, récupération d'une capacité de conduction par les axones démyélinisés car après un épisode de démyélinisation, le rétablissement d'un certain degré de conduction est possible du fait de l'insertion dans la membrane du segment axonal démyélinisé d'un nombre anormalement élevé de canaux sodium voltage-dépendants. La précarité de la conduction au sein de ces axones pourrait rendre compte du contraste observé chez certains malades entre une riche symptomatologie fonctionnelle (fatigue, paresthésies...) et la discrétion des signes neurologiques permanents. De même, les manifestations transitoires (amaurose, parésie, voire troubles de la conscience) qui se constituent à la faveur d'une hyperthermie pourraient traduire la labilité de la conduction au sein des foyers de démyélinisation (phénomène d'Utoff).

Poussées ultérieures

Elles sont caractérisées par l'apparition en quelques heures ou quelques jours de symptômes nouveaux ou par l'aggravation rapide et durant au moins 24 heures de symptômes préexistants. La régression des symptômes survient dans un délai de quelques semaines. La régression peut être totale, mais elle est parfois incomplète laissant persister un handicap résiduel.

Une poussée traduit l'apparition de nouvelles lésions démyélinisantes ou l'extension de lésions préexistantes. Les symptômes peuvent traduire la rupture de la barrière hémocérébrale (œdème), avant même que ne se constitue la démyélinisation. Une poussée doit être distinguée d'une aggravation transitoire en relation avec un facteur intercurrent tel que l'hyperthermie ou la fatigue.

La survenue des poussées est dans une large mesure imprévisible. Il arrive que l'événement initial reste isolé pendant plusieurs années, cependant un malade

sur deux rechute dans les 2 ans qui suivent la première poussée, trois sur quatre dans les cinq premières années. Des poussées fréquentes au cours des premières années font craindre une évolution plus rapide vers la phase progressive secondaire.

Les poussées sont souvent en apparence spontanées, mais leur survenue est parfois favorisée par un événement tel qu'un traumatisme, une vaccination ou surtout une infection intercurrente.

Le rôle des vaccinations a donné lieu à de nombreuses discussions. Dans l'état actuel des connaissances :

- le risque d'une poussée semble augmenté après un épisode infectieux dont la survenue aurait pu être prévenue par une vaccination ;
- certaines vaccinations ne semblent pas augmenter le risque de poussée : BCG, varicelle, grippe, tétanos. En ce qui concerne la vaccination contre l'hépatite B, le principe de précaution incite certains à ne pas vacciner systématiquement les patients ayant une SEP ou des antécédents familiaux de SEP ;
- la question du risque présenté par certaines vaccinations n'est pas résolue : rougeole, poliomyélite, variole, typhoïde. En revanche, la vaccination contre la fièvre jaune semble contre-indiquée.

La grossesse est marquée par une diminution du nombre des poussées en fin de grossesse et par leur augmentation dans les trois premiers mois du post-partum.

Forme progressive secondaire

Les poussées inflammatoires peuvent laisser persister des déficits résiduels cumulatifs, mais c'est surtout au cours de la phase progressive secondaire que se constitue l'essentiel du handicap dont l'évolution est jugée sur l'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (figure 16.3). L'entrée dans cette phase marque un tournant défavorable dans l'évolution de la maladie ; elle correspond à l'atténuation du processus inflammatoire et à la prévalence d'un processus neurodégénératif axonal ayant pour corollaire une atrophie cérébrale notamment corticale. L'atrophie cérébrale et l'augmentation des chaînes légères des neurofilaments dans le sérum sont des marqueurs de la neurodégénérescence.

Elle survient dans un délai moyen de 10 ans. Un délai court, de l'ordre de 5 ans, entre le début de la maladie et l'entrée dans la phase progressive, est un élément péjoratif pour le pronostic fonctionnel. Elle survient statistiquement plus tôt chez l'homme, lorsque la maladie a un début tardif et lorsque les poussées ont été nombreuses au cours des deux premières années. Dans la constitution du handicap, les troubles moteurs, notamment les troubles de la marche, et les troubles génito-sphinctériens occupent une place importante. Il faut aussi prendre en compte la détérioration des fonctions cognitives qui se développe deux fois sur trois. Les évaluations neuropsychologiques montrent que l'atteinte cognitive est parfois précoce, portant principalement sur la mémoire. Exceptionnellement sont réalisées des formes démentielles de la maladie. Des épisodes dépressifs surviennent fréquemment au cours de l'évolution. Un trouble affectif paradoxal se manifeste parfois chez certains malades par une tonalité euphorique de l'humeur et une tendance à méconnaître la gravité des troubles.

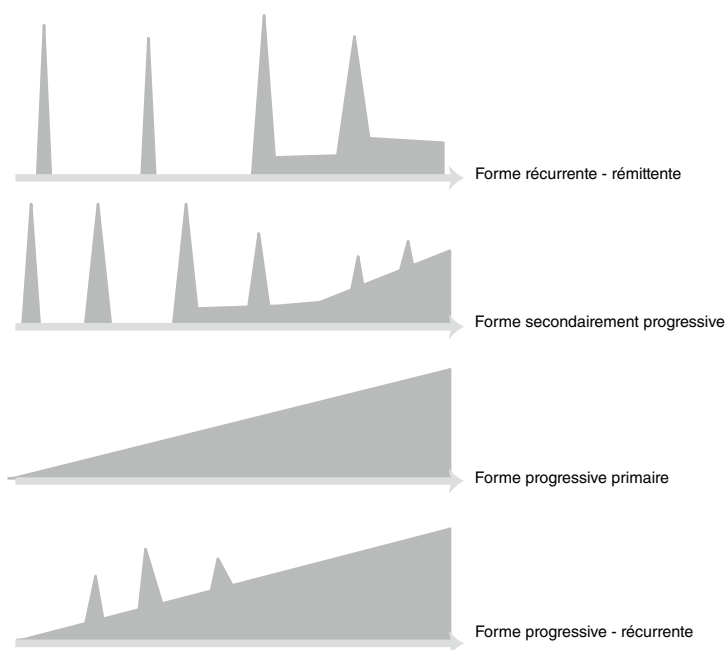


Figure 16.3. Types évolutifs de la SEP classification internationale de Lublin et Reingold.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Formes progressives primaires

Dans environ 15 % des cas, la maladie évolue d'emblée sur un mode progressif. Ces formes progressives primaires dont le diagnostic est plus difficile, nécessitant d'envisager de nombreux diagnostics alternatifs, ont quelques particularités : tendance à un début plus tardif (~ 40 ans, ce qui est l'âge moyen du passage à une aggravation progressive dans la forme rémittente récidivante) ; fréquence égale chez l'homme et chez la femme : expression clinique revêtant, par ordre de fréquence décroissante, la forme d'une paraparésie spasmodique, d'un syndrome cérébelleux ou d'une hémiparésie ; charge lésionnelle moindre en séquence IRM T2 contrastant avec la mise en évidence par certaines techniques IRM (transfert de magnétisation) d'anomalies étendues au sein de la substance blanche apparemment normale.

L'aggravation progressive conduit en moyenne à un score EDSS 6 (assistance unilatérale à la marche) en 6 ans, à un score 8 (nécessité d'une chaise roulante) en 8 ans : ces délais correspondent à ceux observés dans les formes rémittentes-récidivantes à partir du moment où elles sont entrées dans une phase progressive.

Formes « bénignes »

Les formes bénignes pourraient représenter jusqu'à 30 % des cas. Il s'agit d'un sous-type des formes rémittentes-récidivantes dans lesquelles le passage à la

phase progressive est très tardif, voire ne se fait pas. Le handicap reste minime après une longue évolution : EDSS ≤ 3 après une évolution de 15 ans. Toutefois, cette définition, basée sur l'EDSS, peut sous-estimer le handicap lié à une atteinte des fonctions cognitives.

La présentation des formes bénignes est variable. Elles peuvent correspondre à l'installation d'une rémission très prolongée après un petit nombre de poussées n'ayant laissé qu'un minimum de troubles permanents : la maladie paraît éteinte, mais des réveils très tardifs, éventuellement sévères, restent possibles. D'un autre côté, certaines SEP donnent lieu à de multiples poussées dont la sémiologie est bénigne et remarquablement résolutive : il en est ainsi de certaines formes sensibles longtemps compatibles avec une activité normale.

Formes agressives

À l'opposé, il existe des formes agressives dans lesquelles la progression rapide de la maladie conduit à un handicap sévère en quelques mois. Un aspect particulier est la sclérose en plaques aiguë (type Marburg) caractérisée par une évolution rapide, monophasique, avec constitution de lésions étendues de la substance blanche des hémisphères cérébraux, réalisant parfois un tableau pseudo-tumoral.

Mortalité

Le décès est rarement la conséquence directe d'une poussée évolutive de la maladie. Même les atteintes du tronc cérébral, dont la sémiologie peut être impressionnante, sont suivies le plus souvent de rémissions surprenantes. En revanche, le handicap neurologique permanent expose le malade à des complications : infections urinaires, escarres, sensibilité aux infections intercurrentes.

Il existe une diminution de l'espérance de vie qui est de 7 à 14 ans selon les études. Dans environ 50 % des cas, le décès est lié directement à la maladie parvenue à un haut degré d'invalidité, mais il faut aussi prendre en compte les complications du traitement et le risque de suicide.

Diagnostic — Examens complémentaires

Un prérequis nécessaire, sinon suffisant, pour le diagnostic de SEP est la dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps. Cette notion fait cliniquement défaut lors d'une première poussée, où manque la dissémination dans le temps, et où manque aussi la dissémination dans l'espace lorsqu'il s'agit d'un syndrome cliniquement isolé. Cependant, un examen IRM cérébral et médullaire qui est demandé en première intention lorsque l'on évoque le diagnostic de SEP peut apporter des éléments de réponse.

Apport de l'IRM

Lors d'un syndrome cliniquement isolé, l'IRM montre habituellement une lésion démyélinisante en accord avec la symptomatologie, mais elle révèle souvent aussi d'autres foyers de démyélinisation anciens ou récents qui étaient restés asymptomatiques. C'est ainsi que des images significatives au sein de la substance blanche hémisphérique sont constatées chez 60 % des patients atteints d'une

névrite optique rétrobulbaire, chez 75 % des patients dont la sémiologie évoque une atteinte limitée au tronc cérébral ou à la moelle. L'IRM peut donc apporter, en présence d'un syndrome cliniquement isolé, la preuve de la dissémination des lésions dans l'espace, voire dans le temps lorsqu'il existe des lésions d'âge différent.

Les foyers de démyélinisation sont visibles en T2 et en séquence Flair, plus sensible pour la détection des petites lésions, sous forme d'hypersignaux siégeant de façon préférentielle dans la substance blanche périventriculaire, le plancher du quatrième ventricule, les pédoncules cérébelleux, la protubérance et la moelle. Des hypersignaux ovoïdes ou triangulaires adjacents et perpendiculaires aux ventricules latéraux (digitations de Dawson) sont particulièrement évocateurs, ainsi que les lésions des fibres en U sous-corticales (figure 16.4). Les lésions médullaires, le plus souvent cervicales, ont une hauteur qui dépasse rarement deux corps vertébraux à la différence des lésions étendues en hauteur de la neuromyérite optique de Devic. Après injection de gadolinium, les lésions récentes inflammatoires sont rehaussées, indiquant une rupture de la barrière hémocérébrale. Il faut souligner que les anomalies IRM ne sont pas spécifiques et ne dispensent pas du diagnostic différentiel avec d'autres affections inflammatoires du système nerveux central.

Entre les poussées, l'IRM peut montrer l'évolutivité persistante de la maladie se traduisant par l'apparition de nouvelles lésions cliniquement asymptomatiques.

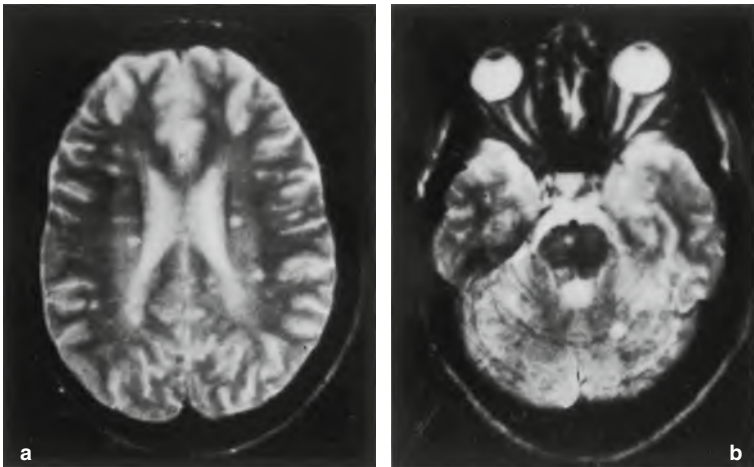


Figure 16.4. Imagerie en résonance magnétique (IRM) au cours d'une première poussée de sclérose en plaques.

Présence de multiples zones hyperintenses arrondies à limites nettes, notamment au niveau de la substance blanche périventriculaire (a) et des hémisphères cérébelleux (b).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Elle permet aussi d'évaluer l'atrophie cérébrale qui est corrélée avec les troubles cognitifs et le handicap. Les lésions corticales peuvent être objectivées par des séquences en double inversion récupération. Des anomalies de la substance blanche, apparaissant normale en IRM conventionnelle, peuvent être mises en évidence par l'imagerie de transfert de magnétisation.

Une situation symétrique du syndrome clinique isolé est réalisée par « le syndrome radiologique isolé » qui correspond à des cas où des anomalies IRM ayant les caractères de celles observées dans la sclérose en plaques sont découvertes en l'absence de signes cliniques.

Lors de la phase progressive de la maladie, l'IRM peut objectiver la poursuite du processus inflammatoire, mais la progression du handicap est mieux corrélée à l'atrophie cérébrale liée à des lésions corticales qu'à la charge lésionnelle évaluée en T2.

Aspects particuliers

- *Sclérose concentrique de Balo*. Elle est généralement considérée comme un aspect particulier de la SEP. Elle se traduit en IRM par des lésions souvent volumineuses faites d'anneaux concentriques alternant démyélinisation et conservation de la myéline. L'évolution de cette forme, décrite initialement par les neuropathologistes, est classiquement grave avec une évolution sur le mode aigu ou subaigu. En fait, la possibilité du diagnostic in vivo grâce à l'IRM a montré que l'évolution peut rejoindre celle d'une SEP classique.
- *Formes pseudo-tumorales*. L'aspect en IRM évoque un processus tumoral tel que glioblastome, lymphome ou métastase, ce qui peut conduire à la pratique d'une biopsie cérébrale.

Liquide céphalorachidien

L'examen du LCR n'est pas systématique. Dans un tiers des cas, il montre une hypercytose de l'ordre de 5 à 30 lymphocytes/mm³, en règle générale inférieure à 50 lymphocytes/mm³. La protéinorachie est augmentée dans environ 40 % des cas, mais elle dépasse rarement 0,70 g/L. Une synthèse intrathécale d'immunoglobulines ayant une distribution oligoclonale, présente dans les trois quarts des cas, est évocatrice mais non spécifique, pouvant être observée notamment dans les affections suivantes : panencéphalite sclérosante subaiguë, neurosyphilis, neuro-sida, neuro-Lyme, neuro-Behçet, neuro-lupus, neuro-sarcoïdose, adrénoleucodystrophie.

Examen neuro-ophtalmologique

L'examen du fond d'œil peut révéler une pâleur de la papille, parfois une périphlébite rétinienne. Les potentiels évoqués visuels (PEV) peuvent objectiver une atteinte du nerf optique sous la forme d'un allongement de la latence et d'une diminution de l'amplitude de l'onde P100. Ils sont anormaux dans 80 % des cas s'il y a un antécédent de NORB. En l'absence d'un tel antécédent, ils permettent de déceler une atteinte infraclinique du nerf optique dans environ 60 % des cas de SEP.

L'étude de la rétine par la tomographie en cohérence optique permet une mesure de l'épaisseur des couches rétinienne. L'amincissement de la couche interne (couche des fibres nerveuses rétinienne normalement dépourvue de myéline) est un marqueur de dégénérescence axonale.

Traitement

Il existe actuellement des médicaments ayant fait la preuve d'une efficacité sur le processus inflammatoire et les poussées. L'efficacité sur l'évolution du handicap est discutée.

Traitement des poussées

Il existe un consensus pour considérer que le traitement d'une poussée repose sur les corticoïdes, sous la forme de méthylprednisolone en perfusion IV à la posologie de 500 mg à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours. Cependant, une administration orale de corticoïdes à forte dose pendant 3 jours semble aussi efficace que le traitement par voie intraveineuse. On peut espérer de ce traitement qu'il raccourcisse la durée de la poussée, qu'il réduise la formation de lésions nouvelles et qu'il diminue le handicap résiduel. Une poussée sévère ne répondant pas à ce traitement doit faire envisager une série de cinq à sept échanges plasmatiques effectués un jour sur deux. Un programme de réhabilitation peut améliorer la récupération de la poussée.

Traitements modifiant l'évolution de la maladie

Il s'agit de traitements au long cours, non dépourvus d'effets secondaires. La certitude du diagnostic est donc un préalable à l'institution d'un traitement de ce type. Ces médicaments ont pour objectif la réduction du processus inflammatoire. Leur efficacité a été démontrée sur les poussées dont ils diminuent la fréquence, ainsi que sur l'évolutivité radiologique en IRM. L'efficacité sur la progression du handicap dans les formes secondairement progressives ou progressives d'emblée n'est pas établie pour la majorité de ces traitements qui pour la plupart ne sont pas indiqués dans ces formes de SEP.

Médicaments immunomodulateurs

Les *interférons β* (IFN β_{1b} : Betaferon ; IFN β_{1a} : Avonex, Rebif, plégrixy) réduisent l'entrée des lymphocytes dans le système nerveux central et diminuent la production des cytokines pro-inflammatoires. Ils réduisent de 30 % la fréquence des poussées et l'évolutivité de la maladie jugée en IRM. Le traitement a été initialement recommandé après une deuxième poussée survenant dans un délai de 2 à 3 ans. Actuellement, il peut être envisagé dès la première poussée même lorsqu'il s'agit d'un syndrome cliniquement isolé lorsque l'IRM apporte des arguments en faveur de la dissémination dans l'espace et dans le temps du processus démyélinisant. Cependant, l'existence de formes bénignes pouvant rester silencieuses pendant plusieurs années après une ou plusieurs poussées régressives fait que la décision d'un traitement précoce peut être difficile à prendre. Une perte secondaire d'efficacité du traitement peut être liée à l'apparition d'anticorps neutralisants anti-IFN β et doit faire considérer une modification du traitement.

L'acétate de glatiramère (Copaxone) est un copolymère de L-alanine, L-lysine, L-tyrosine, acide L-glutamique. Il diminue la réponse immunitaire vis-à-vis de la protéine basique de la myéline et probablement aussi de nombreux autres antigènes. Ses indications et les résultats sont comparables à ceux des interférons β .

Les interférons et l'acétate de glatiramère sont administrés par voie injectable (intramusculaire ou sous-cutanée) avec une fréquence de trois fois par semaine à une fois tous les 15 jours selon le traitement considéré. Un long recul d'utilisation a montré leur sécurité d'emploi à long terme.

Vitamine D. Une corrélation inverse entre le taux sanguin de la vitamine D et l'évolutivité de la maladie a été constatée, ce qui incite à maintenir un taux sanguin supérieur à 40 ng/ml.

Médicaments immunosuppresseurs

- *Le tériflunomide (Aubagio)* a une efficacité comparable aux immunomodulateurs. En cas d'effet secondaire ou de grossesse, il est nécessaire de réaliser une procédure d'élimination car le tériflunomid peut persister 8 mois à 2 ans dans l'organisme après son arrêt.

- *Le diméthyl fumarate (Tecfidera)* diminue d'environ 50 % la fréquence des poussées sur 2 ans. Des cas de LEMP (leucoencéphalopathie multifocale progressive) ont été décrits chez des patients qui ont eu, de façon persistante, une lymphopénie inférieure à $0,5 \times 10^9/L$. Il est conseillé d'interrompre le traitement en cas de lymphopénie sévère et prolongée. Le diroximel fumarate (*Vumerity*) aurait une efficacité similaire et moins d'effets indésirables que le Tecfidera, notamment en ce qui concerne les troubles gastro-intestinaux et les bouffées congestives.

- *Les anticorps monoclonaux* sont très actifs sur les formes rémittentes-récidivantes agressives, mais ils comportent un risque notable d'effets secondaires sérieux, notamment d'infections opportunistes. Ils diffèrent par leur cible et leur mode d'action.

- *Le natalizumab est un anticorps monoclonal qui, en se fixant sur l'intégrine $\alpha_4\beta_1$, limite l'entrée des lymphocytes activés dans le système nerveux central.* Les études initiales ont montré une efficacité importante (réduction de 60 % de la fréquence des poussées, de 24 % de la progression du handicap). Mais la survenue de complications graves, dont la leucoencéphalopathie multifocale progressive, a conduit à en réserver l'indication aux formes agressives de SEP. Le risque global de LEMP est de ≈ 4 pour 1 000 ; il est plus élevé si les sujets sont séropositifs pour le virus JC, si le traitement a été précédé par un traitement immunosuppresseur et s'il est poursuivi au-delà de 24 mois. Lorsque ces trois facteurs de risque sont réunis, l'incidence de la LEMP est de 1 pour 90.

- Le risque individuel d'un patient peut être estimé avant le début du traitement en fonction de son statut sérologique JC (figure 16.5). Il est recommandé de vérifier la sérologie JC tous les 6 mois chez les patients traités par natalizumab.

- La suspicion d'une LEMP chez un patient traité par natalizumab impose l'arrêt du traitement, la réalisation d'échange plasmatique pour éliminer rapidement le natalizumab avec le risque que cela comporte de la survenue d'un syndrome

Statut sérologique des anticorps anti-JCV					
Négatif 0,1/1000 Patients					
Positif					
Durée d'exposition au natalizumab	Estimation du risque de LEMP pour 1000 patients				
	Patient sans traitement antérieur par immunosuppresseur				Patient ayant eu un traitement antérieur par immunosuppresseur
	Absence de valeur d'index	Index ≤ 0,9	0,9 < Index ≤ 1,5	Index ≥ 1,5	
1-12 mois	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mois	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mois	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mois	4	0,4	2	7	8
49-60 mois	5	0,5	2	8	8
61-72 mois	6	0,6	3	10	6

Figure 16.5. Traitement par natalizumab : stratification du risque de LEMP en fonction de l'index JC, des traitements immunosuppresseurs antérieurs et de la durée du traitement par natalizumab.

sévère de reconstitution immunitaire. D'une manière générale, l'arrêt du natalizumab est suivi après quelques mois d'une reprise évolutive de la maladie à son rythme antérieur.

- D'autres anticorps monoclonaux ont été introduits plus récemment :
 - des anticorps anti-CD52 : *alemtuzumab*, *daclizumab*. En raison des effets indésirables le *daclizumab* a été retiré du marché et l'*alemtuzumab* est soumis à des restrictions d'utilisation ;
 - des anticorps anti-CD20 (cible les lymphocytes B) : *ocrelizumab* et *ofatumumab*. À noter que des anticorps monoclonaux antagonistes du TNF- α (*infliximab*, *adalimumab*, *golimumab*) utilisés notamment dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde et des colites inflammatoires peuvent être à l'origine de lésions démyélinisantes sévères du cerveau et de la moelle.
- Les antagonistes des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate (*fingolimod*, *ozanimod*, *sponimod*) sont administrés par voie orale. Leur mode d'action complexe comporte notamment le blocage de la sortie des lymphocytes des ganglions lymphoïdes. Une surveillance particulière peut être nécessaire en raison des effets secondaires possibles : bradycardie, blocs atrio-ventriculaires, œdème maculaire, LEMP, néoplasies cutanées. L'arrêt du traitement est parfois suivi

d'un effet rebond avec réactivation clinique et radiologique. Seul le *sponimod* a une indication dans les formes secondairement progressives.

Aucun traitement n'a l'indication dans les formes primaires progressives de la SEP.

Le *méthotrexate* et l'*azathioprine* sont parfois utilisés dans le traitement des formes progressives primaires. Dans de tels cas, certains ont aussi recours à des cures régulières de méthylprednisolone ou d'immunoglobuline.

Les *inhibiteurs de la tyrosine kinase* sont en cours d'évaluation dans le traitement de la SEP.

Stratégie thérapeutique — deux options : escalade ou induction

L'attitude la plus classique est de commencer par un traitement immunomodulateur injectable qui, bien que d'efficacité moindre, présente moins de risque que les immunosuppresseurs. Le tériflunomid et les fumarates dont l'administration est orale sont aussi souvent prescrits en première ligne. Si l'activité de la maladie n'est pas contrôlée par ces traitements, il est conseillé d'avoir recours à un traitement immunosuppresseur plus puissant mais présentant aussi plus de risques.

La stratégie d'induction, visant à instituer d'emblée un traitement immunosuppresseur, est le plus souvent proposée aux patients présentant une forme plus active de sclérose en plaques.

Neuroprotection-remyélinisation

Contrastant avec l'effet indiscutable des médicaments immunomodulateurs et immunosuppresseurs sur le processus inflammatoire et les poussées, l'effet à long terme de ces médicaments sur la dégénérescence neuronale est discuté. Par ailleurs, certains travaux suggèrent que le processus inflammatoire, à côté d'effets délétères, pourrait avoir un effet positif dans le domaine de la remyélinisation.

La neuroprotection et les méthodes visant à stimuler la remyélinisation sont au centre de la recherche thérapeutique en particulier dans les formes progressives. La recherche clinique est rendue difficile pour plusieurs raisons : imprécision de la date d'entrée dans la forme progressive, variabilité interindividuelle du rythme de la progression, longue durée de la période d'observation nécessaire pour juger le résultat d'un traitement, imprécision des méthodes de mesure de l'évolutivité.

Traitements symptomatiques

La médecine physique et de réadaptation permet, sinon de réduire les déficits, du moins d'améliorer la qualité de vie, de même que le traitement des phénomènes douloureux et des états dépressifs.

La spasticité peut être améliorée par le *baclofène* ou le *dantrolène* et dans les cas sévères par la toxine botulique.

La marche peut être améliorée par la *4-amidopyridine*, inhibiteur du canal potassium, qui améliore la conduction des neurones démyélinisés.

Les manifestations paroxystiques de la sclérose en plaques, du type des crises toniques ou dyskinétiques, le signe de Lhermitte, de la névralgie du trijumeau sont généralement sensibles à la carbamazépine.

Le traitement des troubles mictionnels doit être guidé par un bilan urodynamique. L'impériosité mictionnelle, avec souvent incontinence, est liée à une hyperactivité du détrusor. Elle peut être améliorée par des anticholinergiques tels que l'*oxybutynine*, avec surveillance du résidu postmictionnel. La rétention, plus rare, peut être la conséquence d'une hypoactivité du détrusor ou d'une dys-synergie vésico-sphinctérienne. Elle peut être améliorée par un alpha-bloquant ou nécessiter des autosondages intermittents.

Neuromyéélite optique de Devic (NMO)

La neuromyéélite optique est une maladie auto-immune, dirigée contre les astrocytes, dans laquelle la destruction des astrocytes est responsable de la démyélinisation. Elle a une prédilection pour les nerfs optiques et la moelle. L'association d'une névrite optique uni- ou bilatérale et d'une myélite aiguë transverse survenant au cours d'un même épisode ou à distance l'une de l'autre est évocatrice du diagnostic. L'affection est plus fréquente dans le sexe féminin et chez les non-Caucasiens ; elle survient plus souvent à l'âge moyen de la vie, mais elle peut être observée à tout âge. L'évolution est plus souvent multiphasique que monophasique.

Les arguments classiques en faveur de l'autonomie de la NMO par rapport à la SEP sont : la sévérité et l'évolution peu régressive de la névrite optique et de la myélite, l'absence habituelle de dissémination des lésions dans les hémisphères cérébraux, le tronc cérébral, le cervelet, l'extension en hauteur du signal médullaire anormal en IRM ≥ 3 segments rachidiens, la rareté des bandes oligoclonales, la présence d'une pléiocytose souvent à neutrophiles dans le LCR, le caractère nécrotique des lésions hypo-intenses en T1.

La mise en évidence d'un autoanticorps spécifique IgG (NMO IgG) marquant les canaux aquaporine 4 (AQP4) a confirmé l'autonomie de la NMO. L'aquaporine 4 est le principal canal hydrique présent dans le système nerveux central. Il est particulièrement exprimé au niveau de la membrane des pieds astrocytaires au contact des microvaisseaux du système nerveux central, de la pie-mère et de l'épendyme ventriculaire. Les anticorps anti-AQP4 provoquent l'endocytose des canaux hydriques et une activation du complément qui est responsable des lésions de la myéline et des axones.

La découverte de cet anticorps a conduit à intégrer dans la NMO des cas qui s'écartent du schéma de base (« spectre de la NMO ») comportant des lésions des hémisphères cérébraux (en particulier chez l'enfant), pouvant évoquer une encéphalopathie postérieure réversible, du bulbe, pouvant entraîner hoquet et vomissements incoercibles, de la région périaqueducule, de l'hypothalamus, du corps calleux. D'un autre côté, il existe des cas séronégatifs répondant aux critères cliniques de la maladie. L'association à d'autres désordres immunologiques, cliniques et/ou sérologiques, a été notée : anticorps marqueurs du syndrome de Sjögren, du lupus érythémateux disséminé (LED), du diabète de type 1, de la maladie cœliaque, de la myasthénie, de maladies thyroïdiennes.

Le pronostic de la NMO est plus sévère que celui de la sclérose en plaques, en particulier dans les formes multiphasiques qui conduisent rapidement à des déficits visuels et moteurs sévères. La distinction entre sclérose en plaques et NMO est donc importante car elle a des implications pour le traitement qui ne repose pas sur les immunomodulateurs qui peuvent aggraver la NMO. Le traitement repose sur les corticoïdes et éventuellement les échanges plasmatiques, les immunosuppresseurs, le rituximab, le satralizumab.

Encéphalomyélite aiguë disséminée

Surtout fréquente chez l'enfant, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) est caractérisée par la survenue aiguë au sein du système nerveux central de lésions inflammatoires multiples prédominant dans la substance blanche, développées autour de petites veines (« leucoencéphalite périveineuse »). Il est généralement admis qu'elle est l'équivalent en pathologie humaine de l'encéphalomyélite allergique expérimentale provoquée chez l'animal par immunisation contre des virus ourlien, grippal, herpétique, VIH, Covid-19. Plus souvent, il s'agit d'un épisode infectieux de nature indéterminée. L'EMAD peut aussi survenir au décours d'une vaccination, notamment contre la rage ou la rougeole : il s'agit cependant d'une éventualité rare (un cas pour un million de vaccinations contre la rougeole *versus* un cas pour mille cas de rougeole). Dans un tiers des cas (la moitié des cas chez l'adulte), elle est primitive.

Dans les cas typiques, le tableau clinique est celui d'une encéphalite associant, dans un contexte fébrile, des céphalées, des troubles de la conscience et des signes focaux très variables : hémiplégie, hémianopsie, ataxie cérébelleuse, paralysie des nerfs crâniens, névrite optique. Des signes d'atteinte médullaire peuvent être associés : l'atteinte médullaire est parfois prédominante, voire isolée, réalisant un tableau de myélite aiguë transverse. Une participation du système nerveux périphérique peut aussi être notée. L'IRM montre des lésions multifocales. Le LCR est inflammatoire, avec une hypercytose qui peut être importante, élévation de la protéinorachie et présence chez l'adulte de bandes oligoclonales dans la moitié des cas.

Mais le tableau est souvent moins caractéristique, en particulier dans les formes primitives de l'adulte lorsque manquent la fièvre, les céphalées, les troubles de la conscience et les anomalies du LCR qui est normal dans un quart des cas. Le diagnostic peut alors être difficile avec une première poussée de sclérose en plaques. Ce diagnostic est important car l'EMAD est une affection habituellement monophasique, n'ayant pas l'évolution rémittente-récidivante de la SEP.

En IRM, la présence de lésions multifocales d'emblée, apparemment de même âge, plutôt sous-corticales que périventriculaires, pouvant intéresser le thalamus et la moelle de façon étendue, est un argument en faveur de l'EMAD.

L'évolution est habituellement favorable sous l'influence d'un traitement par perfusions IV de méthylprednisolone à une posologie élevée. Dans les cas résistants à ce traitement, le recours aux IgG IV doit être envisagé.

La leucoencéphalite aiguë hémorragique de Hurst, dans laquelle les lésions de la substance blanche ont un caractère franchement hémorragique, est considérée comme une forme suraiguë particulièrement sévère d'encéphalomyélite aiguë disséminée.

Une affection décrite sous le nom d'*encéphalopathie nécrosante aiguë* semble en fait proche de l'EMAD. Elle est définie par une encéphalopathie rapidement progressive survenant au décours d'un épisode infectieux. En IRM, les lésions typiquement symétriques intéressent les thalamus, le tronc cérébral et parfois la moelle. L'existence de cas récurrents et/ou familiaux suggère une prédisposition génétique. Un lien a été trouvé avec un gène codant pour la protéine RANBP-2 qui joue un rôle dans le métabolisme énergétique des neurones.

Maladie démyélinisante associée à des anticorps anti-MOG

La mise en évidence d'anticorps anti-MOG (anti-Myélin Oligodendrocyte Glycoprotein) a conduit à individualiser une affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central distincte de la sclérose en plaques et du spectre de la neuromyélite optique. Elle survient à tout âge, aussi bien chez l'enfant que l'adulte. Chez l'enfant, la présentation est souvent celle d'une ADEM, chez l'adulte elle peut être proche de celle observée dans la SEP ou la NMO ; plus rarement le tableau est celui d'une encéphalite corticale. L'évolution peut être monophasique ou récidivante. La fréquence des rechutes est variable et n'est pas parfaitement corrélée avec le pronostic fonctionnel. Soixante pour cent des patients adultes développent un handicap permanent. L'évolution semble indépendante du taux des anticorps-anti-MOG. Le traitement repose comme dans la NMO, sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs pour prévenir les rechutes.

Encéphalites auto-immunes idiopathiques et paranéoplasiques

Le marqueur de ces encéphalites non infectieuses est la présence d'anticorps mis en évidence dans le sérum et le LCR. La cible de ces anticorps peut être un antigène intraneuronal ou un antigène de surface membranaire.

Encéphalites liées à des anticorps dirigés contre une cible intraneuronale, le plus souvent paranéoplasiques

Ces encéphalites à médiation cellulaire cytotoxique (anticorps onconeuraux) sont peu influencées par les traitements immunomodulateurs et leur pronostic est médiocre.

Tous les cancers peuvent être en cause notamment poumon et sein, mais aussi les tératomes, les thymomes, la maladie de Hodgkin, les neuroblastomes, mélanomes, lymphomes, tube digestif, testicule, ovaire, trompe de Fallope, endomètre...

L'encéphalite survient généralement alors que le cancer n'est pas connu. Il s'agit souvent d'une tumeur de petite taille dont la mise en évidence peut nécessiter un scanner corps entier et/ou une tomographie par émission de positron au fluorodéoxyglucose, avec éventuellement répétition de ces examens. Les anticorps isolés ([tableau 16.2](#)), qui ne semblent pas directement pathogènes, peuvent orienter vers la nature de la tumeur.

Anticorps dirigés contre des antigènes de surface le plus souvent non paranéoplasiques

De nombreux anticorps sont en cause dans ces encéphalites à médiation immunologique humorale ([tableau 16.3](#)) qui réagissent habituellement bien aux traitements immunomodulateurs et qui ne sont que rarement paranéoplasiques. Leur

Tableau 16.2. Encéphalites liées à des anticorps dirigés contre une cible intraneuronale.

Anti-Hu (ANNA-1) (<i>AntiNeuronalNuclear Antibody 1</i>)
Anti-Ri (ANNA-2) (<i>Anti-Neuronal Nuclear Antibody 2</i>)
Anti- SOX-1 (AGNA) (<i>Anti-Glial/Neuronal Nuclear Antibody</i>)
Anti-/Ma2
Aanti-CV/CRMP
Anti-Yo (PCA-1) <i>Pukinje Cell Cytoplasmic Antibody-1</i>
Anti-PCA-2 (<i>Pukinje Cell Cytoplasmic Antibody-2</i>)
Anti-PCA-Tr (<i>Pukinje Cell Cytoplasmic Antibody-Tr</i>)
Antiamphiphysine

Tableau 16.3. Anticorps dirigés contre des antigènes de surface.

Anti-NMDA-R	début psychiatrique, puis encéphalite tératome chez 50 % des femmes
Antu-AMPA-R	encéphalite limbique
Anti-LCI1	encéphalite limbique dystonies brachiofaciales
Anti-GAD	encéphalite limbique, épilepsie, syndrome de Morvan, <i>stiff person syndrome</i>
Anti-mGLU-R1	Encéphalite
Anti-mGLU-R5	syndrome d'Ophélie*
Anti-DPPX	prodromes gastro-intestinaux encéphalite, hyperekplexie, myoclonus
Anti-Gly-R	encéphalite, PERM

**Syndrome d'Ophélie* : en 1982, Ian Carr rapporta sous ce terme dans le Lancet le cas de sa fille Jane qui présenta des troubles neuropsychiatriques sévères avant que ne soit découverte sa maladie de Hodgkin.

pronostic est beaucoup plus favorable que celui des encéphalites liées à des anticorps à cible intraneuronale. Le rôle d'une infection virale préalable dans la survenue de ces encéphalites a été noté, en particulier avec les anticorps anti-NMDA-R dont le développement semble responsable des rechutes survenant après une encéphalite herpétique.

Présentations cliniques

Ces encéphalites ont en commun un mode d'installation habituellement subaigu, en quelques jours ou quelques semaines. La formule clinique est typiquement celle d'une encéphalite limbique dominée par une amnésie antérograde, mais d'autres présentations sont fréquentes : crises épileptiques partielles ou généralisées, ataxie cérébelleuse, mouvements anormaux (notamment dystonie facio-brachiale), syndrome opsoclonies-myoclonies, syndrome PERM (encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonies). Un début d'allure psychotique marqué par anxiété aiguë, hallucinations, agitation ou catatonie peut conduire à une admission initiale en psychiatrie : le diagnostic doit être envisagé devant tout patient développant rapidement des troubles neuropsychiatriques, voire purement psychiatriques. Il existe des formes sévères avec des troubles dysautonomiques, notamment hypoventilation, pouvant nécessiter une hospitalisation en unité de soins intensifs. Le LCR est habituellement inflammatoire.

L'IRM montre typiquement en T2/Flair un hypersignal hippocampique uni- ou bilatéral (encéphalite limbique), mais on peut aussi observer des lésions corticales extratemporales, notamment fronto-basales ou insulaires, des noyaux de la base, du tronc cérébral, du cervelet. Les anomalies IRM peuvent être discrètes, voire absentes.

Traitement

Le diagnostic de ces encéphalites auto-immunes doit être précoce car en l'absence de traitement l'évolution peut se poursuivre sur un mode subaigu avec un risque important de séquelles cognitives ou épileptiques. Il faut éliminer les causes infectieuses d'encéphalite et instituer le traitement sans attendre le résultat de la recherche des anticorps.

Le traitement de première ligne repose sur les corticoïdes associés aux immunoglobulines IV ou aux échanges plasmatiques ; les médicaments de deuxième ligne sont le rituximab ou le cyclophosphamide. Il comporte aussi le traitement de la tumeur dans les cas paranéoplasiques.

Encéphalopathie de Hashimoto

Plus fréquente chez la femme, cette encéphalopathie associe de façon variable des troubles confusionnels, des manifestations d'allure psychiatrique, des crises épileptiques et des myoclonies. L'imagerie cérébrale est le plus souvent normale. Il s'agit d'une affection auto-immune liée à une thyroïdite pouvant s'accompagner d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie. Les anticorps antithyroperoxydase sont élevés. L'importance de reconnaître cette encéphalopathie tient au fait qu'elle est remarquablement cortico-sensible.

Angéites cérébrales primitives

Elles intéressent principalement, mais non exclusivement, les petites artères intracérébrales. Leur évolution est aiguë ou subaiguë. Elles se manifestent par des céphalées, des crises d'épilepsie, une atteinte cognitive, des signes focaux. En IMR peuvent être associés des infarctus multiples et des lésions de la substance blanche sous-corticale. Le bilan biologique et immunologique est le plus souvent normal. Les anomalies du LCR (hypercytose, élévation de la protéinorachie) sont habituellement discrètes. L'angiographie cérébrale montre souvent des anomalies évocatrices mais non spécifiques qui prédominent en général sur les artères de petit calibre. La biopsie cérébro-méningée est inconstamment positive. La formule histopathologique de l'atteinte de la paroi artérielle est variable, pouvant être granulomateuse, lymphocytaire, ou nécrosante. Une vascularite, prenant parfois un aspect pseudo-tumoral, peut apparaître comme la complication d'une angiopathie amyloïde cérébrale. Le traitement de vascularites repose sur les corticoïdes, isolément ou en association avec le cyclophosphamide.

Le syndrome *CLIPPERS* (*Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids*) peut être rapproché de ces angéites. Il désigne un syndrome clinico-radiologique associant des signes neurologiques attirant l'attention sur le tronc cérébral (ataxie, diplopie, paralysie faciale) et des anomalies radiologiques caractéristiques. L'IRM montre des lésions punctiformes ou curvilignes, rehaussées par le gadolinium, criblant le pont avec une extension extrapontine plus ou moins importante vers les pédoncules cérébelleux moyens, le mésencéphale, la moelle, parfois le thalamus et la substance blanche sous-corticale. Dans les cas biopsiés, il a été mis en évidence des infiltrats lymphocytaires dans la substance blanche avec une prédominance périvasculaire. Cette affection est remarquablement sensible au traitement corticoïde qui doit être institué précocement. Elle est aussi cortico-dépendante avec un risque important de récurrence à l'arrêt des corticoïdes ; l'adjonction d'un traitement immunosuppresseur peut être nécessaire. En l'absence d'un marqueur biologique spécifique, les autres maladies inflammatoires du système nerveux central doivent être envisagées dans le diagnostic. Une relation de cette affection avec la granulomatose lymphomatoïde a été évoquée.

Maladies inflammatoires systémiques

Lupus érythémateux disséminé

Les manifestations neurologiques du LED (« neurolupus ») sont fréquentes, en relation avec une vasculopathie intéressant de façon prédominante les petits vaisseaux. Des signes déficitaires peuvent être observés sous la forme d'une hémiplégie, d'un hémisyndrome sensitif, d'un syndrome cérébelleux, de signes d'atteinte du tronc cérébral ou de la moelle, pouvant réaliser un tableau de myélite aiguë transverse parfois associé à une névrite optique. Le tableau peut aussi comporter des crises généralisées ou partielles, des mouvements anormaux, notamment choréiques. Une détérioration cognitive et/ou des manifestations psychotiques peuvent être observées.

Des anomalies du liquide céphalorachidien sont fréquentes, en règle modérées, avec une protéinorachie entre 0,50 et 1 g/L, et une hypercytose inférieure à 50 éléments, de formule lymphocytaire. Le diagnostic se fonde sur l'existence d'autres localisations systémiques, notamment cutanée, articulaire, rénale, et sur le syndrome biologique.

Syndrome de Sjögren

Les manifestations neurologiques du syndrome de Sjögren primitif intéressent surtout le système nerveux périphérique. L'atteinte du système nerveux central, observée dans 6 à 20 % des cas, peut concerner la moelle. Les myélopathies du syndrome de Sjögren, parfois révélatrices, peuvent avoir une évolution aiguë ou chronique, voire rémittente-récidivante simulant la SEP. Une atteinte du nerf optique est parfois associée, réalisant un syndrome de neuromyéélite optique. Dans les formes aiguës, l'atteinte médullaire est généralement sévère, à type de myélite aiguë transverse. L'IRM médullaire montre une lésion qui est souvent cervico-dorsale, étendue en hauteur en regard de plusieurs corps vertébraux, à prédominance centromédullaire sur les coupes axiales. Le LCR est inflammatoire avec une hypercytose souvent supérieure à 30 cellules/mm³ et une protéinorachie parfois supérieure à 1 g/L mais habituellement sans profil oligoclonal. Lorsque la myélite est révélatrice, le diagnostic d'une SEP à début médullaire risque d'être porté. Les critères cliniques (syndrome sec), biologiques (anticorps anti-SSA et SSB) et histologiques (biopsie des glandes salivaires accessoires) du syndrome de Sjögren doivent donc être recherchés de façon systématique. La distinction est importante pour le pronostic et le traitement. À court terme, la perspective d'une régression spontanée ou sous le seul traitement corticoïde est moindre dans le cas d'une myélite aiguë liée au syndrome de Sjögren que dans le cas d'une myélite aiguë inaugurant une sclérose en plaques. Cette gravité potentielle, jointe au fait qu'une vasculite semble responsable des lésions centrales du Sjögren, incite à un traitement plus agressif tel qu'une association chlorambucil-prednisone, voire le recours à des échanges plasmatiques.

Neuro-Behçet

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire multisystémique évoluant par poussées pouvant intéresser le système nerveux central sous deux formes : thrombose des sinus veineux entraînant une hypertension intracrânienne ou atteinte du parenchyme cérébral. Les atteintes parenchymateuses objectivées par l'IRM siègent le plus souvent à la jonction méso-diencephalique, mais il peut aussi s'agir de myélites. Le diagnostic nécessite la présence d'autres signes de la maladie : aphtose buccale ou génitale, uvéite, manifestations articulaires, cutanées, syndrome inflammatoire. Le groupe HLA B5 est trouvé dans la majorité des cas. L'évolution spontanée tend à se faire par poussées successives aggravant l'état neurologique. Le pronostic est amélioré par la corticothérapie à une posologie élevée, associée aux immunosuppresseurs et aux anticoagulants dans les formes avec thromboses veineuses cérébrales.

Granulomatoses

- *Neurosarcoïdose*. Les localisations dans la moelle, le tronc cérébral ou le nerf optique peuvent être observées. La présence d'adénopathies, notamment médiastinales, l'élévation du taux de l'enzyme de conversion dans le sang ou le LCR sont évocateurs. Le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence par la biopsie, de préférence d'une localisation périphérique, de lésions granulomateuses faites de cellules épithélioïdes, d'éléments lymphoplasmocytaires et de cellules géantes.
- *Granulomatose de Wegener*. On peut observer notamment une pachyméningite, des thromboses veineuses cérébrales, des atteintes des nerfs crâniens. Les lésions consistent en une granulomatose nécrosante avec vascularite. L'atteinte des voies respiratoires supérieures est particulièrement évocatrice. La présence de c-ANCA (Cytoplasmic Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies) est habituelle.

Bibliographie

- Axelerad AD, Stroe AZ, Mihai C, et al. CLIPPERS, chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids : A challenge in neurological practice, clinical Landmarks. *Exp Ther Med* 2021 ; 22(4) : 1191.
- Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease : International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023 ; 22(3) : 268–82.
- Benkert P, Meier S, Schaedel S, et al. Serum neurofilamentlight chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis : a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(3) : 246–7.
- Bevan R, Evans R, Griffiths L, et al. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018 ; 84(6) : 829–42.
- Biotti D, Ciron J. First line therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2018 ; 174(6) : 419–28.
- Chan KH, Lee CY. Treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(16) : 8638.
- Cobo-Calvo A, Ruiz A, Maillart E, et al. Clinical spectrum and prognostic value of CNS MOG autoimmunity in adults. *Neurology* 2018 ; 90(21) : e1858–69.
- Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21(10) : 3701.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018 ; 378(9) : 840–51.
- Di Dier K, Lemmerling M. Baló Concentric Sclerosis. *J Belg Soc Radiol* 2022 ; 106(1) : 97.
- Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, et al. Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol* 2022 ; 80(1) : 30–9.
- Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice. Transverse myelitis. *N Engl J Med* 2010 ; 363(6) : 564–72.
- Gastaldi M, Foidadelli T, Greco G, et al. Prognostic relevance of quantitative and longitudinal MOG antibody testing in patients with MOGAD : a multicentre retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023 ; 94(3) : 201–10.
- Goris A, Vandeborgh M, McCauley JL, et al. Genetics of multiple sclerosis : lesson from polygenicity. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(9) : 830–42.
- Graves JS, Krysko KM, Hua LH, et al. Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2023 ; 22(1) : 66–77.

- Greenfield AL, Hauser SL. B-cell therapy for multiple sclerosis : Entering an era. *Ann Neurol* 2018 ; 83(1) : 13–26.
- Hollenbach JA, Cree BA, Bove R, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019 ; 85(5) : 653–66.
- Honnorat J, Joubert B. Movement disorders in autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes. *Rev Neurol* 2018 ; 174(9) : 597–607.
- Krajnc N, Bsteh G, Berger R, et al. Monoclonal Antibodies in the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis : an Overview with Emphasis on Pregnancy, Vaccination, and Risk Management. *Neurotherapeutics* 2022 ; 19(3) : 753–73.
- Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol* 2016 ; 12(1) : 1–13.
- Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(1) : 60–7.
- Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(9) : 762–72.
- Paolilo RB, Deiva K, Neuteboom R, et al. Acute Disseminated Encephalomyelitis : Current Perspectives. *Children (Basel)* 2020 ; 7(11) : 210.
- Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, et al. Neuromyelitis optical spectrum disorders. *J Neurol Sci* 2021 ; 420 : 117225.
- Ramanathan S, Al-Diwani A, Waters P, Irani SR. The autoantibody-mediated encephalitis : from clinical observations to molecular pathogenesis. *J Neurol* 2021 ; 268(5) : 1689–707.
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018 ; 378(2) : 169–80.
- Shir D, Day GS. Deciphering the contributions of neuroinflammation to neurodegeneration : lessons from antibody-mediated encephalitis and coronavirus disease 2019. *Curr Opin Neurol* 2022 ; 35(2) : 212–9.
- Spelman T, Magyari M, Piehl F, et al. Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis : Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(10) : 1197–204.
- Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018 ; 391(10130) : 1622–36.
- Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis : clinical spectrum and management. *Pract Neurol* 2021 ; 21(5) : 412–23.
- Uygunoglu U, Zeydan B, Ozguler Y, et al. Myelopathy in Behcet's disease. The badgel sign. *Ann Neurol* 2017 ; 82(2) : 288–98.
- Valencia-Sanchez C, Guo Y, Krecke KN, et al. Cerebral Cortical Encephalitis in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol* 2023 ; 93(2) : 297–302.
- Varytė G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis : an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2021 ; 33(5) : 378–83.
- Waliszewska-Prosoł M, Ejma M. Hashimoto Encephalopathy-Still More Questions than Answers. *Cells* 2022 ; 11(18) : 2873.
- Williams T, Zetterberg H, Chataway J. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis : a systematic review. *J Neurol* 2021 ; 268(9) : 3212–22.
- Zhang L, Wang X, Liu F, Zhang Z. Neuro-Behcet disease. *Arch Med Sci* 2021 ; 17(2) : 569–73.
- Zimmermann H, Knier B, Oberwahrenbrock T, et al. Association of retinal ganglion cell layer thickness with future disease activity in patients with clinically isolated syndrome. *JAMA Neurol* 2018 ; 75(9) : 1071–9.

17 Maladies dégénératives du motoneurone central et/ou périphérique

Les maladies étudiées dans ce chapitre sont des maladies neurodégénératives intéressant le neurone moteur périphérique (motoneurone de la corne antérieure de la moelle et des noyaux moteurs des nerfs crâniens) et/ou le neurone moteur central (neurone corticospinal).

Chez l'adulte, l'affection la plus fréquente est la sclérose latérale amyotrophique dans laquelle neurone moteur périphérique et neurone moteur central sont atteints. Une dégénérescence limitée au neurone moteur périphérique est responsable des amyotrophies spinales progressives qui débute habituellement dans l'enfance. Une atteinte limitée au neurone moteur central se traduit par un syndrome purement pyramidal (sclérose latérale primitive) : un processus dégénératif de ce type est en cause dans les paraplégies spasmodiques héréditaires.

Sclérose latérale amyotrophique

L'incidence de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est de 2 à 3 pour 100 000 par an. Elle est plus fréquente chez l'homme avec un rapport H/F de 1,3 à 1,6. L'âge de début moyen est de 65 ans mais la maladie peut débuter à tout âge chez l'adulte.

Les lésions. Elles consistent en :

- une disparition progressive des motoneurons de la corne antérieure de la moelle et du bulbe. Le maximum des lésions se situe au niveau de la moelle cervicale. Au niveau du tronc cérébral, les lésions intéressent les motoneurons des nerfs crâniens, en respectant les noyaux des muscles oculomoteurs ;
- une dégénérescence des voies pyramidales, bien visible au niveau des pyramides bulbaires et des cordons latéraux de la moelle traduisant la dégénérescence des axones des neurones moteurs situés dans la couche 5 du cortex moteur. Il est fréquent de noter anatomiquement des altérations des voies spinocérébelleuses et des cordons postérieurs de la moelle qui n'ont pas de traduction clinique ;
- comme dans beaucoup d'autres maladies neurodégénératives des inclusions intracytoplasmiques constituées par des protéines mal repliées sont présentes dans un grand nombre de cas. Des protéines constituant ces inclusions ont été identifiées : TDP-43 (*TAR DNA-Binding Protein*), FUS (*Fused in Sarcoma*) et SOD1 (*Superoxyde dysmutase de type 1*). Certaines de ces protéines, notamment TDP-43, sont communes à la SLA, à la sclérose latérale primitive et à la dégénérescence frontotemporale ce qui va dans le sens de relation existant entre ces maladies.

Étude clinique

Les présentations de la sclérose latérale amyotrophique sont diverses en fonction de la localisation initiale du déficit et de l'importance respective de l'atteinte du motoneurone périphérique et du motoneurone central.

- *L'atteinte du neurone moteur périphérique* se traduit par la survenue très progressive et initialement focale d'un déficit moteur, d'une amyotrophie et de crampes. Les fasciculations sont très précoces, souvent constatées à distance dans des territoires apparemment sains. Leur valeur sémiologique pour le diagnostic de SLA tient à leur association au déficit moteur et à l'amyotrophie. Des fasciculations diffuses, isolées cliniquement et à l'examen électrophysiologique, correspondent au syndrome crampes-fasciculations qui n'évolue pas vers la SLA.

- *L'atteinte du neurone moteur central* se traduit par la présence d'un syndrome pyramidal qui confère une singularité clinique à l'amyotrophie. En effet, au niveau des territoires atteints, les réflexes tendineux sont non seulement conservés mais, plus encore, ils sont vifs, exagérés, parfois polycinétiques. À cette exagération des réflexes s'associe, dans les cas les plus typiques, une hypertonie spastique. À l'hyperréflexie au niveau des membres est souvent associée une exagération du réflexe massétérin. Le syndrome pyramidal de la sclérose latérale amyotrophique possède des caractères particuliers : dans la moitié des cas, il ne s'accompagne pas d'un signe de Babinski, et les réflexes cutanés abdominaux sont souvent conservés. Une exagération des réflexes palmo-mentonnier et pollico-mentonnier, souvent présente, est un autre argument en faveur d'une atteinte centrale. La proportion dans laquelle s'associent le syndrome pyramidal et le syndrome amyotrophique est très variable. Aux deux extrêmes, on peut distinguer une forme presque uniquement amyotrophique appelée amyotrophie musculaire progressive et, à l'inverse, une forme pyramidale pure, d'évolution plus lente, débutant le plus souvent par les membres inférieurs avec secondairement atteinte des membres supérieurs et syndrome pseudobulbaire (sclérose latérale primitive).

- L'absence de troubles sensitifs objectifs est essentielle pour le diagnostic. En revanche des douleurs liées à des crampes peuvent être notées, souvent même avant l'apparition de l'amyotrophie et du déficit.

Atteinte initiale

Elle est localisée, débutant le plus souvent à la partie distale d'un membre :

- *le début spinal*, par un membre, est le plus fréquent (deux tiers des cas). L'atteinte du membre supérieur débute habituellement par une faiblesse et une amyotrophie des muscles de la main prédominant sur la partie externe (muscles court abducteur du pouce et du premier espace interosseux) : *split hand syndrome* évoluant vers un aspect en griffe. Un début proximal par les muscles de la ceinture scapulaire (diplégie brachiale amyotrophique) est rare. L'atteinte du membre inférieur débute habituellement par la loge antéro-externe avec tendance au step-page. Dans la forme pseudo-polynévritique, l'atteinte des membres inférieurs est bilatérale et s'accompagne initialement d'une abolition des réflexes achilléens.

L'absence de troubles sensitifs, l'asymétrie de l'atteinte et l'existence de fasciculations doivent attirer l'attention ;

- plus rares sont les formes débutant par une insuffisance respiratoire par atteinte du diaphragme, et l'atteinte initiale des muscles de la nuque qui se traduit par une tête tombante ;
- *le début bulbaire* est observé dans près d'un tiers des cas. Il traduit l'atteinte des noyaux moteurs des nerfs crâniens, respectant la moitié supérieure de la face et la motilité oculaire.

La paralysie progressive de la langue, qui est atrophique et le siège de fasciculations, du voile, du larynx, du pharynx, des muscles péri-buccaux et masticateurs constitue la paralysie labio-glossopharyngée. Les premières manifestations sont des troubles de la phonation, la voix devenant mal articulée, puis nasonnée, plus rarement des troubles de la déglutition. Parfois, il existe un certain degré de gêne respiratoire dû à une parésie des dilateurs de la glotte ou à une paralysie du diaphragme qui peut être précoce.

Au syndrome bulbaire est associé habituellement un syndrome pseudobulbaire traduisant l'atteinte du neurone moteur central. Ce syndrome contribue aux troubles fonctionnels, notamment à la dysarthrie. Il peut se traduire aussi par un rire et pleurer spasmodique, une exagération du réflexe massétéren.

Quelle que soit la localisation initiale, l'évolution se fait vers l'extension et la bilatéralisation aboutissant à la mort par troubles bulbaires en un délai moyen de 3 à 5 ans ($m = 2,5$). Globalement, ce sont les formes bulbaires qui ont l'évolution la plus rapide, la forme pseudo-polynévritique la plus prolongée. Le taux de survie a été évalué à 18,7 % à 5 ans et à 7,6 % à 10 ans.

Cette modalité d'extension progressive de l'atteinte neurologique a suscité l'hypothèse d'un ensemencement de proche en proche de la protéine anormale (*prion-like*) dont l'apparition pourrait avoir une cause génétique, environnementale ou être le fait du hasard.

Association à des troubles cognitifs

Des troubles neuropsychologiques sont présents chez 50 % des patients atteints de SLA, sous la forme notamment de troubles dysexécutifs et d'apathie, traduisant le fait que les lésions du cortex moteur débordent sur le lobe préfrontal.

Dans 10 à 15 % des cas, la sémiologie est celle d'une démence frontotemporale. D'un autre côté, environ 15 % des patients atteints de démence frontotemporale développent une SLA, et chez un nombre plus élevé de patients, la démence frontotemporale s'accompagne de signes plus discrets suggérant l'association possible à une SLA.

L'association d'une SLA à une démence et éventuellement à un syndrome parkinsonien a été observée avec une fréquence élevée dans plusieurs régions du Pacifique, notamment dans l'île de Guam. Les lésions observées dans ce syndrome permettent de le classer parmi les tauopathies. La responsabilité d'un facteur exogène, alimentaire (graine de cycas), a été privilégiée, probablement en association avec un facteur génétique.

Examens complémentaires

L'examen électrophysiologique confirme le caractère neurogène périphérique de l'amyotrophie en montrant des fasciculations, un tracé pauvre accéléré, des potentiels de grande amplitude traduisant l'adoption par les unités motrices saines de fibres musculaires appartenant à des unités motrices voisines dénervées. Il a aussi l'intérêt de montrer la diffusion du processus neurogène dans des territoires apparemment sains.

Les vitesses de conduction nerveuse motrices et sensitives sont normales ou peu diminuées. Une atteinte du neurone moteur central peut être objectivée par stimulation magnétique transcrânienne qui montre de façon précoce une hyperexcitabilité des neurones corticospinaux.

Le liquide céphalorachidien est habituellement normal, avec tout au plus une discrète élévation de la protéinorachie.

Diagnostic différentiel

Tout écart dans la formule clinique, électrophysiologique ou biologique doit inciter à rechercher activement une maladie pouvant comporter un syndrome ressemblant à une forme inhabituelle de sclérose latérale amyotrophique. Le mode de début influence la discussion diagnostique :

- début aux membres supérieurs :
 - neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction persistants ; myosite à inclusions (d'autant plus que l'ENMG (électroneuromyogramme) peut montrer une activité spontanée de type fibrillations) ; myélopathie cervicale ; syringomyélie ; radiculo-plexopathie postradique,
 - *la maladie de Hirayama* (amyotrophie focale bénigne) est une amyotrophie le plus souvent monomélique limitée à un membre supérieur. Plus fréquente chez l'homme, elle débute habituellement chez l'adolescent ou l'adulte jeune. L'évolution est insidieuse, limitée dans le temps, restant stationnaire après une aggravation progressive pendant quelques années. L'amyotrophie est « oblique », s'étendant du bord cubital de l'avant-bras aux muscles interosseux et hypothénariens, dans le territoire C7-Th1 en respectant le muscle brachioradial (C6). Cette affection est due à des lésions des motoneurons de la corne antérieure dont l'origine microtraumatique est plus généralement admise que l'origine dégénérative. Une compression de la moelle cervicale basse lors de la flexion de la nuque, objectivée par l'IRM (imagerie par résonance magnétique), pourrait être responsable d'une ischémie limitée à la partie la plus centrale du territoire de l'artère spinale antérieure (artères sulco-commissurales) ;
- début bulbaire : myasthénie, polymyosite, certaines myopathies ;
- début par les muscles de la nuque (syndrome de la tête tombante) ou par les muscles respiratoires (diaphragme) : myasthénie, polymyosite ;
- début aux membres inférieurs :
 - neuropathies motrices du diabète ; neuropathies postradiques après irradiation des lymphatiques et de la partie inférieure adjacente de la moelle, notamment chez les patients traités pour cancer du testicule.

- Une amyotrophie focale bénigne peut intéresser un membre inférieur. L'âge de début est variable et, comme dans la maladie de Hyrayment, après une progression pendant 2 à 5 ans, l'évolution cesse spontanément. L'amyotrophie prédomine le plus souvent en distal mais épargne les muscles des pieds. Des fasciculations peuvent être observées. Les réflexes ostéotendineux sont abolis. Une amyotrophie proximale ou globale est plus rare ;
- d'autres diagnostics doivent parfois être évoqués : intoxication par le plomb ou le mercure, maladies infectieuses (VIH [virus de l'immunodéficience humaine]), syndrome postpoliomyélitique, déficit partiel en hexosaminidase A, neuropathie motrice paranéoplasique associée notamment à un lymphome ou un myélome, certaines formes motrices de polyradiculoneuropathies chroniques inflammatoires ;
- les amyotrophies spinales et bulbo-spinales progressives de l'adulte, affections neurodégénératives héréditaires, qui ne s'accompagnent jamais de signes pyramidaux, doivent être formellement distinguées de la SLA.

Étiologie

Le rôle de l'environnement ne doit pas être sous-estimé. De nombreux facteurs favorisants ont été incriminés : produits utilisés dans l'agriculture ou dans l'industrie, métaux lourds (notamment le plomb), solvants, champs électromagnétiques, alimentation, activité physique. Toutefois, le facteur génétique apparaît de plus en plus important, même si dans la grande majorité des cas la maladie est sporadique.

Les formes familiales, dont la transmission est habituellement autosomale dominante, représentent à 5 à 10 % des cas de SLA. Quatre gènes sont le plus souvent en cause :

- *C9orf72* (*Chromosome 9-Open Reading Frame 72*) est le facteur génétique le plus souvent en cause. L'anomalie est une expansion de la répétition d'un hexanucléotide (répétition normalement inférieure à 24). Elle est trouvée dans 40 % des cas familiaux et dans 6 % des cas sporadiques. Elle est aussi présente dans 80 % des formes familiales de l'association SLA/démence frontotemporale ;
- *SOD1* codant pour la *Cu-Zn* superoxyde dismutase de type 1 (*SOD1*) est en cause dans 15 % des cas familiaux et dans 3 % des cas sporadiques ;
- *TDP-43* codant pour la protéine *TDP-43* (*TAR DNA-Binding-Protein*) et *FUS* (*Fused in Sarcoma*) qui partage des domaines fonctionnels avec *TDP-43* sont en cause chacun dans 4 % des cas familiaux et 1 % des cas sporadiques. Ces deux gènes interviennent dans la régulation du RNA.

De nombreux autres gènes sont impliqués dans la SLA dont : *TBK1* (*TANK-Binding Kinase 1*) en cause dans 10 % des cas de l'association démence frontotemporale/sclérose latérale amyotrophique ; *SVCP* (*Valosin-Containing Protein*) : pouvant aussi être en cause dans la myosite à inclusions et dans la maladie de Paget osseuse.

Le bien-fondé de la distinction entre formes sporadiques et formes familiales est mis en cause par la similitude de l'expression clinique et de l'évolution dans les deux cas et par le fait que les mutations observées dans les formes familiales sont

trouvées non exceptionnellement dans des formes apparemment sporadiques. Dans la perspective d'un traitement idéal personnalisé en fonction de la mutation trouvée, il est probable qu'un diagnostic génétique deviendra nécessaire dans tous les cas de SLA. Chez les patients porteurs de la mutation SOD1, un oligonucléotide antisens, le tofersen, administré en intrathécal, peut ralentir la progression de la maladie et même entraîner une amélioration après 6 mois de traitement.

Traitement

De nombreuses pistes thérapeutiques sont explorées sur la base de diverses hypothèses pathogéniques : toxicité du glutamate dont la présence en excès au niveau des synapses pourrait résulter d'un déficit en transporteur astrocytaire du glutamate ; déficit en facteurs de croissance ; dysfonctionnement mitochondrial ; toxicité des inclusions protéiques.

Fondée sur l'hypothèse excitotoxique, l'utilisation du *riluzole* qui inhibe la libération présynaptique du glutamate, permet d'obtenir un allongement modeste de la survie.

En fait, actuellement, l'essentiel du traitement repose sur la prise en charge symptomatique des patients visant à préserver le plus longtemps possible l'autonomie et à améliorer la qualité de vie. Il doit prendre en compte des manifestations aussi variées que les troubles anxiodépressifs, les douleurs, les crampes, l'hypersalivation, la spasticité, les troubles nutritionnels. Une kinésithérapie adaptée, une prise en charge orthophonique, l'aide au désencombrement bronchique permettent d'améliorer la qualité de vie. La gastrostomie est indispensable lorsque l'alimentation orale devient dangereuse. Le traitement d'une détresse respiratoire doit recourir à une ventilation non invasive pour éviter de poser l'indication d'une intubation ou d'une trachéotomie dans le contexte de l'urgence.

Sclérose latérale primitive (SLP)

La sclérose latérale primitive est une maladie neurodégénérative sporadique intéressant électivement le neurone moteur central. La présentation clinique est habituellement une paraparésie spastique s'aggravant de façon insidieuse traduisant la dégénérescence de la voie cortico-spinale (une variante unilatérale, le syndrome de Mills, est exceptionnelle). Parfois, les manifestations initiales sont celles d'un syndrome pseudobulbaire en relation avec la dégénérescence de la voie géniculée cortico-nucléaire. Des signes non moteurs, notamment un syndrome dysexécutif frontal, peuvent être présents.

Le diagnostic implique que l'on ait éliminé une cause compressive, inflammatoire (sclérose en plaques progressive primitive), métabolique (adrénomyélopathie, maladie d'Alexander), infectieuse (HTLV-1 [*Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1*]), vasculaire (malformation artério-veineuse médullaire).

La distinction avec d'autres maladies neurodégénératives peut être plus difficile :

- l'absence de signes d'atteinte du neurone moteur périphérique et l'âge de début plus précoce (~ 50 ans versus ~ 65 ans pour la SLA) sont des éléments en faveur de

la sclérose latérale primitive. Cependant l'apparition après plusieurs années d'évolution de signes d'atteinte du neurone moteur périphérique peut venir obscurcir la distinction entre ces deux affections et impose un certain délai avant de retenir le diagnostic de SLP probable. La distinction avec la SLA est pourtant importante pour le pronostic car l'évolution de la sclérose latérale primitive est beaucoup plus lente. L'imagerie confirme l'atteinte prédominante du cortex moteur et de la voie cortico-spinale mais ne permet pas d'éliminer la sclérose latérale amyotrophique ;

- la sclérose latérale primitive doit aussi être distinguée de la paraplégie spastique héréditaire dans les cas où manque une histoire familiale. L'âge de début est plus précoce dans les paraplégies spastiques familiales. Le diagnostic génétique peut apporter des arguments en faveur de la sclérose latérale amyotrophique ou d'une paraplégie spastique familiale. En revanche aucune variante génétique n'est liée solidement à la sclérose latérale primitive. Le diagnostic de cette affection reste essentiellement clinique.

Amyotrophie bulbo-spinale progressive (maladie de Kennedy)

L'amyotrophie bulbo-spinale progressive est une maladie neurodégénérative des motoneurons périphériques liée à l'X dont la prévalence est de 1 à 2 pour 100 000. Elle doit être bien connue pour ne pas être confondue avec la SLA dont elle ne partage pas le pronostic, car sa progression est lente et l'autonomie longtemps conservée.

Une expansion d'un triplet CAG, encodant une polyglutamine (polyQ), dans le gène du récepteur aux androgènes (AR) aboutit à une surproduction de récepteurs non fonctionnels qui s'accumulent dans le noyau. Parmi les maladies neurodégénératives liées à une expansion CAG-polyglutamine, l'amyotrophie bulbo-spinale est la seule liée à l'X, les autres étant autosomales dominantes (maladie de Huntington, atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne et certaines ataxies spinocérébelleuses). La maladie se développe seulement chez l'homme, les femmes conductrices ayant au plus des signes mineurs.

Le début des manifestations neurologiques survient entre 20 et 40 ans, se manifestant par des crampes musculaires, un déficit moteur proximal et une amyotrophie. Il s'y associe une atteinte faciale avec notamment des fasciculations péribuccales et un tremblement d'attitude qui est souvent le premier signe. De la dysarthrie et de la dysphagie apparaissent plus tardivement. Il n'y a pas de signes pyramidaux.

Des manifestations systémiques sont en relation avec une insensibilité aux androgènes : gynécomastie qui précède les signes neurologiques, stérilité, impuissance, atrophie testiculaire. Une participation cardiaque est aussi décrite sous la forme d'anomalies ECG du type observé dans le syndrome de Brugada.

Le traitement symptomatique des divers troubles est en pratique le plus important. L'insensibilité aux androgènes ne doit pas conduire à la prescription de testostérone qui a une influence aggravante. L'accumulation de la protéine AR anormale,

polyglutaminée, ne deviendrait toxique qu'après liaison avec son ligand androgène : de ce fait, les essais thérapeutiques sont orientés vers les antiandrogènes et les stratégies thérapeutiques ciblant la protéine AR.

Amyotrophies spinales progressives de l'enfant

Ce sont des affections héréditaires de l'enfant caractérisées par une disparition progressive des neurones moteurs de la corne antérieure de la moelle. L'incidence est de 1 pour 6 000 naissances.

La sémiologie associe une hypotonie, un déficit moteur et une amyotrophie. Le déficit prédomine sur la racine des membres, mais intéresse aussi la musculature axiale, intercostale et les muscles d'innervation bulbaire avec notamment des fasciculations de la langue.

En fonction de l'âge de début et des limites des acquisitions motrices, il est classique de distinguer trois types :

- type 1 (Werdnig-Hoffmann) : début avant 6 mois, pas d'acquisition de la position acquise, décès avant 2 ans ;
- type 2 : début entre 6 et 18 mois, pas d'acquisition de la station debout, décès après 2 ans ;
- type 3 (Kugelber-Welander) : début après 2 ans, acquisition de la station debout, décès chez l'adulte.

Il faut y ajouter un type 0 (début prénatal, nécessité d'une assistance respiratoire, décès en quelques semaines) et un type 4 débutant tardivement, après acquisition de la marche.

Dans 95 % des cas les amyotrophies spinales progressives sont dues à une délétion homozygote dans le gène *SMN1* (gène de survie neuronale codant pour la protéine SMN) en situation télomérique sur le chromosome 5q13. Toutefois il existe une deuxième copie du gène, *SMN2* en position centromérique. Cette copie, qui ne diffère de *SMN1* que par une substitution ponctuelle (C-T en position 840), produit également la protéine SMN, mais celle-ci n'est pas fonctionnelle dans 90 % des cas en raison d'erreurs d'épissage. Cependant, il peut exister plusieurs copies de *SMN2*, et la sévérité du phénotype est inversement corrélée au nombre de copies présentes.

La durée et la qualité de la survie sont largement dépendantes du projet thérapeutique qui doit impliquer une équipe pluridisciplinaire comprenant nécessairement plusieurs professionnels médicaux et paramédicaux.

Des traitements innovants visant à augmenter la production de la protéine SMN sont actuellement disponibles : onasemnogene (Zolgensma®) vecteur viral dans lequel est intégré l'ADN du gène SMN humain ; nusinersen (Spinraza®) oligonucléotide antisens et risdiplam (Evrysdi®) agissant tous deux sur l'épissage du gène *SMN2*. Ces traitements doivent être administrés dès les premières semaines de la vie, ce qui impliquera une étude génétique systématique chez les nouveau-nés.

Amyotrophies spinales progressives de l'adulte

Le début plus tardif n'est pas la seule différence avec les formes de l'enfant : elles s'en distinguent aussi par l'évolution beaucoup plus lente et par la topographie qui peut être proximale ou distale et siéger aux membres supérieurs ou inférieurs.

Des amyotrophies spinales progressives de l'adulte (*late onset spinal motor neuropathy*) de transmission autosomale dominante ont été rapportées en Finlande, en relation avec une mutation du gène *CHDHD10* qui code pour une protéine mitochondriale intermembranaire.

L'*amyotrophie scapulo-péronière* est une amyotrophie spinale progressive autosomique dominante liée au gène *TRPV4* (*Transient Receptor Potential Vanilloid 4*) codant pour un canal cationique.

Certaines *amyotrophies spinales prédominant aux membres inférieurs* (*SMA-LED : SMA with lower-extremity predominance*) sont relativement peu évolutives. Elles doivent être distinguées de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.

Des formes avec atteinte cardiaque, autosomales dominantes, sont en relation avec une mutation du gène de la lamine (*LMNA*). De début tardif, elles se traduisent par une atteinte proximale des membres inférieurs associée à une atteinte axiale. L'arythmie cardiaque apparaît plusieurs années après le début de la faiblesse musculaire. Elles doivent faire discuter tout particulièrement une dystrophie musculaire progressive du type Emery-Dreifuss qui est aussi en relation avec une mutation du gène de la lamine.

Paraplégies spastiques familiales

Il s'agit de maladies neurodégénératives, connues aussi sous le nom de paraplégie de Strumpell-Lorrain. Les lésions intéressent de façon exclusive ou prédominante le faisceau corticospinal. Le début peut survenir aussi bien dans l'enfance que chez le sujet âgé : en raison de l'évolution très lentement progressive, la date du début peut être difficile à préciser. La prévalence est estimée à 1,8 pour 100 000. Le diagnostic différentiel, en particulier dans les cas sporadiques, doit éliminer les autres causes de paraplégie spastique progressive. Il est toujours nécessaire de réaliser une IRM et un examen du LCR (liquide céphalorachidien).

On distingue les formes pures (« non compliquées ») et les formes complexes (« compliquées ») :

- *dans les formes pures*, une paraparésie spastique très lentement progressive associée à une impériosité mictionnelle résume pratiquement le handicap. Il existe parfois un contraste entre une spasticité très marquée et un déficit moteur modéré. Une diminution de la pallesthésie aux membres inférieurs peut être notée. Il n'y a pas d'atteinte des membres supérieurs, de troubles de la phonation ou de la déglutition. L'espérance de vie est normale ;
- *dans les formes complexes* des manifestations neurologiques très variées sont associées à la paraparésie spastique : ataxie, retard mental, rétinopathie, cataracte,

surdité, neuropathie périphérique... L'IRM montre parfois des anomalies de la substance blanche et un amincissement du corps calleux.

La maladie peut avoir une transmission autosomique dominante, autosomique récessive, liée à l'X ou une transmission maternelle (hérédité mitochondriale). À ce jour, une soixantaine de gènes ont été identifiés. Les formes autosomales dominantes sont les plus fréquentes : environ 75 % des cas, les mutations les plus fréquentes portant sur les gènes de la spastine (*SPG4*, rôle dans le transport axonal) et de l'atlastine (*SPG3A*, rôle dans la formation du réticulum endoplasmique). Les formes autosomiques récessives les plus fréquentes sont liées à *SPG7* (paraplégine) et à *SPG7* (*CYP7B1* encodant pour l'oxystérol-alpha-hydroxylase).

L'hétérogénéité phénotypique est également très marquée, l'expressivité du gène et l'âge de début sont variables au sein d'une même famille.

Le traitement est symptomatique visant à entretenir la force musculaire, la marche, l'équilibre, et à réduire les troubles mictionnels et la spasticité.

Bibliographie

- Arnold FJ, Merry DE. Molecular mechanisms and therapeutics for SBMA/Kennedy's disease. *Neurotherapeutics* 2019 ; 16(4) : 928–47.
- Bede P, Pradat PF, Lope J, et al. Primary Lateral Sclerosis : Clinical, radiological and molecular features. *Rev Neurol (Paris)* 2022 ; 178(3) : 196–205.
- Beza M, Koutsis G. Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy) : a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol* 2019 ; 266(3) : 565–73.
- Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med* 2017 ; 377(2) : 162–72.
- Cintas P. Benign focal amyotrophy. *Rev Neurol* 2017 ; 173(5) : 338–44.
- Gargaun E. Les oligonucleotides anti-sens dans la SMA. Retour d'expérience et données de la littérature. *Med Sci* 2019 ; 35 : 11–4.
- Grunseich C, Fischbeck KH. Molecular pathogenesis of spinal bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease) and avenues for treatment. *Curr Opin Neurol* 2020 ; 33(5) : 629–34.
- Lee BH, Deng S, Chiriboga CA, et al. Newborn screening of spinal muscular atrophy in New York State. *Neurology* 2022 ; 99(14) : e1527–37.
- Mackenzie IRA. Neuropathology of primary lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2020 ; 21(sup 1) : 47–51.
- Manzano R, Sorarú G, Grunseich C, et al. Beyond motor neurons : expanding the clinical spectrum in Kennedy's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 ; 89(8) : 808–12.
- McMackin R, Bede P, Ingre C, et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis : current status and future prospects. *Nat Rev Neurol* 2023 Dec ; 19(12) : 754–68.
- Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, et al. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2022 ; 8(1) : 52.
- Meyyazhagan A, Orlacchio A. Hereditary Spastic Paraplegia : An Update. *Int J Mol Sci* 2022 ; 23(3) : 1697.
- Miller T, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for *SOD1* ALS. *N Engl J Med* 2022 ; 387(12) : 1099–110.
- Murala S, Nagarajan E, Bollu PC. Hereditary spastic paraplegia. *Neurol Sci* 2021 ; 42(3) : 883–94.
- Pradat PF, Bernard E, Corcia P, et al. the French national protocol for Kennedy's disease (SBMA) : consensus diagnostic and management recommendations. *Orphanet J Rare Dis* 2020 ; 15(1) : 90.

- Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014 ; 17(1) : 17–23.
- Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, et al. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2022 ; 145(4) : 1207–10.
- Sekuguchi T, Kanouchi T, Shibuya K, et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions-multifocal hits and local propagation ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; 85(1) : 85–92.
- Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, et al. Primary lateral sclerosis : consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 ; 91(4) : 373–7.
- Turner MR, Talbot K. Primary lateral sclerosis : diagnosis and management. *Pract Neurol* 2020 ; 20(4) : 262–9.
- Van Rheen W, van Blitterswijk M, Huisman MH, et al. Hexanucleotide repeat expansions In *C9ORF72* in the spectrum of neuron motor disease. *Neurology* 2012 ; 79(9) : 878–82.
- Viader F. La sclérose latérale amyotrophique : une maladie neurodégénérative emblématique. *Bull Acad Natl Med* 2023 ; 207(3) : 272–86.
- Weber S, Corcia P, Viader F. Génétique de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Prat* 2023 ; 73(7) : 783–7.
- Xi Z, Zinman L, Grinberg Y, et al. Investigation of *C9orf72* in 4 neurodegenerative disorders. *Arch Neurol* 2012 ; 69(12) : 1583–90.

18 Syndromes parkinsoniens

Les syndromes parkinsoniens sont définis par une constellation de troubles moteurs liés à des lésions, ou à un dysfonctionnement, des noyaux de la base (voir « syndromes extrapyramidaux », [chapitre 2](#)). Les maladies neurodégénératives en sont les causes les plus fréquentes, mais elles ne résument pas l'étiologie.

Syndromes parkinsoniens dégénératifs

Ce groupe, qui appartient à la famille des protéinopathies (voir [chapitre 25](#)), comprend la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive, la dégénérescence corticobasale et l'atrophie multisystématisée.

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une synucléinopathie. C'est la maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est de 150 pour 100 000 ; elle augmente avec l'âge, touchant 1 à 2 % de la population après 65 ans. Elle est familiale dans 5 à 10 % des cas.

Neuropathologie

- Les lésions de la *substantia nigra* pars compacta (SNc), qui contient les neurones dopaminergiques dont les projections se font vers le striatum dorsal, sont constantes (voie nigro-striée). La dépigmentation de cette structure est visible macroscopiquement. L'examen microscopique révèle une perte neuronale qui prédomine sur le secteur ventro-latéral du noyau ([figure 18.1](#)). L'estimation de la perte des neurones dopaminergiques à partir de laquelle apparaissent les symptômes est d'environ 30 % à 70 %, mais la perte de la dopamine striatale est plus importante, de l'ordre de 70 % à 80 %.
- Le marqueur histologique de la maladie de Parkinson est la présence de corps de Lewy qui sont des inclusions neuronales cytoplasmiques éosinophiles dont le constituant principal est une protéine mal repliée, l' α -synucléine, protéine normalement présente dans les neurones, notamment au niveau des synapses et des noyaux, d'où sa dénomination. Des corps de Lewy sont parfois présents, en faible quantité, chez des sujets asymptomatiques traduisant peut-être un stade préclinique de la maladie.
- Les lésions ne se limitent pas à la voie nigro-striée. D'autres systèmes sont intéressés à des degrés divers :
 - la voie dopaminergique méso-cortico-limbique constituée de neurones du tegmentum ventral projetant sur le système limbique et sur le cortex préfrontal ;
 - les neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert et du noyau pédonculopontin ;

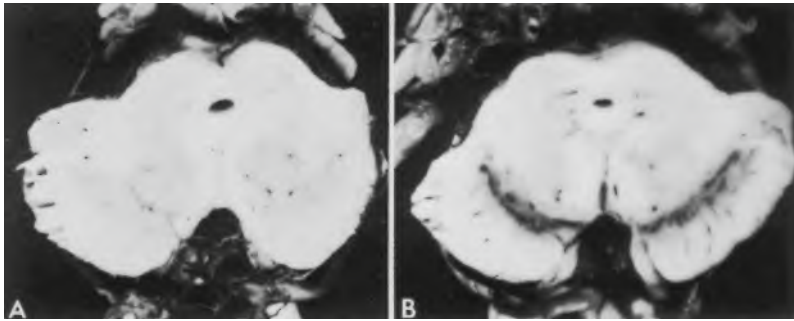


Figure 18.1. Dépigmentation du *locus niger* dans un cas de maladie de Parkinson (a) et comparaison avec un *locus niger* normal (b).

Source : D'après R. Escourolle et J. Poirier, 1977.

- les neurones noradrénergiques du *locus caeruleus* ;
- les neurones sérotoninergiques du raphé médian ;
- des dépôts d'alpha-synucléine sont aussi présents précocement dans la muqueuse olfactive, rendant compte de la fréquence de l'anosmie, dans la muqueuse intestinale et les glandes salivaires.

Étiologie

Formes familiales

Cinq à dix pour cent des cas de maladie de Parkinson surviennent sous une forme familiale avec une transmission monogénique qui peut être autosomique dominante ou récessive. Il s'agit en règle de maladies de Parkinson à début précoce avant 40 ans.

Formes autosomiques dominantes

Des mutations du gène *SNCA* codant l' α -synucléine sont en cause dans *Park1* (mutations ponctuelles) et *Park4* (duplication et triplification du gène). La dégradation de l' α -synucléine est assurée par la voie de l'ubiquitine-protéasome. Le processus de dégradation de l' α -synucléine est ralenti dans les formes mutées de cette protéine, ce qui conduit à son accumulation sous une forme β -plissée et à la formation de corps de Lewy. Ces mutations sont responsables d'une maladie de Parkinson particulière par un âge de début précoce, autour de 40 ans. Les mutations du gène de l' α -synucléine ne sont trouvées que dans une minorité de formes familiales autosomiques dominantes ; par ailleurs, il faut noter que des agrégats d' α -synucléine sont le principal composant des corps de Lewy dans les maladies de Parkinson idiopathiques en l'absence de mutation de ce gène.

Le gène *LRRK2* (*Leucine Rich Repeat Kinase*) est en cause dans *Park8*. Une mutation de ce gène est trouvée dans 10 % des formes autosomiques dominantes de maladie de Parkinson et 3 à 4 % des maladies de Parkinson sporadiques. La mutation G2019S est la plus fréquente. Il s'agit de maladies de Parkinson typiques, y compris par leur âge de début.

Le syndrome de Perry, très rare, est dû à des mutations dans le gène *DCTN1* codant pour la synactine avec pour conséquence des troubles du transport axonal. Il débute chez l'adulte par un syndrome parkinsonien akinéto-rigide et des troubles psychiatriques ; secondairement apparaît une hypoventilation.

Formes autosomiques récessives

Les mutations dans le gène de la *parkine* (*Park2*) sont les plus fréquentes. La *parkine* est une ubiquitine E3 ligase qui protège les neurones en ubiquitinant les protéines anormales en structure ou en quantité. Ces mutations sont responsables de maladies de Parkinson ayant des particularités : début en règle avant 40 ans, association à de la dystonie, notamment dystonie du pied, fluctuations diurnes (amélioration par le repos), survenue précoce de dyskinésies sévères induites par la L-dopa.

Les mutations du gène *PINK1* (*Park6*) et du gène *DJ-1* (*Park7*) sont responsables aussi de syndromes parkinsoniens à début précoce. *PINK1* qui est une sérine-thréonine kinase protège les mitochondries du stress oxydatif. Des mutations présentes à l'état hétérozygote dans certains gènes (*parkine*, *PINK-1*) semblent constituer un facteur de risque pour la survenue d'une maladie de Parkinson à début tardif, apparemment sporadique. Il en est de même pour des mutations hétérozygotes du gène de la glucocérébrosidase (*GBA1*) qui augmentent de 20 à 30 fois le risque de maladie de Parkinson en favorisant l'accumulation d'alpha-synucléine (une mutation bi-allélique de ce gène est responsable de la maladie de Gaucher). Une augmentation du risque a été aussi trouvée pour des mutations de gène en cause dans d'autres maladies lysosomales.

Une microdélétion portant sur 22.q11.2 a été trouvée dans des formes sporadiques à début précoce par ailleurs typiques sur le plan clinique et neuropathologique. Le spectre clinique de cette délétion est étendu pouvant donner lieu chez l'adulte à un syndrome psychotique pour lequel la prescription d'un traitement neuroleptique interfère avec le diagnostic.

Forme sporadique

La plupart des cas de maladie de Parkinson sont sporadiques « idiopathiques ». C'est à leur propos qu'est envisagé principalement le rôle de l'environnement. Parmi les facteurs environnementaux, le rôle de substances utilisées dans l'industrie et surtout de pesticides est soupçonné. Un regain d'intérêt pour la théorie toxique a été apporté par la connaissance des syndromes parkinsoniens induits par le MPTP (méthyl-phényl-tétrahydropyridine). Le MPTP est un produit obtenu lors de la synthèse de drogues illicites. Chez l'homme, il peut induire un syndrome parkinsonien sévère sensible à la L-dopa. L'examen du cerveau dans de tels cas montre une perte des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les études pharmacologiques réalisées chez le singe ont montré que l'effet du MPTP est bloqué par les inhibiteurs de la MAO-B, qui est nécessaire pour la transformation du MPTP en MPP+, qui est en fait le principe toxique. Dans les neurones dopaminergiques, le MPP+ se lie avec la neuromélanine qui le libère progressivement. Il est ensuite capté par les mitochondries, où il inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire et les mécanismes de réduction des radicaux libres, dont

l'accumulation serait responsable des lésions neuronales. Des substances environnementales, telles que la roténone, pourraient avoir des propriétés comparables au MPTP.

Même dans les formes sporadiques, le rôle de facteurs de risque génétique doit être envisagé. On a vu que des mutations hétérozygotes dans des gènes en cause dans des formes familiales récessives sont trouvées plus souvent que dans la population générale. La mutation *LLRK2* est trouvée dans 2 % des formes sporadiques.

Hypothèse pathogénique

La pathogénie de la maladie de Parkinson donne lieu à de nombreuses spéculations. Une hypothèse séduisante rapproche la maladie de Parkinson des maladies à prions, hypothèse pouvant être appliquée à d'autres maladies neurodégénératives caractérisées par la présence d'inclusions de protéines dont la configuration est anormale.

Dans cette hypothèse, l' α -synucléine qui est une protéine normalement présente dans l'organisme, notamment dans le système nerveux central, devient pathogène lorsqu'elle revêt une configuration anormale avec tendance à l'agrégation sous une forme β -plissée. Ce sont les oligomères de ces protéines mal conformées précédant leur dépôt dans les corps de Lewy qui seraient toxiques entraînant un dysfonctionnement mitochondrial aboutissant à la dégénérescence neuronale. Comme dans les maladies à prions, la protéine mal conformée servirait de « patron » (protéine chaperonne) induisant l'anomalie de conformation dans l' α -synucléine normalement synthétisée dans le système nerveux central avec constitution d'un cercle vicieux. L'anomalie initiale dans ce cercle vicieux est donc l'apparition et la persistance dans le système nerveux central d' α -synucléine mal conformée, ce qui peut être la conséquence d'anomalies génétiques ou de facteurs environnementaux, notamment toxiques. En poussant plus loin cette hypothèse, et en tenant compte de la précocité des manifestations non motrices olfactives et digestives, le point d'impact des facteurs exogènes provoquant l'apparition de l' α -synucléine mal conformé pourrait être à ce niveau périphérique.

Étude clinique

Troubles moteurs

La maladie de Parkinson est avant tout une maladie de la motricité. Le début est insidieux. Il est habituellement unilatéral et les signes restent longtemps asymétriques, pouvant réaliser le tableau d'un hémiparkinson. Les signes cardinaux associent une akinésie, de la rigidité et un tremblement de repos. Il faut y ajouter des troubles axiaux portant notamment sur la parole et la marche.

- *L'akinésie.* Hypokinésie et bradykinésie sont les manifestations les plus constantes et les plus caractéristiques de la maladie de Parkinson, permettant souvent d'évoquer le diagnostic avant même d'avoir entrepris l'examen neurologique formel. Le patient peut avoir constaté des difficultés dans des gestes de la vie quotidienne nécessitant une certaine agilité, notamment une modification de l'écriture dans le sens d'une micrographie. L'akinésie se manifeste dans l'aspect figé du visage (amimie avec rareté du clignement) : l'appauvrissement de la mimique, lorsqu'il est à

forte prédominance unilatérale, peut donner l'impression d'une parésie faciale, mais la mimique volontaire est conservée. Les mouvements spontanés sont rares, lents et d'amplitude réduite. La parole est souvent assourdie, monotone. Le *drooling* (écoulement de salive) ne résulte pas d'une hypersialorrhée mais de l'akinésie. L'akinésie, lorsqu'elle est importante et à forte prédominance unilatérale, peut être parfois prise à tort pour une hémiparésie, mais la force musculaire n'est pas diminuée et il n'y a pas de syndrome pyramidal. Sous l'influence d'une émotion, l'akinésie peut laisser place de façon transitoire à des kinésies paradoxales montrant que les programmes moteurs persistent et que la difficulté porte sur la mise en jeu de ces programmes.

- *La rigidité.* Elle est mise en évidence par la résistance à la mobilisation passive des segments de membres, notamment au niveau du poignet et du coude. Cette rigidité plastique, en « tuyau de plomb », est bien différente de la spasticité du syndrome pyramidal. Elle est augmentée par la mobilisation active du membre controlatéral (signe de Froment) et cède parfois par à-coups successifs donnant lieu au phénomène de la roue dentée lié à la surimpression d'un tremblement. La rigidité prédomine sur les fléchisseurs et elle a la particularité de s'accompagner d'une exagération des réflexes de posture, se traduisant par la contraction des muscles fléchisseurs (biceps, fléchisseurs de la main, jambier antérieur) lorsqu'ils sont soumis à un raccourcissement passif. Des phénomènes dystoniques distaux peuvent être observés : au niveau du pied avec dystonie en griffe des orteils survenant en station debout et gênant la marche, au niveau de la main, avec tendance à la flexion de la métacarpophalangienne, à l'hyperextension de l'interphalangienne, à l'adduction du pouce (« main striatale »).

- *Le tremblement.* Manifestation neurologique initiale dans environ 50 % des cas, c'est un tremblement de repos ce qui le distingue du tremblement essentiel, qui est un tremblement d'attitude. Cependant, une composante de tremblement d'attitude peut être présente dans la maladie de Parkinson. Son intensité est très variable : tous les intermédiaires existent entre les cas où il est prédominant et ceux où il fait défaut. Il est exagéré par la fatigue, les émotions, les efforts de concentration intellectuelle (calcul mental), la marche et disparaît pendant le sommeil. Il est initialement unilatéral et siège habituellement à la partie distale du membre supérieur (mouvements d'émiettement, de prono-supination) ; il peut intéresser les lèvres, le menton, les membres inférieurs, mais non la tête et la voix.

- *Les troubles axiaux.* Leur survenue, plus ou moins tardive, marque un tournant dans l'évolution de la maladie dans la mesure où ils majorent de façon importante le handicap et où ils sont peu sensibles au traitement. Leur apparition, si elle est très précoce, doit faire douter du diagnostic de maladie de Parkinson. Ils comportent :

- *une dystonie posturale* avec tendance à une attitude fléchie du cou, du tronc et des membres (prédominance de l'hypertonie sur les muscles fléchisseurs) (figure 18.2). Dans les cas extrêmes, la flexion du tronc est très marquée réalisant une camptocormie dont on peut rapprocher le syndrome de la tour de Pise caractérisé par une inflexion latérale du tronc. Ces anomalies posturales peuvent être observées indépendamment de l'existence d'une maladie de



Figure 18.2. Maladie de Parkinson : attitude générale en flexion.

À côté de cette dystonie axiale en flexion, qui est un élément fondamental du syndrome parkinsonien, on observe aussi des *phénomènes dystoniques distaux* : au niveau de la main, avec tendance à la flexion de la métacarpophalangienne, à l'hyperextension de l'interphalangienne, à l'adduction du pouce ; au niveau du pied, avec parfois une dystonie en griffe des orteils survenant dans la station debout et pouvant gêner notablement la marche.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Parkinson, en relation avec des altérations dégénératives des muscles paravertébraux : dans ce cas, l'anomalie posturale est réversible en décubitus dorsal ;

- *des troubles de l'équilibre* : le maintien de l'équilibre lors de l'exécution d'un mouvement nécessite des adaptations posturales avant, pendant et après sa réalisation. Un déficit de cette fonction rend compte de l'instabilité posturale des parkinsoniens qui sont exposés à des chutes dont l'apparition marque un tournant péjoratif dans l'évolution de la maladie. On peut objectiver cette instabilité posturale en appliquant une poussée sur la face antérieure du thorax (*retropulsion test*) qui normalement provoque au plus un ou deux pas en arrière ; chez le parkinsonien, elle provoque trois pas ou plus en arrière, voire une chute comme une statue (que l'examineur doit anticiper...) ;

- *des troubles de la marche* : la marche se fait d'une seule pièce, à petits pas traînants, avec perte du balancement des membres supérieurs. Le parkinsonien peut accélérer la cadence mais pas la longueur du pas. Des enrayages cinétiques (*freezing*) peuvent survenir au démarrage ou au cours de la marche, le patient ayant la sensation d'être collé au sol. Des accélérations (*festination*) surviennent parfois se terminant par une chute.

Tableau 18.1. Évaluation du handicap moteur.

Stade	Handicap
Stade 0	Pas de signes parkinsoniens
Stade I	Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne
Stade II	Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap
Stade III	Atteinte bilatérale avec une certaine instabilité posturale, malade autonome
Stade IV	Handicap sévère mais possibilité de marche, perte partielle de l'autonomie
Stade V	Malade en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome

En fonction du handicap moteur, les parkinsoniens peuvent être classés dans un des cinq stades de Hoehn et Yahr ([tableau 18.1](#)).

Troubles non moteurs

Des troubles non moteurs sont fréquents, précédant souvent les manifestations motrices classiques.

- *Douleurs.* La douleur est une plainte fréquente chez les patients parkinsoniens. Il peut s'agir de douleurs nociceptives d'origine musculo-articulaire induites par la réduction de la motilité ou parfois de douleurs associées à des phénomènes dystoniques survenant en fin de dose. Cependant certaines douleurs survenant avant les troubles moteurs ou siégeant à distance de ceux-ci pourraient avoir la signification de douleurs neuropathiques centrales. Le déficit en dopamine pourrait alors être directement en cause, compte tenu du rôle de ce neuromédiateur dans le contrôle de la douleur.
- *Perturbations du sommeil.* Elles sont fréquentes et surviennent précocement dans l'évolution de la maladie ; elles sont parfois liées à un syndrome des jambes sans repos ou à un trouble du comportement du sommeil paradoxal.
- *Fatigue.* Autre symptôme souvent mentionné, la fatigue peut être « périphérique », secondaire aux difficultés motrices, ou « centrales », volontiers associée à un état dépressif qui peut lui-même être réactionnel à l'état pathologique chronique, ou endogène, en relation avec un dysfonctionnement de divers systèmes monoaminergiques sous-corticaux.
- *Apathie.* Se traduisant par une réduction de l'activité, de l'intérêt et de l'affectivité, elle est fréquente. Ce syndrome semble dépendre principalement de l'atteinte de la voie dopaminergique mésolimbique. Il est amélioré par le traitement dopaminergique.
- *Troubles dysexécutifs.* Ils peuvent souvent être mis en évidence assez précocement ainsi que des troubles de la mémoire de travail. L'atteinte des voies cholinergiques d'origine sous-corticale, en particulier provenant du noyau basal de Meynert, semble jouer un rôle important. La survenue d'une démence est tardive, à la différence de ce que l'on observe dans la maladie des corps de Lewy diffus.
- *Troubles dysautonomiques.* Ils sont fréquents et ne sont pas l'apanage des stades avancés de la maladie de Parkinson, même si leur incidence et leur retentissement fonctionnel augmentent avec l'évolution de la maladie. Des dépôts

d' α -synucléine, typiquement sous la forme de corps de Lewy, sont présents à un stade préclinique dans les neurones sympathiques postganglionnaires et dans le plexus nerveux entérique. Les manifestations dysautonomiques comprennent :

- des troubles cardiovasculaires dominés par l'hypotension orthostatique. Elle peut être associée à une hypertension en décubitus. Une réduction de l'innervation sympathique du myocarde peut être objectivée par le (MIBG) SPECT (*Single Photon Emission Tomography*) qui utilise un analogue de la noradrénaline : cet examen est normal dans l'atrophie multisystématisée ;
- des troubles gastro-intestinaux, dominés par la constipation, qui peut précéder les troubles moteurs, mais la valeur prédictive de ce symptôme est limitée par sa banalité. Chez des sujets à risque, il a été montré que des inclusions marquées pour l' α -synucléine peuvent être présentes dans le plexus nerveux entérique à un stade préclinique ;
- des troubles urinaires liés à une hyperactivité du détrusor : mictions impérieuses, nycturie, qui doivent être distinguées de ceux résultant d'une hypertrophie prostatique ;
- un dysfonctionnement sexuel : à côté de la dysautonomie, l'apathie et un état dépressif peuvent jouer un rôle ;
- des troubles de la sudation (hyper- ou hypohydrose), une intolérance à la chaleur. Un syndrome hyperthermique mettant en jeu le pronostic vital peut survenir, notamment à l'occasion d'une réduction du traitement dopaminergique.

Diagnostic

- Le diagnostic est clinique. En l'absence d'éléments atypiques, il peut être porté avec une quasi-certitude lorsque les signes cardinaux (bradykinésie, rigidité, tremblement de repos) sont présents et que le reste de l'examen neurologique est normal.
- La présence, à un stade précoce, de certains signes doit orienter vers un diagnostic autre que celui de maladie de Parkinson :
 - troubles cognitifs importants : démence à corps de Lewy diffus, dégénérescence frontotemporale avec parkinsonisme ;
 - troubles sévères de la marche (marche à petits pas, *freezing*) et syndrome frontal : paralysie supranucléaire progressive, maladie des petits vaisseaux, hydrocéphalie ;
 - troubles dysautonomiques importants : atrophie multisystématisée dans la forme P (Parkinson : dégénérescence striato-nigrique).
- Certains tremblements (*tremblement essentiel*, *tremblement dystonique*) comportent parfois une composante de repos qui peut rendre difficile la distinction avec un tremblement parkinsonien. Dans ces cas il peut être utile de recourir au DAT-scan qui mesure le transporteur de la dopamine dans les terminaisons présynaptiques du striatum. Cet examen est anormal lorsqu'il existe une perte de neurones dopaminergiques nigro-striés. Le DAT-scan est normal dans le tremblement essentiel et le tremblement dystonique.
- Les neuroleptiques, qui bloquent les récepteurs de la dopamine, sont une cause fréquente de syndrome parkinsonien. Cet effet secondaire n'est pas modifié par les

médications dopaminergiques mais est corrigé par les anticholinergiques. La preuve de l'origine iatrogène est établie lorsque le syndrome parkinsonien régresse après arrêt des neuroleptiques. Il arrive, notamment chez les sujets âgés, que le syndrome parkinsonien ne régresse pas à l'arrêt des neuroleptiques qui, dans ce cas, ont précipité la décompensation d'une maladie de Parkinson qui était encore asymptomatique. Dans de tels cas le DAT-scan est utile : il est normal s'il s'agit d'un syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques.

- D'autres médicaments peuvent être en cause : lithium, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antagonistes calciques, valproate de sodium, amiodarone.

Physiopathologie

- *L'akinésie et la rigidité* sont la conséquence de la défaillance de l'influence modulatrice exercée par la voie nigro-striée dopaminergique sur le striatum à l'entrée du circuit des noyaux de la base. À la sortie du circuit, le déficit dopaminergique striatal a pour conséquence un renforcement de l'action inhibitrice exercée par le complexe pallidum interne (GPi)/substance noire réticulée (SNr), sur le thalamus moteur et ses projections corticales. Ce fait rend compte de la correction du syndrome akinéto-rigide par les médicaments dopaminergiques ou par les interventions portant sur le noyau sous-thalamique ou sur le pallidum interne, visant à réduire l'activité inhibitrice exercée par ce dernier sur le thalamus.

- *Les troubles axiaux* échappent à ce schéma dopaminergique. L'atteinte du noyau pédonculopontin semble jouer un rôle important dans la survenue des troubles de la marche.

- *Le tremblement* est relativement indépendant des autres éléments du syndrome parkinsonien et répond moins bien au traitement dopaminergique. Au cours des interventions stéréotaxiques, une activité rythmée à la fréquence du tremblement est enregistrée dans le noyau ventral intermédiaire (VIM) du thalamus et la lésion ou la stimulation à haute fréquence de ce noyau fait disparaître le tremblement dans l'hémicorps controlatéral. Le VIM appartient à une boucle dont l'activité, lorsqu'elle est libérée, est responsable de divers types de tremblements (figure 18.3).

Traitement

Médicaments non dopaminergiques

- *Anticholinergiques de synthèse.* Ces médicaments, tels que le trihexyphénidyle (Artane®, 3 à 6 mg/j), ont été les premiers utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Ils pourraient agir en corrigeant un déséquilibre striatal entre système dopaminergique et cholinergique. Ce traitement, dont l'efficacité est limitée, est parfois encore utilisé au début de la maladie, dans les formes tremblantes. Les anticholinergiques sont à utiliser avec une grande prudence chez les sujets âgés car ils favorisent la survenue des états confusionnels.

- *Inhibiteurs de la MAO-B.* Ces médicaments (sélégiline, rasagiline) bloquent l'oxydation de la dopamine. Ils ont une action symptomatique modérée sur le syndrome parkinsonien et peuvent être utilisés à la phase tout initiale de la maladie, lorsque le syndrome parkinsonien ne provoque pas de gêne fonctionnelle notable.

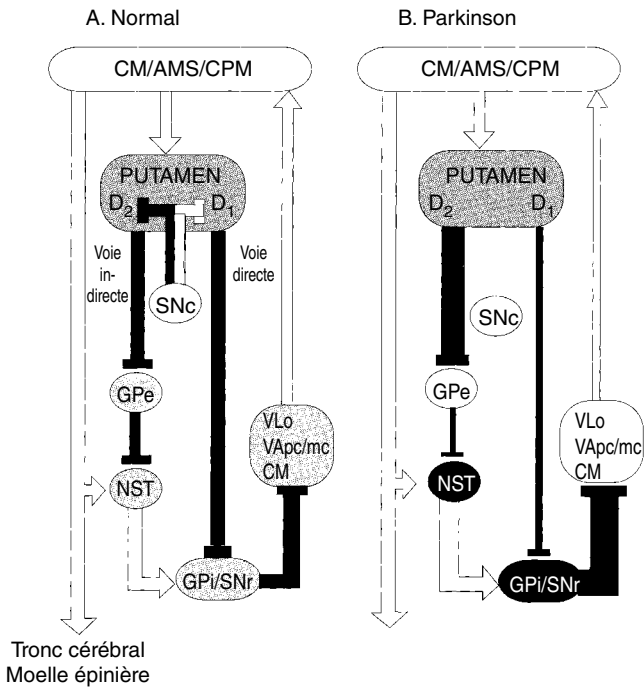


Figure 18.3. Physiopathologie de la maladie de Parkinson.

Les connexions représentées en noir sont des voies inhibitrices. Les connexions représentées par un double trait sont excitatrices. La largeur des flèches traduit le degré relatif de leur activité.

Au cours de la maladie de Parkinson, la défaillance des neurones dopaminergiques de la *substance noire pars compacta* (SNc) a une double conséquence sur les neurones effecteurs du putamen.

A. Les récepteurs D2 ne sont plus inhibés. L'inhibition gabaergique sur les neurones du globus pallidus externe (GPe) est augmentée. De ce fait, l'inhibition gabaergique du noyau sous-thalamique (NST) par les neurones du GPe est diminuée. L'excitation glutamatergique exercée par le NST sur le globus pallidus interne (GPI) et sur la substance noire pars reticulata (SNr) est augmentée. Les neurones du GPI et de la SNr exercent une puissante inhibition gabaergique sur les noyaux thalamiques ventro-latéral oral (VLo), ventral antérieur (VA) et centre médian qui adressent normalement une excitation tonique au cortex frontal moteur (CM), prémoteur (PM) et à l'aire motrice supplémentaire (AMS).

B. Les récepteurs D1 ne sont plus excités. L'inhibition gabaergique qu'ils exercent sur le GPI et sur la SNr est réduite. Ceci contribue à renforcer l'action inhibitrice de ces dernières structures sur les noyaux thalamiques.

Au total, le complexe GPI/SNr, dont l'excitation est augmentée et l'inhibition diminuée, renforce son action inhibitrice sur les noyaux thalamiques.

CPM : cortex prémoteur.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Médicaments dopaminergiques

- *L-dopa*. Le traitement de la maladie de Parkinson a été transformé par l'introduction de la L-dopa qui, à la différence de la dopamine, passe la barrière sang-cerveau. Dans le cerveau, elle est convertie en dopamine par la dopa-décarboxylase. Cette conversion s'effectue aussi à la périphérie où elle est responsable d'effets secondaires, notamment hypotension orthostatique et troubles digestifs à type de nausées et de vomissements. Pour éviter cette conversion périphérique, on associe à la L-dopa à un inhibiteur de la décarboxylase qui ne pénètre pas dans le cerveau. Cet inhibiteur est le bensérazide dans le Modopar® et la carbidopa dans le Sinemet®. L'effet thérapeutique du Modopar® et du Sinemet® est comparable. Le traitement doit être instauré progressivement en s'en tenant à la plus petite dose efficace. La L-dopa non transformée en dopamine est métabolisée par la COMT (catechol-O-méthyltransférase). L'association à la L-dopa d'un inhibiteur de la COMT (entacapone) augmente la demi-vie de la L-dopa et stabilise son taux plasmatique. Une préparation associant entacapone 200 mg, carbidopa et L-Dopa à différentes posologies est disponible sous le nom de Stalevo®. La Dudopa est une présentation sous forme de gel associant L-dopa/carbidopa destinée à être administrée de façon continue en perfusion intra-duodénale. Elle est indiquée à un stade avancé de la maladie de parkinsons chez des patients présentant des complication motrices sévères, répondant à la L-dopa.

- *Agonistes dopaminergiques*. Ces médicaments agissent directement sur les récepteurs dopaminergiques du striatum. Les premiers utilisés étaient des dérivés de l'ergot de seigle ; ils ont été supplantés par des dérivés non ergotés : ropinirole, le pramipexole, la rotigotine et le piribédil. Leur efficacité est moindre que celle de la L-dopa. Certains effets secondaires périphériques (nausées, vomissements) peuvent être prévenus par l'association à la dompéridone. L'effet secondaire le plus gênant est représenté par les troubles psychiques. Les médicaments dopaminergiques, avec au premier rang la L-dopa, ont marqué un tournant dans le traitement de la maladie de Parkinson. Ces médicaments sont efficaces sur le syndrome moteur dopaminergique (rigidité, akinésie, tremblement) mais ils n'ont pas d'efficacité sur les signes moteurs non dopaminergiques. Les limites de ces traitements tiennent au fait qu'ils n'empêchent pas la progression du processus dégénératif contre lequel nous ne disposons pas actuellement de médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité.

Conduite du traitement

La tendance actuelle est d'instituer le traitement précocement, en pratique dès que le diagnostic a été porté avec certitude.

La L-dopa est dans l'immédiat le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson, mais en initiant ce traitement, il faut savoir que tôt ou tard apparaîtront des « complications motrices » sous la forme de fluctuations motrices ou de dyskinésies.

Pour retarder l'apparition des complications motrices, la L-dopa n'est généralement pas prescrite d'emblée. Le traitement initial repose sur un agoniste dopaminergique et/ou un inhibiteur de la MAO-B. Les agonistes dopaminergiques

doivent être réduits ou arrêtés si des troubles cognitifs ou du comportement apparaissent. La L-dopa est introduite lorsque l'amélioration clinique est ou devient insuffisante. La L-dopa en traitement initial est préférable chez le sujet âgé chez lequel existent des troubles cognitifs. L'association précoce de l'entacapone à la L-Dopa avec pour objectif de réaliser une stimulation dopaminergique plus continue n'a pas permis de retarder l'apparition des complications motrices.

À côté du traitement médicamenteux, il existe des arguments expérimentaux et des études cliniques suggérant que l'exercice physique peut ralentir la progression du handicap. La caféine, en raison de propriétés antagonistes sur les récepteurs adénosine, semble avoir un effet symptomatique favorable.

Évolution sous traitement

« Lune de miel »

Habituellement, le traitement est remarquablement efficace au début. L'amélioration fonctionnelle est nette. Avec la prise du traitement trois fois par jour, l'amélioration est continue au cours du nycthémère : le sujet est *on* 24 heures sur 24.

Cette période de « lune de miel » peut durer pendant plusieurs années, mais tôt ou tard apparaissent des complications motrices et non motrices. D'une façon générale, les formes à début précoce réagissent particulièrement bien au traitement dopaminergique, mais avec une tendance particulière à développer des complications motrices et psychiques liées au traitement telles que dyskinésies et trouble du contrôle des impulsions.

Complications motrices

Des complications motrices apparaissent dans plus de 50 % des cas après quelques années de traitement. Elles surviennent plus tard dans les formes débutant par un tremblement dont l'évolution est dans l'ensemble plus lente. Ces complications constituent un tournant dans l'évolution de la maladie. Elles sont sous la dépendance de plusieurs facteurs :

- diminution progressive du nombre des neurones dopaminergiques responsables d'une diminution des capacités de stockage de la dopamine dans les terminaisons nerveuses restantes ;
- dysrégulation des récepteurs dopaminergiques soumis à une stimulation pulsatile non physiologique ;
- évolutivité de lésions portant sur des systèmes non dopaminergiques.

Les complications motrices comprennent les fluctuations motrices et les dyskinésies.

Fluctuations motrices

On distingue :

- les *akinésies post-prandiales* du début d'après-midi qui sont liées à un défaut d'absorption de la L-dopa par compétition avec les protéines alimentaires. Il est recommandé de prendre la L-Dopa à distance des repas ;
- les *akinésies de fin de dose* qui consistent en la réapparition des signes parkinsoniens de plus en plus précocement après chaque prise médicamenteuse. Elles peuvent habituellement être contrôlées par des ajustements thérapeutiques : fractionnement des prises de L-dopa, recours à des formes à libération prolongée. Les

akinésies du réveil, qui sont une forme d'akinésie de fin de dose, peuvent nécessiter une première prise de L-Dopa sous la forme dispersible ;

- *les akinésies imprévisibles* qui ne sont pas liées à l'horaire des prises. Le patient passe de façon parfois très rapide, d'un état *on* à un état *off* akinétique qui peut être très invalidant, marqué notamment par des enrayages cinétiques. Ces périodes *off* sont parfois accompagnées de dystonies douloureuses et d'une recrudescence de signes non moteurs, notamment anxiété, hypersudation et autres troubles dysautonomiques. Ces fluctuations sont très difficiles à contrôler malgré le fractionnement des doses et l'association à des agonistes dopaminergiques. Ces périodes « *off* » peuvent nécessiter le recours à l'*apomorphine* (*Apokinin*®) administrée à l'aide d'un stylo injecteur, dont l'action est rapide mais brève, ou à l'infusion jéjunale de L-dopa.

Dyskinésies

Les dyskinésies, le plus souvent de type choréique, peuvent intéresser toutes les parties du corps. Elles peuvent être discrètes, notées seulement par l'entourage, ou violentes constituant un véritable handicap. Elles surviennent à des moments variés, lors du pic de dose, mais aussi en début ou en fin de dose, pouvant alors être très intenses, balliques, et s'accompagner de *dystonies*. Ces dyskinésies nécessitent des ajustements thérapeutiques, mais la fenêtre thérapeutique est très étroite, un état *on* n'étant obtenu qu'au prix d'une majoration des dyskinésies.

Neurostimulation cérébrale profonde

Les fluctuations motrices et les dyskinésies sont la principale indication de ce traitement neuromodulateur qui vise à corriger la synchronisation excessive survenant dans les noyaux de la base lors de la maladie de Parkinson. En dehors de cette situation, le traitement chirurgical ne donne pas de résultats supérieurs à la L-dopa. Les patients ne répondant pas à la L-dopa ne sont pas de bons candidats à la chirurgie.

Quelle que soit la cible visée, les techniques de stimulation cérébrale profonde ont supplanté les techniques lésionnelles (pallidotomie). La cible thalamique (noyau ventro-latéral) est réservée aux cas où le tremblement est le trouble le plus invalidant. Les cibles principales sont le pallidum interne (GPi) et le noyau sous-thalamique (NST). La méthode de choix paraît être la stimulation du noyau sous-thalamique, qui est efficace sur l'akinésie, la rigidité, le tremblement ainsi que sur les dyskinésies. Cependant la valeur respective de la stimulation du GPi et du NST reste discutée.

Une majoration de l'apathie est parfois observée en relation avec la neurostimulation. Elle semble expliquée par une dissociation entre l'effet de la neurostimulation sur la boucle motrice des circuits cortico-sous-corticaux qui permet une réduction importante du traitement dopaminergique et l'absence d'effet sur la voie dopaminergique mésolimbique, ce qui peut nécessiter le maintien d'un tel traitement.

Le *noyau pédonculopontin* (considéré comme un centre mésencéphalique de la locomotion) est une autre cible à l'étude pour tenter d'améliorer les signes axiaux invalidants (*freezing*, instabilité posturale) peu sensibles à la L-Dopa et à la stimulation du noyau sous-thalamique.

Complications non motrices liées au traitement

- Les *états confusionnels* sont surtout observés chez les patients ayant des troubles cognitifs. La survenue d'un état confusionnel doit faire évoquer la responsabilité des médicaments, notamment anticholinergiques et agonistes dopaminergiques.
- Les *hallucinations*, avant tout visuelles, vécues comme un rêve éveillé, sont aussi liées le plus souvent au traitement. Elles sont pour le patient davantage une source de perplexité que d'anxiété, mais elles impressionnent beaucoup l'entourage. Une amélioration est obtenue grâce à l'arrêt des anticholinergiques ou des agonistes dopaminergiques, lorsque le traitement en comporte, ou grâce à la réduction des posologies de L-dopa, au prix d'une aggravation des signes parkinsoniens. Les neuroleptiques sont contre-indiqués car ils aggravent le syndrome parkinsonien, en dehors de la clozapine (*Leponex*®) prescrite à une posologie faible et sous surveillance hématologique rigoureuse. Un effet favorable de la clozapine sur les dyskinésies a aussi été rapporté.
- Le *trouble du contrôle des impulsions* est observé plus particulièrement avec les agonistes dopaminergiques. Il peut se traduire par des phénomènes tels que : achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, prise compulsive d'aliments, activités répétitives sans finalité. Ces manifestations pourraient résulter de l'hyperstimulation par les agonistes dopaminergiques d'aires fronto-limbiques dont l'innervation dopaminergique est relativement moins diminuée que celle du striatum. On peut en rapprocher le *syndrome de dysrégulation dopaminergique* dans lequel les patients consomment de façon excessive des médicaments dopaminergiques en dépit des dyskinésies et des troubles psychotiques qui peuvent en résulter. Le dépistage précoce de ces troubles nécessite une surveillance rigoureuse de l'évolution sous traitement. Ils nécessitent la réduction des agonistes dopaminergiques qui doit être réalisée progressivement en raison des risques liés au sevrage. Ils peuvent constituer une indication à la stimulation cérébrale profonde, encore que les résultats de la stimulation sur ces troubles comportementaux soient variables.

Syndrome de sevrage dopaminergique

L'arrêt ou la réduction brutale du traitement dopaminergique peut être responsable d'un syndrome voisin du syndrome malin des neuroleptiques associant notamment de la fièvre, de la rigidité, des troubles végétatifs et une augmentation importante du taux de la créatine kinase, au décours duquel peut persister une aggravation du syndrome parkinsonien.

Traitements en cours d'évaluation

- Les antagonistes du récepteur A2A de l'adénosine, qui, associés au traitement par la L-dopa, réduisent la durée des périodes off et améliorent les fonctions motrices. La nicotine dont les récepteurs présynaptiques dans le striatum jouent un rôle dans la régulation de la libération de la dopamine.
- Les inhibiteurs de *LRRK2* : la mutation G2019S de *LRRK2*, la plus fréquemment trouvée dans les formes familiales de maladie de Parkinson, mais aussi mise en évidence dans des formes sporadiques, est responsable d'une augmentation par

deux ou trois de l'activité de cette kinase, d'où les essais en thérapeutique des inhibiteurs de cette enzyme.

- *Stimulation magnétique transcrânienne*. Il existe chez le parkinsonien une hypoactivité du cortex frontal, en particulier du cortex moteur et du cortex préfrontal. Sur cette notion physiopathologique, des essais de stimulation magnétique transcrânienne ont été effectués, avec des résultats variables.
- *Greffe de neurones dopaminergiques dans le striatum*. Cette méthode recourt à la greffe de neurones dopaminergiques d'origine diverse, le plus souvent d'origine fœtale. Les résultats d'études contrôlées en double aveugle ont été décevants. Par ailleurs, des complications inattendues ont été notées : dyskinésies persistantes malgré l'arrêt de la dopa-thérapie. Enfin, à distance de la greffe, des corps de Lewy ont été trouvés dans les neurones transplantés.

Dégénérescence corticobasale (DCB)

Cette maladie neurodégénérative débute après 50 ans. Elle est habituellement sporadique, mais des cas familiaux ont été rapportés.

- Dans sa forme typique, la dégénérescence corticobasale réalise un syndrome très caractéristique : le *syndrome corticobasal*, qui associe des signes extrapyramidaux et des signes corticaux. Ces signes sont habituellement très asymétriques, voire unilatéraux :
 - *les signes extrapyramidaux* comprennent un syndrome parkinsonien et de la dystonie. Le syndrome parkinsonien est dominé par l'akinésie et la rigidité. Le tremblement n'a pas les caractères du tremblement de repos parkinsonien : il survient dans le maintien de l'attitude et dans le mouvement. La dystonie, habituellement limitée au membre supérieur, est souvent associée à des myoclonies ;
 - *les signes corticaux* comprennent des troubles de la sensibilité épicritique de type pariétal, des troubles praxiques (apraxie kinétique et idéomotrice), le signe de la main étrangère effectuant des mouvements non voulus à type d'évitement (variété postérieure pariétale) ou de préhension et d'utilisation pouvant réaliser un conflit intermanuel (variété antérieure frontale).
- *L'IRM* (imagerie par résonance magnétique) objective une atrophie corticale asymétrique prédominant sur la région périrolandique, la partie postérieure du lobe frontal et la partie antérieure du lobe pariétal.
- *Le processus pathologique* associe des lésions corticales à prédominance frontopariétale et des lésions sous-corticales prédominant sur la pars compacta de la substantia nigra. Il existe une déperdition neuronale et une gliose avec présence de neurones ballonnés achromatiques et d'inclusions contenant de la protéine tau hyperphosphorylée dans les neurones et surtout les astrocytes (plaques astrocytaires). La DCB appartient comme la paralysie supranucléaire progressive et la maladie d'Alzheimer au groupe des tauopathies. La protéine tau codée par le gène *MAPT* (*Microtubule Associated Protein Tau*) présente plusieurs isoformes dépendant du nombre de sites de liaison aux microtubules : 3R ou 4R. La dégénérescence corticobasale est une 4R-tauopathie.

- *Hétérogénéité phénotypique de la dégénérescence corticobasale.* À côté du syndrome corticobasal typique, la dégénérescence corticobasale peut avoir une présentation clinique proche de celle de la dégénérescence frontotemporale ou de la paralysie supranucléaire progressive. Même sur le plan neuropathologique, la distinction peut être difficile avec la paralysie supranucléaire progressive qui est aussi une tauopathie 4R. Les éléments en faveur de la dégénérescence corticobasale sont la prédominance des lésions corticales (elles prédominent dans le tronc cérébral dans la paralysie supranucléaire progressive) et la présence de plaques astrocytaires (touffes astrocytaires dans la PSP [paralysie supranucléaire progressive]).
- *Le traitement est symptomatique :* L-dopa pour le syndrome parkinsonien, avec peu d'efficacité, toxine botulique pour la dystonie, clonazépam pour les myoclonies. La durée moyenne de l'évolution est de 6 à 8 ans.

Paralysie supranucléaire progressive (PSP)

La PSP, appelée aussi maladie de Steele-Richardson-Olszewski, est une tauopathie 4R. Les lésions prédominent sur les noyaux de la base et le tronc cérébral, mais il existe aussi des lésions du cortex cérébral. Le marqueur histopathologique est la présence dans les neurones et les astrocytes d'amas neurofibrillaires en boules ou en flammèches (« tufts ») marqués par l'anticorps antitau : ils se distinguent de ceux de la maladie d'Alzheimer parce qu'ils sont composés de filaments droits et non de paires de filaments à disposition hélicoïdale.

La maladie débute après 40 ans, avec un pic de prévalence de 18 pour 100 000 autour de 70 ans. Elle est le plus souvent sporadique, mais il existe des formes familiales. Une prédisposition génétique est probable. Aucun facteur environnemental n'a été formellement identifié.

- Le phénotype classique (PSP-R : PSP-Richardson) comporte un syndrome parkinsonien peu ou pas sensible à la L-dopa, le plus souvent symétrique dominé par l'akinésie et la rigidité à prédominance axiale avec tendance à l'extension du cou (rétrocolis). Le tremblement est absent ou discret. Une instabilité posturale avec des chutes précoces en arrière est évocatrice. Il s'y associe un syndrome frontal et un syndrome pseudobulbaire se traduisant par de la dysarthrie et de la dysphagie. Des troubles oculomoteurs sont précoces sous la forme d'un ralentissement et d'une diminution de l'amplitude des saccades, notamment verticales, évoluant vers une paralysie de la verticalité avec conservation des réflexes oculo-céphaliques. Les anomalies IRM peuvent être évocatrices : atrophie du tronc cérébral respectant le pont (*hummingbird [colibri] sign*), hypersignal en T2 du pallidum interne. L'évolution est fatale en 5 à 6 ans.
- Des phénotypes différents sont observés à la période initiale de la maladie où le diagnostic peut être difficile. La sémiologie de ces cas peut être dominée par le syndrome parkinsonien (PSP-P), par l'akinésie et les enrayages cinétiques (PSP-PGF : *Pure Akinésia with Gait Freezing*), par un syndrome évoquant une dégénérescence corticobasale (PSP-CBS), une ataxie cérébelleuse, une démence frontotemporale, une aphasia non fluente progressive.

Atrophie multisystématisée (MSA)

L'atrophie multisystématisée est une maladie neurodégénérative rare, habituellement sporadique, débutant chez l'adulte. Elle appartient à la famille des α -synucléopathies dont le marqueur histologique est la présence d'inclusions d' α -synucléine dans le cytoplasme des oligodendrocytes.

Dans la forme MSA-P (P : Parkinson), elle est caractérisée par l'association à la dysautonomie d'un syndrome parkinsonien akinéto-rigide, symétrique, comportant souvent des phénomènes dystoniques, dystonie du pied, de la main, du tronc camptocormie, syndrome de la tour de Pise.

Les lésions sont celles d'une atrophie striato-nigrique associée à la dégénérescence des structures centrales du système nerveux autonome : troubles génito-sphinctériens, hypotension orthostatique. Des troubles respiratoires sont évocateurs : stridor, apnées du sommeil.

Le traitement est celui des troubles dysautonomiques ; le syndrome parkinsonien répond mal et transitoirement à la L-dopa, ce dont rend compte la dégénérescence progressive du striatum. La survie est de l'ordre de 7 à 9 ans.

Syndromes parkinsoniens non dégénératifs

Ils ont des causes diverses : toxiques, métaboliques, inflammatoires, immunologiques, vasculaires, traumatiques.

Surcharge en cuivre : la maladie de Wilson

La maladie de Wilson associe des lésions cérébrales et hépatiques (dégénérescence hépatolenticulaire). Elle est provoquée par un trouble du métabolisme du cuivre déterminé génétiquement, la transmission héréditaire se faisant sur le mode autosomique récessif. Le gène responsable, *ATP7B*, localisé sur le chromosome 13, code une ATPase qui intervient dans le transfert du cuivre, dans son incorporation dans la céruloplasmine et dans son excrétion par la bile.

La surcharge des tissus en cuivre est principalement responsable de lésions hépatiques et cérébrales.

Les lésions cérébrales

Elles sont particulièrement visibles au niveau des noyaux lenticulaires : aspect atrophique ou processus de nécrose et de cavitation. À l'examen histologique, les lésions cérébrales sont plus diffuses, intéressant, outre le putamen et le pallidum, le noyau caudé, le noyau dentelé du cervelet, le thalamus, le noyau rouge, le *locus niger*, le cortex cérébral et cérébelleux. Leur formule est assez particulière, associant à des altérations dégénératives des neurones une prolifération gliale abondante faite d'astrocytes protoplasmiques du type II d'Alzheimer. On peut aussi observer de grandes cellules rondes décrites par Opalski, dont la nature exacte est discutée, et des cellules gliales géantes du type I d'Alzheimer.

Diagnostic

La maladie de Wilson se présente le plus souvent comme une affection neurologique débutant entre 15 et 30 ans, mais le début est parfois beaucoup plus tardif.

- **Le syndrome neurologique** associe de façon variable dyskinésie, dystonie et akinésie.

- **Syndrome dyskinétique.** Il s'agit au début d'un tremblement discret, localisé au poignet, survenant surtout dans le maintien d'une attitude, mais pouvant aussi avoir les caractères du tremblement parkinsonien. Par la suite, tout en restant prédominant aux membres supérieurs, le tremblement s'étend et devient plus intense, perturbant l'exécution des mouvements. En fait tous les types de tremblement peuvent être observés. Le syndrome dyskinétique peut aussi comporter des myoclonies d'action, des mouvements choréiques ou athétosiques, des dyskinésies oro-faciales.

- **Syndrome dystonique.** La formule plus caractéristique est une hypertonie d'action survenant au cours de la parole et lors de la marche et des mouvements volontaires, qui sont comme bloqués par des spasmes oppositionnistes. Le tronc ou les extrémités sont parfois fixés dans des postures anormales, de façon permanente ou intermittente.

- **L'akinésie.** Les phénomènes dyskinétiques et dystoniques rendent compte dans une large mesure des difficultés motrices de ces sujets : perturbations de la marche, dysarthrie, désordres majeurs dans l'exécution des mouvements fins, notamment dans l'écriture. Mais il existe aussi un élément akinétique qui se manifeste par la pauvreté de la mimique, la rareté, la lenteur et le caractère inachevé des mouvements, ainsi que par l'assourdissement de la voix, qui peut être à peine audible.

- **Des crises d'épilepsie**, partielles ou généralisées, peuvent être observées, mais il faut surtout souligner la fréquence des troubles psychiques : modifications de l'humeur, troubles du caractère, baisse du rendement scolaire. Ce syndrome déficitaire, joint à la présentation très particulière de ces patients, oriente parfois à tort vers une affection psychiatrique qui peut conduire à la prescription de neuroleptiques aggravant de façon dramatique la symptomatologie motrice.

- **Imagerie cérébrale.** En IRM, les anomalies sont constantes, apparaissant le plus souvent en hyposignal T1 et hypersignal T2. Elles intéressent notamment les noyaux de la base, les noyaux dentelés du cervelet, la substance grise périaqueducale. Dans le mésencéphale peut être réalisé l'aspect de la tête de panda ; dans le pont les anomalies peuvent évoquer une myélinolyse centro-pontine.

- **L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer**, pathognomonique de la maladie de Wilson, apparaît comme une bande de coloration brun verdâtre située à la périphérie de la cornée. Il correspond à un dépôt de fins granules de cuivre dans la membrane de Descemet. Visible à l'œil nu lorsqu'il est bien développé, cet anneau ne peut être décelé à la phase initiale de son développement que par l'examen biomicroscopique à la lampe à fente. La valeur sémiologique de ce signe est considérable : il peut exister à la phase préneurologique, permettant ainsi un diagnostic. Toutefois, son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

- **L'atteinte hépatique**, longtemps latente, évolue en l'absence de traitement vers une cirrhose. Toutefois, il existe des formes hépatiques de la maladie de Wilson, au cours desquelles la symptomatologie neurologique peut faire totalement défaut. Ces formes ont la particularité de survenir tout spécialement chez l'enfant. Sur ce terrain, le diagnostic de maladie de Wilson doit être toujours envisagé en présence d'une cirrhose. Ces formes hépatiques de l'enfant peuvent avoir une évolution fulminante, rapidement mortelle, avant que les signes neurologiques n'aient le temps d'apparaître.

- **Autres manifestations cliniques.** Parmi ces manifestations plus inconstantes, il faut mentionner : la pigmentation cutanée ; les altérations osseuses (ostéoporose, ostéolyse, fractures spontanées) qui paraissent être la conséquence d'une tubulopathie rénale se manifestant par ailleurs par une hyperaminoacidurie ; quelques cas de diabète et d'anémie hémolytique. Une cardiomyopathie peut être responsable de troubles du rythme.

- **Syndrome biochimique.** Le taux du cuivre plasmatique lié à la céruloplasmine est diminué, alors que le taux de la fraction albuminique labile est augmenté. L'excrétion urinaire du cuivre est augmentée. Un taux bas de la céruloplasmine plasmatique est observé dans la grande majorité des cas, secondaire au défaut d'incorporation du cuivre, mais il est normal dans 10 % des cas.

Évolution — Traitement

Dans les formes neurologiques de la maladie, l'évolution non traitée, après un début habituellement progressif, mais parfois subaigu ou même aigu, se fait vers la mort dans un délai moyen de 4 à 5 ans. L'évolution peut être écourtée dans les formes précoces, beaucoup plus longue dans les formes à début tardif, avec un éventail évolutif allant de quelques mois à plusieurs décennies.

La décision de traiter implique la certitude du diagnostic. Le diagnostic génétique est nécessaire lorsque la présentation est atypique et lorsque les données biologiques ne sont pas décisives.

Le traitement médical repose sur l'administration de chélateurs (D-penicillamine, trientine) qui provoquent l'excrétion du cuivre ou de zinc qui réduit l'absorption du cuivre. Le zinc est généralement utilisé en relais du traitement chélateur ou en première intention chez les sujets asymptomatiques. L'état neurologique, l'élimination urinaire du cuivre et la fonction hépatique doivent être évalués régulièrement.

L'installation du traitement doit être très progressive pour éviter la survenue possible d'une aggravation paradoxale des signes neurologiques. La surveillance doit être rigoureuse pour déceler des effets secondaires tels que des complications immunologiques (myasthénie) ou une myéloneuropathie résultant d'une carence en cuivre.

Ces médicaments ont modifié profondément le pronostic de la maladie de Wilson, permettant d'obtenir une amélioration spectaculaire et durable des signes neurologiques, voire une réversibilité des anomalies IRM. La qualité du résultat dépend de la précocité du diagnostic, avant que ne soient constituées des lésions irréversibles.

La transplantation hépatique est réservée aux cas révélés par une insuffisance hépatique aiguë ou ayant développé une cirrhose décompensée.

Lorsqu'un cas de maladie de Wilson a été diagnostiqué, il est nécessaire d'identifier dans la fratrie les sujets homozygotes pour la mutation en vue d'instituer un traitement à la phase présymptomatique. La découverte de la moindre anomalie clinique, neurologique, hépatosplénique ou cornéenne, prend évidemment une énorme valeur. Quant à la détection véritablement préclinique, elle repose sur le dosage de la cuprémie, de la cuprurie, de la céruloplasmine, sur le diagnostic génétique et éventuellement sur la ponction-biopsie du foie avec un dosage du cuivre hépatique.

Surcharge en manganèse

La surcharge en manganèse est responsable d'une symptomatologie motrice qui peut être dominée par un syndrome cérébelleux avec tremblement intentionnel, par un syndrome parkinsonien de type akinéto-hypertonique, parfois par des phénomènes dystoniques. L'IRM montre un hypersignal pallidal sur les séquences T1, un hyposignal en T2.

L'intoxication par le manganèse peut se faire par inhalation (mineurs, soudeurs, batteries de voitures), par voie intraveineuse (drogues illicites), par l'alimentation orale ou parentérale.

Une surcharge en manganèse est en cause dans les manifestations neurologiques de la *dégénérescence hépatolenticulaire acquise* compliquant l'évolution de shunts porto-systémiques survenant chez des patients ayant une affection hépatique chronique avec hypertension portale. L'évolution progressive vers un syndrome parkinsonien ou cérébelleux est souvent entrecoupée par des épisodes d'encéphalopathie. L'accumulation de manganèse est secondaire à un déficit de l'élimination biliaire de ce métal. Les lésions histologiques sont proches de celles de la maladie de Wilson. Une participation médullaire a été également décrite sous le terme de myélopathie portocave.

Une surcharge en manganèse s'exprimant surtout par des manifestations dystoniques peut aussi avoir une cause génétique, autosomale récessive, résultant de mutations dans des gènes codant pour des protéines impliquées dans le transport du manganèse.

Les maladies liées à une surcharge en manganèse ne sont que peu, ou pas, améliorées par la L-dopa ou la chélation.

Surcharge en fer

Plusieurs maladies des noyaux de la base sont associées à une accumulation de fer. La surcharge en fer est visible en IRM sur les séquences en T2 sous la forme d'un hyposignal.

- **Acéruloplasmie.** C'est une affection autosomique récessive liée à une mutation du gène de la céruloplasmine associant un diabète, une rétinopathie pigmentaire et des manifestations neurologiques : blépharospasme, dyskinésies buccales,

dystonie, ataxie, syndrome akinéto-hypertonique et démence sous-corticale. Les dépôts ferriques se traduisent en IRM par un hyposignal en T2 intéressant le striatum, le thalamus, les noyaux dentelés et la *substantia nigra*.

- **Neurodégénérescence associée à un déficit en pantothénate-kinase (PKAN).** Cette affection, anciennement maladie d'Hallervorden-Spatz, autosomique récessive, est due dans la majorité des cas à une mutation du gène *PANK2* (pantothénate kinase 2). Elle débute habituellement chez l'enfant. Elle se traduit par un syndrome parkinsonien à prédominance axial, associé à des manifestations dystoniques et/ou choréo-atéto-siques, à des signes pyramidaux, et souvent à une dégénérescence rétinienne pigmentaire. Une accumulation de fer donne au pallidum et à la *substantia nigra* une coloration rouille. Histologiquement, il existe des gonflements sur les axones réalisant les corps sphéroïdes. En IRM, l'image en T2 des « yeux de tigre » est due à la présence dans le pallidum d'un hypersignal au sein d'une région en hyposignal secondaire au dépôt de fer.

- **Dystrophie neuro-axonale infantile (maladie de Seitelberger).** C'est une maladie intéressant le système nerveux central et périphérique dont le début est précoce. Elle est caractérisée par la présence diffuse dans les axones de structures vésiculotubulaires sphéroïdes. Des mutations ont été trouvées dans le gène de la phospholipase A2 (*PLA2G6*). Un tableau voisin, mais sans neuropathie périphérique, peut être réalisé par des mutations dans *FA2H* (*Fatty Acid-2-Hydroxylase*) qui sont aussi en cause dans des leucodystrophies et des paraplégies spastiques héréditaires.

- **Neuroferritinopathie.** Cette affection dont le début est plus tardif se traduit par des mouvements anormaux de type dystonique ou dyskinétique. Des mutations ont été trouvées dans le gène codant la chaîne légère de la ferritine.

- **Hémochromatose.** Dans cette affection liée à un excès d'absorption du fer, l'atteinte du système nerveux central est discutée. Chez les patients homozygotes pour la mutation p.C282Y du gène *HFE*, responsable de 95 % des cas d'hémochromatose, l'IRM a montré une surcharge en fer des ganglions de la base, du thalamus, du noyau rouge et du cervelet, indépendamment du stade de l'hémochromatose. Certains patients de sexe masculin avaient des mouvements anormaux. Ces constatations incitent à dépister ces mutations et à traiter précocement les patients homozygotes.

Encéphalites

L'encéphalite léthargique de Von Economo (1918-1924) a été responsable d'un grand nombre de syndromes parkinsoniens d'évolution chronique. Le syndrome parkinsonien était particulier par son association à d'autres manifestations neurologiques : troubles oculomoteurs, notamment crises oculogyres, dysphagie, dysarthrie, manifestations dystoniques. La nature virale de cette affection a été présumée, mais le virus en cause n'a jamais été isolé.

Actuellement un syndrome parkinsonien peut être observé au cours d'encéphalites virales diverses ou surtout au cours d'encéphalites auto-immunes, notamment à anticorps anti-NMDA-R (voir [chapitre 16](#)).

Ischémie — Anoxie

De rares cas de syndromes akinéto-hypertoniques unilatéraux en relation avec des lésions ischémiques striato-pallidales contralatérales ont été rapportés. Le plus souvent, les syndromes parkinsoniens d'origine vasculaire sont atypiques, dominés par des troubles de la marche (*lower body parkinsonism*). L'imagerie met en évidence des lésions plus ou moins diffuses de la substance blanche, souvent associées à des lésions lacunaires. Dans de tels cas, la L-dopa est inefficace.

Au décours d'une anoxie (intoxication oxycarbonée), un syndrome extrapyramidal à dominante akinétique peut révéler l'existence de lésions nécrotiques bilatérales du pallidum.

Calcifications des noyaux de la base

Des calcifications asymptomatiques, habituellement limitées au pallidum, sont découvertes de façon non exceptionnelle dans la population générale. Des calcifications plus volumineuses et plus étendues, pouvant intéresser le striatum, le pallidum, le thalamus, les noyaux dentelés du cervelet et parfois la substance blanche, sont habituellement symptomatiques. Elles peuvent s'exprimer par des troubles cognitifs, comportementaux, un syndrome parkinsonien, de la dystonie, de l'ataxie.

Parmi les causes très diverses, il faut mentionner les troubles du métabolisme phosphocalcique (hypoparathyroïdie, pseudo-hypoparathyroïdie, pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie) et les mitochondriopathies. Il existe une forme idiopathique familiale (maladie de Fahr) pour laquelle plusieurs loci ont été identifiés dont l'un code pour PDGFR β (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor β*).

Traumatismes crâniens

Un syndrome parkinsonien peut faire partie des séquelles neurologiques observées au décours d'un traumatisme crânien sévère. Par ailleurs un syndrome parkinsonien associé à des troubles cognitifs est souvent au premier plan du tableau de l'encéphalopathie traumatique chronique observée après des traumatismes crâniens répétés (voir [chapitre 22](#)).

Bibliographie

- Azher SN, Jankovic J. Camptocormia : pathogenesis, classification, and response to therapy. *Neurology* 2005 ; 65(3) : 355–9.
- Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus. *Neurology* 2013 ; 80(12) : 1148–5.
- Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, et al. Advances in progressive supranuclear palsy : new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2017 ; 16(7) : 552–63.
- Budinger G, Barral S, Soo AKS, Kurian MA. The role of manganese dysregulation in neurological disease : emerging evidence. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(11) : 956–68.
- Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, et al. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome : A review. *Clin Park Relat Disord* 2019 ; 1 : 66–71.

- Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy : Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat Disord* 2020 ; 73 : 105–16.
- Członkowska A, Litwin T, Dusek P, et al. Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018 ; 4(1) : 21.
- de Vicente J, Jennings D, Huntwork-Rodriguez S, et al. Preclinical and clinical evaluation of the LRRK2 inhibitor DNL201 for Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2022 ; 14(648) : eab2658.
- El-Wahsh S, Triplett J, Yiannikas C. Progressive Camptocormia With Head Drop and Dysphagia. *JAMA Neurol* 2023 ; 80(2) : 209–10.
- Espay AJ, Okun MS. Abandoning the Proteinopathy Paradigm in Parkinson Disease. *JAMA Neurol* 2023 ; 80(2) : 123–4.
- Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, et al. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol* 2019 ; 149 : 137–92.
- Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med* 2012 ; 366(4) : 348–59.
- Gayraud D. Manganèse et cerveau : pathologies acquises et nouveautés génétiques. *Neurologies* 2015 ; 18 : 338–48.
- Lehéricy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Curr Opin Neurol* 2020 ; 33(4) : 462–73.
- Matthew M, et al. Circuit Mechanisms of Parkinson. *Neuron* 2019 ; 101 : 1042–56.
- Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci* 2018 ; 211 : 15–25.
- Rowe JB, Holland N, Rittman T. Progressive supranuclear palsy : diagnosis and management. *Pract Neurol* 2021 ; 21(5) : 376–83.
- Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ, Borghammer P. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol* 2016 ; 79(6) : 940–9.
- Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, Poewe W. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(5) : 385–97.
- Ugga L, Cuocolo R, Cocozza S, et al. Magnetic resonance parkinsonism indices and interpeduncular angle in idiopathic normal pressure hydrocephalus and progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* 2020 ; 62(12) : 1657–65.
- Usmani A, Shavarebi F, Hiniker A. The Cell Biology of LRRK2 in Parkinson's Disease. *Mol Cell Biol* 2021 ; 41(5) : e00660-20.
- Warren N, O'Gorman C, Lehn A, Siskind D. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease : a systematic review of published cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 ; 88(12) : 1060–4.

19 Pathologie vasculaire cérébrale — Ischémie d'origine artérielle

Les accidents vasculaires cérébraux constituent en France, comme dans les autres pays industrialisés, la troisième cause de mortalité après les cancers et les affections cardiovasculaires. Ils sont par ailleurs la première cause de handicap chez l'adulte.

Leur incidence est de l'ordre de 1 à 2 pour 1 000 par an, et leur prévalence de cinq pour mille environ. Les accidents ischémiques d'origine artérielle sont les plus fréquents.

Dispositif artériel

L'encéphale est irrigué par deux systèmes artériels : le système carotidien en avant, le système vertébro-basilaire en arrière ([figure 19.1](#)).

Système carotidien

L'artère carotide interne naît de la bifurcation de la carotide primitive dans la région latérale du cou, un peu en dessous de l'angle de la mâchoire. Elle gagne la base du crâne, traverse le rocher et gagne le sinus caverneux. Après avoir perforé le toit de celui-ci, elle pénètre dans l'espace sous-arachnoïdien, où elle donne l'artère ophtalmique, et se termine en quatre branches divergentes : cérébrale antérieure, sylvienne ou cérébrale moyenne, choroïdienne antérieure et communicante postérieure ([figure 19.2](#)).

Artère cérébrale antérieure

Le segment A1 se dirige en avant et en dedans à la face inférieure du lobe frontal. Au niveau de la scissure interhémisphérique, les deux artères cérébrales antérieures sont unies par l'artère communicante antérieure. L'artère cérébrale antérieure chemine ensuite sur la face interne de l'hémisphère en décrivant une courbe moulée sur le corps calleux (segment A2), et donne ses deux branches terminales, les artères péricalleuse et callosomarginale.

- Territoire cortico-sous-cortical. Il comprend la partie interne de la face inférieure du lobe frontal, la face interne des lobes frontaux et pariétaux, le bord supérieur et la partie adjacente de la convexité hémisphérique, les quatre cinquièmes antérieurs du corps calleux.
- Artères perforantes. Elles proviennent du segment A1, directement et par l'intermédiaire de l'artère récurrente de Heubner, qui naît à la partie distale du

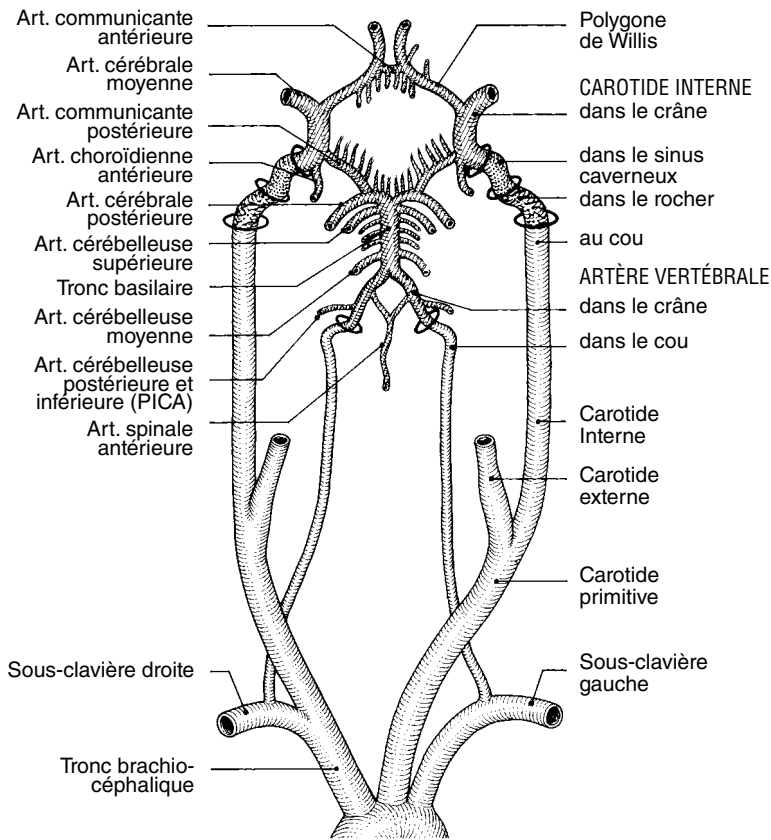


Figure 19.1. Diagramme des artères du cerveau : les quatre grands axes.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

segment A1. Ces perforantes vascularisent la partie interne de la tête du noyau caudé, la partie antérieure du putamen, la moitié inférieure du bras antérieur de la capsule interne, l'hypothalamus antérieur. L'artère communicante antérieure donne aussi des perforantes pour l'hypothalamus antérieur, la commissure antérieure, le fornix.

Artère cérébrale moyenne ou sylvienne

Le segment M1 se porte transversalement en dehors jusqu'au pli de passage frontotemporal, au pôle de l'insula. L'artère cérébrale moyenne se dirige ensuite en arrière et en haut dans la scissure de Sylvius (segment M2), jusqu'au pli courbe où elle se termine (artère du pli courbe).

- **Territoire cortico-sous-cortical.** Il comprend la partie externe de la face inférieure du lobe frontal, l'insula, la plus grande partie de la face externe de l'hémisphère à l'exception du pôle antérieur et du bord supérieur (artère cérébrale

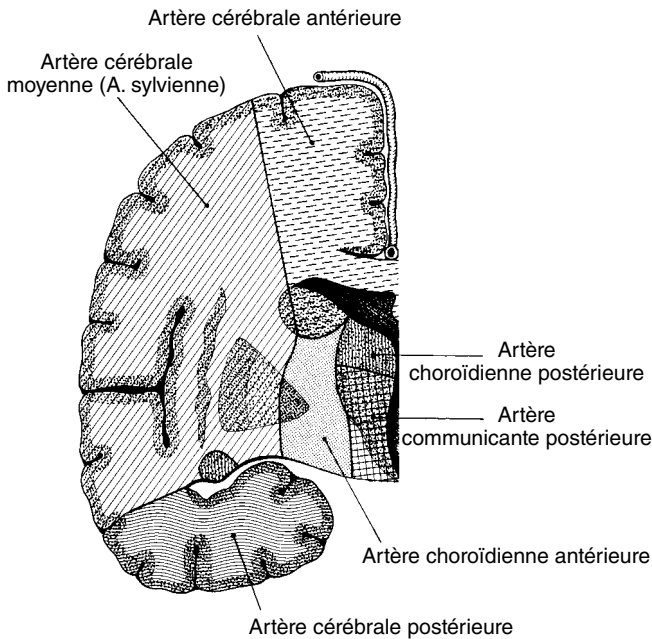


Figure 19.2. Représentation schématique des territoires artériels de cerveau.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

antérieure), du pôle postérieur, de la troisième circonvolution temporale et des suivantes (artère cérébrale postérieure).

- **Artères perforantes.** Elles proviennent du segment M1, vascularisent le putamen, la partie externe du pallidum, la partie externe de la tête et le corps du noyau caudé, la capsule interne (partie supérieure des bras antérieur et postérieur).

Artère choroïdienne antérieure

Longue et de petit calibre, l'artère choroïdienne antérieure se dirige en arrière et contourne le pédoncule cérébral en suivant le tractus optique jusqu'au corps genouillé externe.

Elle irrigue le tractus optique, le corps genouillé latéral, la partie interne du pallidum, la queue du noyau caudé et le noyau amygdalien, la partie antérieure du cortex hippocampique, le bras postérieur de la capsule interne (dans sa partie inférieure) et le segment rétrolenticulaire de celle-ci.

Artère communicante postérieure

Cette artère unit l'artère carotide interne et l'artère cérébrale postérieure. Elle donne des branches au thalamus (pédicule rétomamillaire), à l'hypothalamus (région infundibulo-tubérienne), au noyau sous-thalamique et au pédoncule cérébral.

Système vertébro-basilaire

Artères vertébrales

Chaque artère vertébrale naît à la base du cou de l'artère sous-clavière. Après un court trajet dans la région sous- et rétropleurale, elle s'enfonce dans un canal osseux, creusé dans les apophyses transverses des vertèbres cervicales. L'artère vertébrale pénètre dans le crâne par le trou occipital et chemine sur la face antérieure du bulbe jusqu'au sillon bulbo-protubérantiel, où elle fusionne avec son homologue pour former le tronc basilaire. Au cours de son trajet intracrânien elle donne :

- une artère spinale antérieure, qui rejoint celle du côté opposé pour former l'axe artériel spinal antérieur médian ; une artère spinale postérieure, qui peut aussi provenir de l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure ;
- des rameaux perforants qui se distribuent au bulbe ;
- l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure (PICA), qui contourne le bulbe pour se terminer à la face inférieure du cervelet où elle se divise en une branche médiane pour la partie inférieure du vermis et une branche latérale pour la face inférieure et la face postérieure du cervelet. Il arrive qu'une artère vertébrale se termine par l'artère cérébelleuse postérieure et inférieure.

Tronc basilaire

Né de la fusion des deux artères vertébrales, le tronc basilaire monte sur la face antérieure de la protubérance et se termine au niveau du sillon ponto-pédonculaire en se divisant en deux artères cérébrales postérieures. Il donne :

- des artères perforantes destinées au bulbe et à la protubérance ;
- des artères circonférentielles courtes et longues :
 - l'artère de la fossette latérale du bulbe,
 - l'artère cérébelleuse antéro-inférieure, qui vascularise la face antérieure du cervelet, le flocculus et le pédoncule cérébelleux moyen et donne le plus souvent l'artère auditive interne,
 - l'artère cérébelleuse supérieure, qui naît du tronc basilaire juste avant sa bifurcation, vascularise la partie supérieure du cervelet et le noyau dentelé.

Artères cérébrales postérieures

Chaque artère cérébrale postérieure contourne le pédoncule cérébral, atteint la face inférieure du lobe temporo-occipital, et se porte en arrière jusqu'à la scissure calcarine où elle se termine (artère calcarine). La partie initiale de l'artère cérébrale postérieure (P1), située entre la bifurcation du tronc basilaire et la jonction avec la communicante postérieure, est aussi dénommée *artère communicante basilaire*. Cette partie initiale peut manquer, la cérébrale postérieure (P2) dépendant alors de la carotide interne. L'artère cérébrale postérieure donne :

- des artères perforantes, provenant de P1 et de la partie initiale de P2, destinées au mésencéphale, à l'hypothalamus postérieur et au thalamus (pédicules thalamo-perforé et thalamo-genouillé, pédicule des artères choroïdiennes postérieures) ;
- des branches terminales, qui irriguent la face inféro-interne du lobe temporal et du lobe occipital et le splénium du corps calleux.

Territoires artériels du tronc cérébral

On distingue :

- un *territoire paramédian* vascularisé à partir des artères vertébrale, spinale antérieure et cérébelleuse postéro-inférieure (PICA) pour le bulbe ; du tronc basilaire pour le pont ; de la bifurcation du tronc basilaire et des artères choroïdienne postéro-médiane et choroïdienne antérieure pour le mésencéphale ;
- un *territoire latéral* vascularisé à partir des artères cérébelleuses postérieure et inférieure et vertébrale pour le bulbe ; du tronc basilaire et des artères cérébelleuses antéro-inférieure et supérieure pour le pont ; de l'artère communicante basilaire pour le mésencéphale ;
- un *territoire postérieur* vascularisé par l'artère spinale postérieure et la PICA pour le bulbe, par l'artère cérébelleuse supérieure pour le pont ; par les artères cérébelleuses supérieure, colliculaire et choroïdienne postéro-médiane pour le mésencéphale.

Voies de suppléance

Le dispositif artériel est tel qu'une adaptation circulatoire est possible grâce à des voies de suppléance. Il en existe trois principales.

Polygone de Willis

Le polygone de Willis ([figure 19.3](#)) est composé de la partie initiale des deux artères cérébrales antérieures unies par la communicante antérieure, des deux artères communicantes postérieures et de la partie initiale des deux artères cérébrales postérieures (communicantes basilaires). Le polygone de Willis offre ainsi un passage à la circulation d'un côté à l'autre et permet aux systèmes carotidien et vertébro-basilaire, lorsqu'il est normalement constitué et indemne de lésion occlusive, de se suppléer. Cependant, ce dispositif est souvent le siège de remaniements athéroscléreux ou de variations anatomiques qui en réduisent l'efficacité : communicante antérieure grêle, les deux cérébrales antérieures naissant de la même carotide, communicante postérieure filiforme, une ou deux artères cérébrales postérieures naissant du système carotidien.

Anastomoses entre les artères carotide interne et carotide externe dans l'orbite

Dans l'orbite, un système d'anastomoses unit l'artère ophtalmique, née de l'artère carotide interne, à des branches des artères maxillaire interne et surtout faciale, nées de l'artère carotide externe. Lorsqu'il existe une occlusion de l'artère carotide interne, en amont de l'origine de l'artère ophtalmique, le sens de la circulation dans l'artère ophtalmique peut être inversé, assurant une revascularisation du territoire carotidien ([figure 19.4](#)).

Réseau anastomotique superficiel

À la surface du cerveau, les différents territoires artériels sont reliés par des anastomoses dont l'importance est très variable d'un individu à l'autre. Ces anastomoses

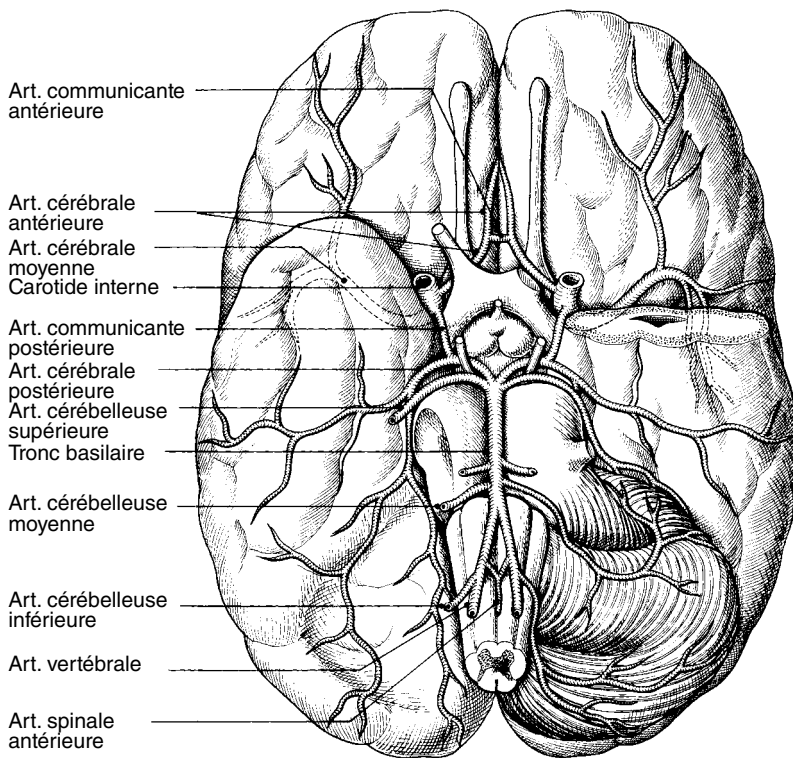


Figure 19.3. Le polygone de Willis et les vaisseaux de la base.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

pie-mériennes peuvent assurer une revascularisation à contre-courant dans le territoire d'une artère occluse.

De ce réseau artériel situé à la surface du cerveau proviennent des artères de petit calibre qui pénètrent à l'intérieur du parenchyme cérébral : ce sont des artères perforantes plus ou moins longues selon qu'elles sont destinées à la région cortico-sous-corticale, à la substance blanche profonde périventriculaire ou aux noyaux de la base. Ces artères perforantes sont accompagnées par des prolongements du LCR (liquide céphalorachidien) contenus dans les espaces de Virchow-Robin qui, lorsqu'ils sont dilatés, peuvent être visibles en IRM (imagerie par résonance magnétique).

Débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral représente 15 % du débit cardiaque, soit 750 ml/min. Les résultats sont souvent donnés pour 100 g de tissu nerveux, soit 52 ml/min.

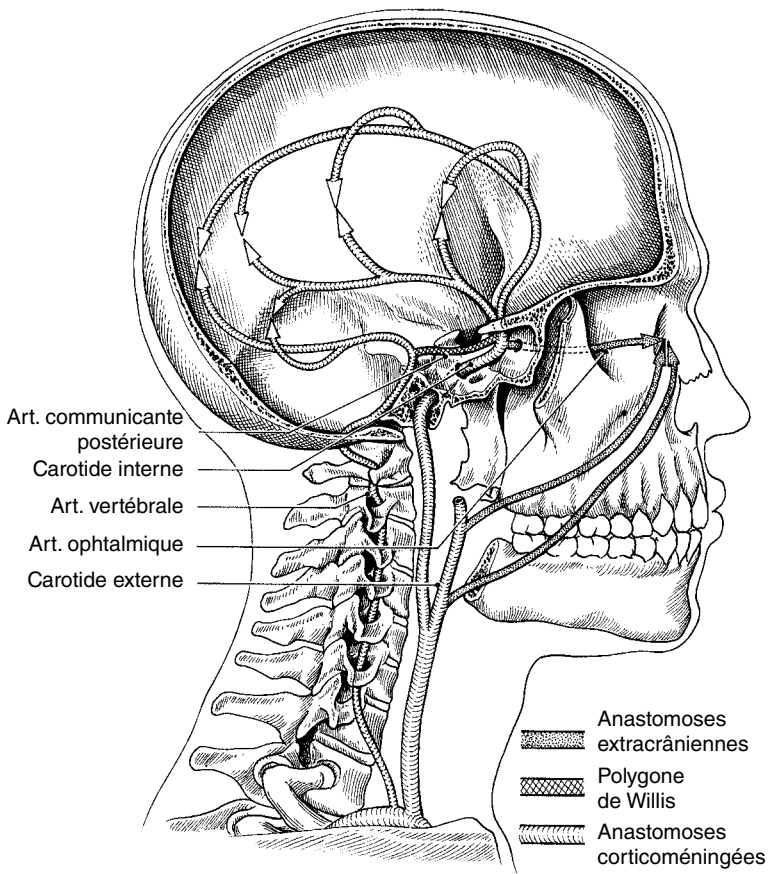


Figure 19.4. Les anastomoses du système carotidien.

Chaque artère carotide interne est anastomosée :

- avec son homologue par l'artère communicante antérieure, dont la valeur fonctionnelle est variable mais rarement nulle ;
- avec l'artère carotide externe : l'artère nasale, branche de l'artère ophtalmique, est anastomosée bout à bout avec l'artère angulaire, terminaison de l'artère faciale. En outre, d'autres branches de l'artère ophtalmique sont anastomosées avec des branches de l'artère maxillaire interne ;
- avec le système vertébro-basilaire par l'artère communicante postérieure et par des anastomoses méningées unissant des branches de l'artère cérébrale postérieure avec des branches de l'artère cérébrale antérieure et de l'artère cérébrale moyenne.

Au total, la circulation cérébrale, tout en se faisant sur un mode relativement fixe dans les conditions normales, est douée, grâce aux réseaux anastomotiques, d'une remarquable souplesse d'adaptation.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Mesure du débit sanguin cérébral

Le débit sanguin cérébral régional peut être apprécié de façon non invasive par :

- la TEP (tomographie par émission de positons) qui permet une étude tridimensionnelle du débit sanguin régional, ainsi que du métabolisme de l'oxygène et du glucose ;
- le SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) qui utilise des isotopes dont la diffusion est proportionnelle au débit sanguin et dont la rétention cérébrale est suffisante pour permettre une imagerie tomographique. L'existence ou non d'une « réserve circulatoire cérébrale » dans une région déterminée peut être appréciée en évaluant le débit sanguin régional avant et après administration de Diamox®, qui entraîne normalement une vasodilatation cérébrale.

Régulation du débit sanguin cérébral

Autorégulation

La circulation cérébrale est remarquable par son indépendance relative à l'égard du système nerveux autonome et par sa capacité à maintenir un débit constant malgré les variations de la pression artérielle systémique. Tant que la pression artérielle reste supérieure à 60 mmHg, le débit sanguin cérébral varie peu du fait d'une vasodilatation avec diminution de la résistance vasculaire cérébrale. Au-dessous de ce chiffre, qui marque la limite inférieure de l'autorégulation, le débit sanguin cérébral s'effondre rapidement. Un mécanisme inverse de vasoconstriction et d'augmentation de la résistance vasculaire assure la constance du débit sanguin cérébral en présence d'une élévation de la pression artérielle. Il existe aussi une limite supérieure pour cette autorégulation, au-delà de laquelle le débit augmente en relation avec la pression artérielle systémique. Il faut noter que, chez le sujet hypertendu, la limite inférieure et la limite supérieure de l'autorégulation sont déplacées vers le haut. Dans diverses conditions pathologiques (traumatisme crânien, pathologie vasculaire cérébrale), on peut observer une perte de l'autorégulation qui fait que la perfusion cérébrale dépend passivement de la pression artérielle systémique.

Influences humérales et métaboliques

Les vaisseaux cérébraux sont très sensibles à la composition chimique du sang :

- une augmentation de la PaCO_2 entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral par dilatation du lit vasculaire cérébral. La présence de 5 à 7 % de CO_2 dans l'air inspiré fait monter le débit cérébral à 93 ml/100 g/min, c'est-à-dire presque le double de la normale ;
- inversement, une hypocapnie par hyperventilation prolongée fait tomber le débit sanguin cérébral à 34 ml/100 g/min (vasoconstriction) ;
- l'hypoxie augmente le débit sanguin cérébral comme le fait l'hypercapnie, mais à un degré moindre. L'inhalation d'air ne contenant que 10 % d'oxygène fait monter le débit sanguin cérébral à 73 ml/100 g/min ;
- l'hyperoxie a un effet inverse. L'inhalation d'air contenant 85 % d'oxygène fait tomber le débit à 34 ml/100 g/min ;

- l'acidose augmente le débit sanguin cérébral par vasodilatation cérébrale tandis que l'alcalose a un effet inverse, mais le pH semble avoir un rôle moins important à l'état physiologique que celui joué par les variations des taux de CO_2 et d' O_2 .

Il existe aussi un contrôle régional du débit sanguin :

- rôle du chimisme local : variations in situ du CO_2 , de l' O_2 , du pH et de nombreux métabolites ;
- contrôle par des neurones dont les axones projettent à la fois sur d'autres neurones et sur l'environnement microcirculatoire de ces neurones, ce qui permettrait un couplage particulièrement précis entre l'activité métabolique et la circulation.

Accidents ischémiques cérébraux

La survenue d'un accident ischémique cérébral est la conséquence d'une réduction critique du débit sanguin en aval de l'occlusion partielle ou totale d'une artère cérébrale. On distingue schématiquement deux variétés d'accidents ischémiques cérébraux :

- les *accidents ischémiques transitoires*, qui correspondent à un dysfonctionnement neurologique en relation avec une ischémie focale cérébrale ou rétinienne de durée brève ;
- les *accidents ischémiques constitués*, qui correspondent à la constitution d'un infarctus cérébral.

Accidents ischémiques transitoires

Un accident ischémique transitoire (AIT) correspond à une ischémie passagère n'aboutissant pas à la constitution d'un infarctus cérébral. Il avait été défini initialement comme un épisode neurologique entièrement résolutif en moins de 24 heures.

En fait, la plupart des AIT sont résolutifs en moins d'une heure, et lorsque les symptômes durent plus longtemps, la probabilité d'une résolution complète est inférieure à 15 % des cas. Le scanner X a montré qu'un AIT défini par la durée de 24 heures est lié à la constitution d'un infarctus de petite taille dans 25 % des cas, plus souvent si l'AIT est long, de l'ordre de 6 heures, que s'il est court, de l'ordre de 20 minutes. En IRM de diffusion, une anomalie est décelée dans 50 % des cas et la probabilité d'un examen positif augmente avec la durée des symptômes. De tels cas ne doivent pas être considérés comme des AIT, mais comme des infarctus cérébraux ayant donné lieu à une symptomatologie transitoire.

Ces faits ont conduit à proposer une nouvelle définition de l'AIT : « Épisode bref de dysfonctionnement neurologique lié à une ischémie focale cérébrale ou rétinienne, dont les symptômes cliniques durent typiquement moins d'une heure, sans preuve d'infarctus aigu » : l'IRM, y compris l'IRM de diffusion, ne montre pas d'anomalie. En revanche, l'IRM de perfusion peut objectiver une hypoperfusion focale.

Manifestations cliniques

- Un caractère évolutif important est la constitution rapide, en quelques secondes, de la sémiologie d'un AIT, qu'elle soit simple ou complexe.
- Dans le territoire carotidien, il peut s'agir d'un déficit moteur ou d'un trouble sensitif intéressant un hémicorps ou un membre, d'un trouble du langage, d'une cécité monoculaire transitoire.
- Dans le territoire vertébro-basilaire, on peut retenir comme évocateurs un déficit moteur ou sensitif bilatéral, une ataxie de type cérébelleux. En raison du caractère peu spécifique de certaines manifestations, le diagnostic d'AIT dans le territoire vertébro-basilaire ne peut être retenu que si deux ou plus de ces manifestations surviennent simultanément : vertige, diplopie, dysphagie, *drop attack*. De même, un ictus amnésique ne peut être attribué à une ischémie dans le territoire vertébro-basilaire que s'il est associé à d'autres manifestations évocatrices. Certains symptômes, lorsqu'ils sont isolés, tels qu'une hémianopsie ou une dysarthrie, ne peuvent être attribués avec certitude au territoire carotidien ou vertébro-basilaire.

Diagnostic

Le diagnostic d'accident ischémique transitoire repose en règle générale sur le seul interrogatoire. Il ne doit pas être porté de façon abusive devant une syncope ou devant des manifestations fonctionnelles telles qu'on en observe chez les patients anxieux, en relation notamment avec un syndrome d'hyperventilation : malaises de type lipothymique, troubles visuels mal définis, sensations vertigineuses, paresthésies parfois limitées à un hémicorps. La distinction doit être faite aussi avec l'aura neurologique d'une migraine, dont les symptômes se constituent et s'étendent progressivement en quelques minutes, ainsi qu'avec l'hypoglycémie, qui comporte parfois des manifestations focales. Une crise d'épilepsie partielle n'est pas toujours facile à éliminer, d'autant plus que des manifestations cloniques au niveau d'un membre ont été décrites au cours de certains AIT (« *shaking stroke* »). Enfin, un épisode ressemblant étroitement à un AIT peut être la manifestation révélatrice d'une tumeur cérébrale, d'un hématome sous-dural ou d'une hémorragie intracérébrale limitée.

Signification pronostique

La survenue d'un AIT constitue un facteur de risque très important qui doit être pris en considération pour tenter de prévenir un accident plus sévère.

Vingt-cinq pour cent environ des patients ayant eu un AIT auront dans les cinq ans un infarctus cérébral, avec un risque plus grand pendant la première année. Pendant les trois premiers mois, un infarctus cérébral survient dans environ 10 % des cas et, dans la moitié de ces cas, l'infarctus survient dans les 48 premières heures.

Le risque de survenue précoce d'un infarctus est d'autant plus grand qu'il existe des facteurs de risques identifiés. Pour quantifier ce risque, le score ABCD a été proposé : âge > 60 ans (1 point) ; PA systolique > 140 mmHg et/ou PA diastolique ≥ 90 mmHg (1 point) ; caractéristiques de l'AIT : hémiparésie (2 points), trouble du langage (1 point), autres signes (0 point) ; durée de l'AIT : ≥ 60 min (2 points), 10 à

59 minutes (1 point), < 10 minutes (0 point). Selon ce score, le risque de constitution d'un infarctus cérébral à 7 jours est de 0 % si le score est ≤ 3 , de 2,2 % pour un score à 4, de 16,3 % pour un score à 5 et de 35,5 % en cas de score ≥ 6 . Il est à noter que ce score n'intègre pas des éléments importants qui augmentent le risque de survenue précoce d'un infarctus : présence d'une sténose serrée de la carotide ou des artères intracrâniennes, ou d'une fibrillation auriculaire qui sont des facteurs de risque indépendants. Par ailleurs le risque de survenue d'un infarctus précoce est plus élevé lorsque l'IRM de diffusion est positive.

Il existe aussi un risque artériel général dans la mesure où la plupart des AIT sont liés à l'athérome. Le risque d'infarctus du myocarde et de mort subite à 5 ans est de l'ordre de 20 %. Il atteint 30 % lorsque l'on a mis en évidence des lésions athéromateuses importantes dans le territoire carotidien. D'un autre côté, l'existence d'une cardiopathie ischémique augmente de façon importante la probabilité de survenue d'un accident ischémique constitué.

Au décours d'un AIT, il est donc impératif d'entreprendre rapidement les investigations permettant d'en reconnaître la cause et d'instituer les mesures de prévention secondaire, qui seront envisagées plus loin.

Accidents ischémiques constitués : infarctus cérébraux

L'occlusion d'une artère cérébrale expose à la constitution d'un infarctus dans le territoire de cette artère (infarctus territoriaux). En fait, les conséquences de cette occlusion dépendent de différents facteurs : siège de l'occlusion, qualité des réseaux de suppléance, efficacité du traitement institué à la phase aiguë.

Neuropathologie

Macroscopiquement, aucune lésion n'est visible pendant les six premières heures. De la sixième à la trente-sixième heure, la zone lésée se ramollit, devient plus pâle, et la limite entre la substance grise et la substance blanche s'estompe. Au cours des jours suivants, les limites de l'infarctus se précisent. Un œdème est constant, dont l'importance est liée à l'étendue de l'infarctus. Dans les infarctus massifs, l'œdème peut mettre en jeu le pronostic vital par un mécanisme d'engagement : engagement trans-tentoriel, avec parfois hémorragie secondaire du tronc cérébral dans les infarctus hémisphériques, engagement dans le trou occipital dans le cas d'un infarctus cérébelleux.

L'examen microscopique montre des lésions ischémiques des neurones (noyaux foncés, cytoplasme très basophile et rétracté), un aspect congestif des vaisseaux. La zone ramollie est envahie par des infiltrats cellulaires formés d'abord de leucocytes pouvant simuler un processus inflammatoire, puis de macrophages qui se chargent de débris myéliniques et forment les corps granulo-grasieux. Ce processus de résorption par les macrophages se poursuit pendant plusieurs mois pour aboutir finalement à une cavité kystique résiduelle.

L'*infarctus hémorragique* est un aspect particulier qui résulte d'une extravasation sanguine au sein du foyer de ramollissement. Il s'agit le plus souvent de simples foyers de pétéchies plus ou moins confluent, mais parfois d'un véritable hématome.

Le mécanisme de la transformation hémorragique fait intervenir le rétablissement de la perfusion dans un territoire dont les vaisseaux ont été altérés par l'ischémie. Le rétablissement de la circulation peut être le fait des voies de suppléance, mais aussi de la dissolution ou de la mobilisation d'un caillot, ce mécanisme étant surtout en cause dans les infarctus d'origine embolique (figure 19.5).

La transformation hémorragique d'un infarctus peut survenir spontanément, mais il existe des facteurs favorisants : traitement anticoagulant, fibrinolyse, désobstruction carotidienne effectuée à la phase aiguë du ramollissement.

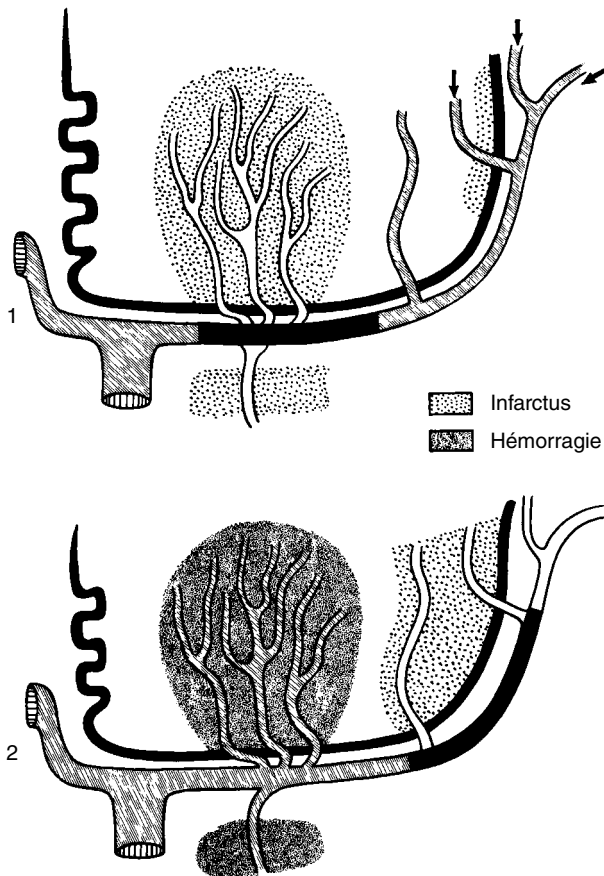


Figure 19.5. Infarctus hémorragique d'origine embolique.

1. Occlusion embolique entraînant un infarctus superficiel et profond.

2. Lyse du caillot ; hémorragies lors de l'irruption secondaire du sang dans le territoire profond initialement ischémié.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Pénombre ischémique

La tomographie par émission de positons (TEP) permet d'évaluer au sein du foyer ischémique la perfusion cérébrale, la consommation et le taux d'extraction de l'O₂. Il est ainsi possible de reconnaître une zone centrale sévèrement ischémique évoluant inexorablement vers la constitution d'un infarctus, et une zone périphérique où persiste une « perfusion de misère », insuffisante pour maintenir une activité fonctionnelle, mais dont l'évolution vers l'infarctus n'est pas inéluctable. Cette zone, qui correspond à la pénombre ischémique, est la cible des traitements visant à assurer la revascularisation et la neuroprotection.

Formes anatomo-cliniques des infarctus cérébraux

Infarctus du territoire carotidien

Infarctus du territoire de l'artère cérébrale moyenne (infarctus sylvien)

C'est le plus fréquent (80 %) des infarctus hémisphériques.

- Infarctus sylvien total. Résultant d'une occlusion proximale de l'artère cérébrale moyenne, en amont de l'origine des artères perforantes (figure 19.6), il intéresse le territoire profond et le territoire superficiel de l'artère cérébrale moyenne (figure 19.7). La sémiologie associe une hémiplégie complète, une hémianesthésie, une hémianopsie latérale homonyme, une déviation de la tête et des yeux du côté de la lésion cérébrale. L'aphasie est massive dans les lésions de l'hémisphère dominant ; il en est de même pour l'anosognosie et l'hémiasomatognosie dans celles de l'hémisphère mineur. Des troubles de la vigilance sont habituels, en relation avec l'œdème cérébral, qui comprime les structures profondes et met en jeu le pronostic vital. Une craniectomie décompressive peut parfois être envisagée dans de tels cas. Des séquelles fonctionnelles sont la règle lorsque le malade survit.

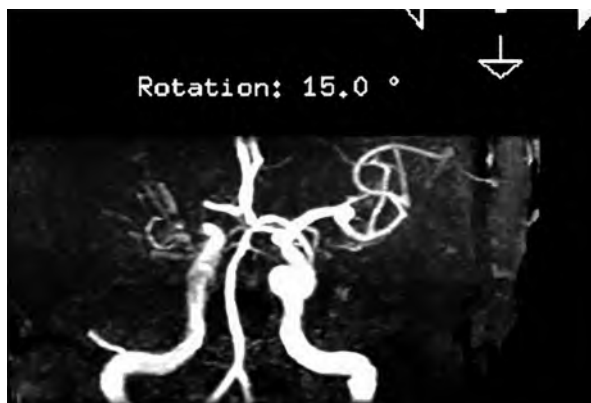


Figure 19.6. IRM : séquence TOF : occlusion de l'artère cérébrale moyenne droite dans son segment M1.
IRM : imagerie par résonance magnétique.

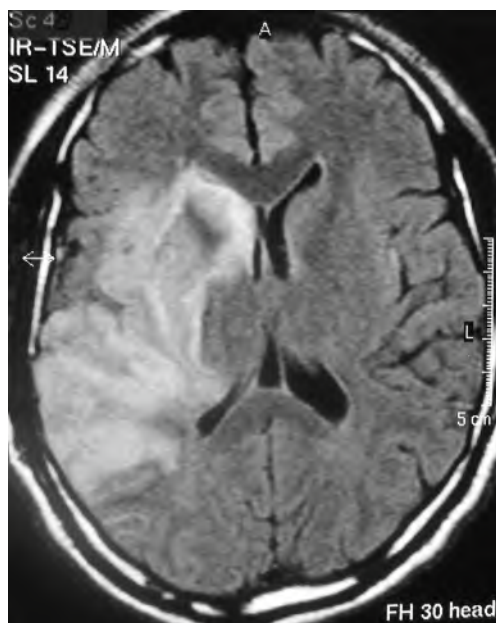


Figure 19.7. IRM, coupe axiale en séquence Flair.
Infarctus sylvien total, superficiel et profond.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- Infarctus sylvien profond. Il occupe le territoire des branches perforantes de l'artère cérébrale moyenne : noyau caudé et noyau lenticulaire, capsule interne. Le tableau est dominé par une hémiplégie associée en cas de lésion de l'hémisphère dominant à une aphasie dynamique avec réduction de la fluence.
- Infarctus sylvien superficiels. Ils ont une expression variable selon que l'atteinte du territoire cortico-sous-cortical de l'artère est étendue ou parcellaire. Dans les lésions limitées, on peut observer de façon plus ou moins isolée : une hémiplégie à prédominance brachiofaciale (frontale ascendante), un hémisyn-drome sensitif prédominant sur les sensibilités épicritiques (pariétale ascendante), une hémianopsie latérale homonyme, parfois en quadrant supérieur ou inférieur (radiations optiques). Dans les lésions de l'hémisphère dominant, des troubles du langage sont habituels : aphasie de Broca volontiers associée à une apraxie idéomotrice ou rarement une anarthrie pure dans les lésions antérieures ; aphasie de Wernicke, parfois aphasie de conduction, aphasie transcorticale sensorielle ou syndrome de Gerstmann dans les lésions postérieures temporo-pariétales. Les infarctus du territoire postérieur de l'artère cérébrale moyenne de l'hémisphère mineur entraînent

un syndrome de négligence intéressant l'hémicorps et l'hémi-espace controlatéraux (lésion pariétale postérieure), parfois un état confusionnel plus ou moins isolé (lésion temporale).

Infarctus du territoire de l'artère cérébrale antérieure

Il se manifeste par une paralysie du membre inférieur (monoplégie crurale). Au membre supérieur, on note un certain degré d'hypertonie, associée à un *grasping* et souvent même à un véritable comportement de préhension. L'indifférence, la tendance aux stéréotypies, les troubles du comportement urinaire et, dans les lésions gauches, une aphasia dynamique, achèvent de caractériser la séméiologie frontale prédominante. Ce type d'infarctus peut résulter soit d'une occlusion de la cérébrale antérieure au-delà de l'artère communicante antérieure, soit d'une obstruction de la terminaison carotidienne, lorsque la communicante antérieure ne joue pas son rôle de suppléance. Lorsque les deux artères cérébrales antérieures naissent d'une seule carotide interne par un tronc commun, l'occlusion de ce dernier entraîne un tableau plus sévère, plus ou moins proche du « mutisme akinétique ».

Infarctus du territoire de l'artère choroïdienne antérieure

Il entraîne, lorsque la séméiologie est au complet, une hémiplegie avec hémidéficit sensitif par atteinte du bras postérieur de la capsule interne dans sa partie basse, et une hémianopsie par atteinte de la bandelette optique ou du corps genouillé externe. L'absence d'aphasia est notable dans les atteintes de l'hémisphère dominant.

Infarctus du territoire vertébro-basilaire

Infarctus occipitaux (territoire de l'artère cérébrale postérieure)

En fonction de la localisation de l'occlusion sur l'artère cérébrale postérieure, l'infarctus occipital peut être isolé ou associé à un infarctus thalamique. Le signe majeur d'un infarctus occipital est une *hémianopsie latérale homonyme*. Les infarctus occipitaux bilatéraux, résultant notamment d'une occlusion de la partie terminale du tronc basilaire, donnent lieu à une *cécité corticale* (réflexe photomoteur conservé) ou à une hémianopsie latérale homonyme bilatérale avec vision tubulaire.

Les troubles du champ visuel peuvent être associés à des manifestations qui sont en relation avec l'atteinte du cortex associatif occipitotemporal inférieur. La formule de ces troubles dépend du côté atteint.

- *Dans les lésions gauches*, l'atteinte du cortex associatif occipitotemporal inférieur peut être responsable d'une *agnosie visuelle*, voire d'une agnosie multimodale ; une lésion déconnectant le langage des informations visuelles provenant des aires visuelles ipsilatérales, mais aussi controlatérales du fait d'une lésion du splénium, peut être responsable d'une *anomie des couleurs* et/ou d'une *alexie pure sans agraphie*.

- *Dans les lésions droites*, l'atteinte du cortex associatif occipitotemporal inférieur joue le rôle principal dans la survenue d'une *prosopagnosie*, même si les lésions sont le plus souvent bilatérales.

Des *troubles mnésiques* de type korsakovien sont le plus souvent dus à des lésions bilatérales atteignant notamment les régions hippocampiques. Des troubles mnésiques durables sont cependant possibles lors de lésions limitées au territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche.

Infarctus thalamiques

La vascularisation du thalamus provient des segments P1 (artère communicante basilaire) et P2 de l'artère cérébrale postérieure, et de l'artère communicante postérieure.

Le *pôle antérieur du thalamus* est irrigué par l'*artère tubéro-thalamique* (artère polaire) qui a son origine sur l'artère communicante postérieure. L'infarctus résultant d'une occlusion de cette artère intéresse notamment le noyau ventral antérieur, le noyau réticulaire et le faisceau mamillo-thalamique. Il se traduit par un syndrome neuropsychologique comportant de l'apathie, de l'indifférence, un syndrome dysexécutif de type frontal, des troubles de la mémoire et du langage dans les lésions gauches, des troubles visuospaciaux dans les lésions droites. Cette artère polaire est absente dans un tiers des cas : son territoire dépend alors de l'artère thalamique paramédiane dont l'occlusion peut être responsable d'un syndrome neuropsychologique particulièrement sévère.

Le *thalamus paramédian* est irrigué par l'*artère thalamique paramédiane* (pédicule thalamo-perforé) qui naît du segment P1 de l'artère cérébrale postérieure (artère communicante basilaire). Un infarctus dans ce territoire artériel intéresse notamment le noyau dorso-médian et les noyaux intralaminaires. Son expression clinique est dominée par une altération de la conscience, un état confusionnel avec dans les lésions gauches des troubles du langage (voir « Aphasies sous-corticales », chapitre 10) et dans les lésions droites des troubles visuospaciaux.

Les artères paramédianes droite et gauche du thalamus naissent parfois par un tronc commun à partir d'une artère communicante basilaire. L'occlusion de ce tronc commun entraîne un infarctus thalamique paramédian bilatéral se traduisant par des troubles de la vigilance ou un mutisme akinétique. L'évolution peut se faire vers un syndrome amnésique de Korsakoff lié à l'atteinte bilatérale du noyau dorso-médian. L'association aux troubles de la mémoire de modifications du comportement et de la personnalité peut réaliser le tableau de la démence thalamique.

Un infarctus thalamique paramédian bilatéral peut aussi être la conséquence d'une occlusion de la terminaison du tronc basilaire (« *top of the basilar syndrome* »). Dans ce cas, l'occlusion intéresse aussi les artères mésentéphaliques paramédianes naissant au niveau de la bifurcation du tronc basilaire, ajoutant aux lésions thalamiques un infarctus mésentéphalique paramédian uni- ou bilatéral se traduisant notamment par des troubles de la motilité oculaire de type nucléaire et/ou supranucléaire.

Le *thalamus inféro-latéral* est irrigué par des artères naissant du segment P2 de l'artère cérébrale postérieure, au-delà de l'artère communicante postérieure (artères inférolatérales, pédicule thalamo-genouillé). L'occlusion de ces artères donne lieu à un infarctus qui intéresse le groupe nucléaire ventral postérieur (VPL, VPI,

VPM), le noyau ventro-latéral et le corps genouillé médian. L'expression clinique d'un infarctus résultant de l'occlusion de ces artères est le syndrome sensitif thalamique de Déjerine-Roussy par l'atteinte du noyau ventro-postéro-latéral, relais de la sensibilité, souvent associé à une ataxie par atteinte du noyau ventro-latéral, relais des projections cérébelleuses vers le cortex cérébral et à une hémianopsie latérale homonyme par atteinte du corps genouillé médian.

La partie postérieure du thalamus est irriguée par les artères choroidiennes postérieures qui naissent de l'artère cérébrale postérieure, près de l'artère communicante postérieure. La sémiologie des infarctus intéressant ce territoire qui comprend le pulvinar et le corps genouillé latéral est difficile à distinguer de celle des territoires voisins.

Infarctus du tronc cérébral

Syndrome de Wallenberg

Il résulte d'un infarctus de la région postéro-latérale rétro-olivaire du bulbe irriguée par l'artère de la fossette latérale qui naît soit de la PICA, soit de l'artère vertébrale. L'installation est brusque, marquée par de grands vertiges, une céphalée postérieure, des troubles de déglutition, parfois un hoquet.

La sémiologie neurologique est riche et complexe (figure 19.8) :

- *du côté de la lésion* : une anesthésie faciale dissociée respectant la sensibilité tactile, un signe de Claude-Bernard-Horner, une paralysie de l'hémivoile, de l'hémipharynx et de la corde vocale, un syndrome vestibulaire (nystagmus rotatoire, déviation des index, parfois véritable latéropulsion), un hémisyndrome cérébelleux ;
- *du côté opposé à la lésion* : une hémianesthésie des membres, de type dissocié, spinothalamique, réalisant avec l'anesthésie faciale un syndrome sensitif alterne.

Le pronostic des infarctus limités au territoire latéral du bulbe est relativement favorable. Le signe de Claude-Bernard-Horner, le syndrome sensitif alterne sont les manifestations les plus durables ; l'apparition secondaire d'une hyperpathie et de douleurs neuropathiques n'est pas rare.

Les variations du dispositif vasculaire latéro-bulbaire expliquent la fréquence des syndromes de Wallenberg incomplets, mais aussi des syndromes de Wallenberg dépassés, avec en particulier l'association d'un infarctus cérébelleux. Un syndrome voisin mais comportant une surdité suggère un infarctus dans le territoire de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure d'où naît le plus souvent l'artère auditive interne.

Syndrome de l'artère cérébelleuse supérieure

Un infarctus du territoire de cette artère, qui vascularise la partie latérale de la protubérance et la face supérieure du cervelet jusqu'au noyau dentelé, entraîne : du côté opposé à la lésion, un déficit de la sensibilité thermoalgique intéressant la face ; du côté de la lésion, un syndrome cérébelleux, un syndrome de Claude-Bernard-Horner. Il s'y associe parfois une hypoacousie par atteinte du noyau cochléaire, une diplopie par atteinte du IV.

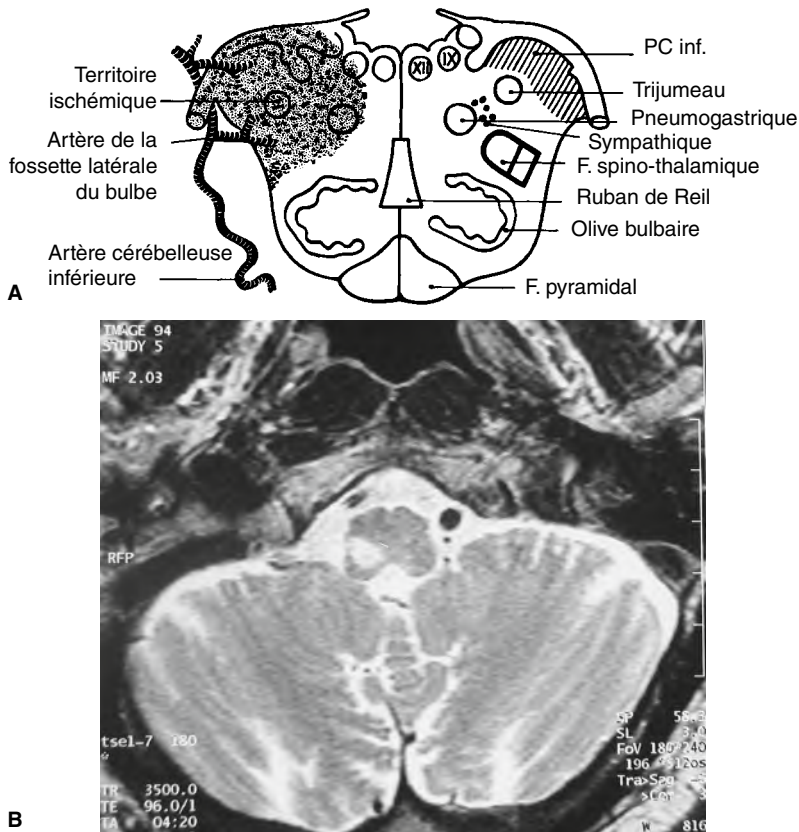


Figure 19.8. Infarctus bulbaire postéro-latéral rétro-olivaire.

A. Schéma de la lésion.

B. IRM pondérée en T2.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Infarctus paramédians du tronc cérébral

- Infarctus bulbaire paramédian. Exceptionnel, il intéresse le territoire antéro-médial du bulbe vascularisé par l'artère spinale antérieure dans sa partie basse et par l'artère vertébrale dans sa partie haute. La formule la plus évocatrice associe une paralysie linguale homolatérale à une atteinte controlatérale des membres, motrice et sensitive de type lemniscal.
- Infarctus protubérantiel paramédian. Il donne lieu à une hémiplégie controlatérale et, du côté de la lésion, à une paralysie du VI et à une paralysie de la latéralité (syndrome de Foville). Un infarctus bilatéral de ce territoire, résultant d'une occlusion du tronc basilaire est responsable d'un *locked-in syndrome*.
- Infarctus mésencéphalique paramédian. Il est dominé par une paralysie du III, complète ou dissociée, par atteinte des fibres ou du noyau, tandis que l'on peut

observer du côté opposé à la lésion une hémiplégie par atteinte du pédoncule cérébral (syndrome de Weber) ou un syndrome cérébelleux par atteinte des fibres du pédoncule cérébelleux supérieur après leur décussation dans le noyau rouge (syndrome de Claude). C'est dans cette localisation qu'a été décrite l'hallucinose pédonculaire, remarquable par la richesse et la précision des hallucinations visuelles, et par l'attitude critique du patient. En fait, d'autres localisations lésionnelles (thalamus, pont) interférant probablement avec l'organisation du sommeil ont été décrites.

Infarctus cérébelleux

Les artères vascularisant le cervelet sont des artères circonférentielles longues participant au passage à la vascularisation du tronc cérébral. Il en résulte que la sémiologie d'un infarctus cérébelleux est souvent associée à celle d'un infarctus du tronc cérébral, notamment de la région rétro-olivaire du bulbe (syndrome de Wallenberg) ou de la région latérale du tegmentum pontin (syndrome de l'artère cérébelleuse supérieure).

Le tableau clinique d'un infarctus cérébelleux associe des vertiges, des vomissements, une dysarthrie, une ataxie cérébelleuse, un nystagmus. Les formes graves œdémateuses peuvent nécessiter un geste neurochirurgical du fait de la compression du tronc cérébral, d'une menace d'engagement des amygdales cérébelleuses, du développement d'une hydrocéphalie. À l'opposé, les formes « bénignes », dominées par une symptomatologie vertigineuse, peuvent faire évoquer une pathologie vestibulaire périphérique.

Infarctus des territoires de jonction

Lorsque plusieurs artères cérébrales sont occluses et/ou fortement sténosées, un infarctus peut survenir dans le territoire de jonction entre ces artères, notamment à l'occasion d'une hypotension sévère. Ces infarctus sont observés plus particulièrement à la jonction des territoires cérébrale antérieure-cérébrale moyenne et cérébrale postérieure-cérébrale moyenne. Dans le premier cas, la symptomatologie est dominée par un syndrome frontal, dans le second cas par des troubles complexes de l'utilisation du regard (syndrome de Balint) portant sur les données visuospatiales (difficultés à déplacer le regard d'un objet à un autre, impossibilité à compter le nombre d'objets visibles, incapacité à saisir la signification d'une image complexe alors que chacun des composants est parfaitement identifié...).

Lacunes cérébrales

Les lacunes, qui représentent environ 20 % des accidents vasculaires cérébraux, sont de petits infarctus de moins de 15 mm de diamètre résultant de l'occlusion d'une artériole perforante. Ces artérioles naissent de la partie initiale des branches terminales de la carotide interne et du tronc basilaire, ainsi que du tronc basilaire lui-même. La lésion artérielle responsable est le plus souvent un processus de lipohyalinose dont le facteur déterminant principal est l'hypertension artérielle, l'âge et le diabète étant des facteurs favorisants. Mais les lacunes peuvent aussi avoir une cause embolique, une angiopathie amyloïde, une maladie artérielle génétique : cadasil, carasil. Les lacunes ont pour siège de prédilection le

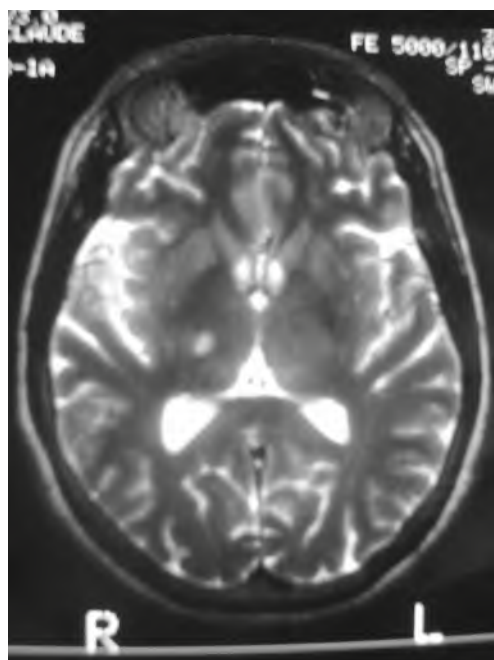


Figure 19.9. IRM pondérée en T2, coupe axiale : lacune thalamique.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

noyau lenticulaire, le noyau caudé, le thalamus (figure 19.9), la capsule interne, le pied de la protubérance. Elles sont plus souvent multiples qu'uniques. En fonction de leur situation stratégique, elles peuvent être responsables d'une hémiplégie motrice pure (bras postérieur de la capsule interne, pied de la protubérance), d'un hémisindrome sensitif (thalamus), d'une hémiparésie avec ataxie homolatérale (pied de la protubérance, bras postérieur de la capsule interne), du syndrome dysarthrie-maladresse de la main (pied de la protubérance). Nombre d'entre elles sont silencieuses.

La sémiologie peut se constituer d'emblée, mais aussi de façon progressive ou en marches d'escalier sur 24 à 36 heures. Dans environ 30 % des cas, la constitution de l'infarctus lacunaire est précédée d'accidents ischémiques transitoires, dont la répétition dans le même territoire suggère une véritable claudication dans le territoire d'une artère perforante (« AIT lacunaire »). Ces infarctus lacunaires sont généralement suivis d'une récupération importante.

La multiplicité des lacunes conduit à l'*état lacunaire*, dont l'expression la plus classique est le syndrome pseudobulbaire associé ou non à une démence artériopathique. Par ailleurs, des lacunes sont habituellement associées aux lésions de

la substance blanche caractéristiques de la leucoencéphalopathie artérioscléreuse de Binswanger.

Les infarctus lacunaires doivent être distingués d'images résultant de la dilatation des espaces de Virchow-Robin qui peuvent être de petite taille (« état criblé ») ou expansives dans la région thalamo-pédonculaire, pouvant comprimer l'aqueduc de Sylvius et provoquer une hydrocéphalie.

Prise en charge à la phase aiguë : l'urgence vasculaire cérébrale

C'est à la phase aiguë, qui correspond aux premières heures, que doivent être instituées les procédures visant à confirmer le diagnostic d'accident ischémique cérébral et à obtenir la reperméabilisation de l'artère occluse et la neuroprotection du tissu cérébral. La prévention secondaire visant à éviter la récurrence dépend de la cause de l'accident.

Diagnostic

Il est évoqué devant la constitution brutale d'un déficit neurologique focal dont la systématisation correspond à un territoire artériel. Le déficit peut être maximum d'emblée ou se compléter par à-coups, en marches d'escalier, ou de façon rapidement progressive. Des céphalées, parfois d'allure migraineuse, peuvent être associées. Des crises épileptiques, généralisées ou partielles, sont notées dans environ 5 % des cas.

Le diagnostic doit être étayé par une imagerie obtenue en urgence, car il existe des risques d'erreurs : avant tout avec une hémorragie cérébrale, mais aussi avec des épisodes d'allure vasculaire que l'on peut observer au cours de l'évolution de processus expansifs.

Le *scanner X*, sans injection de produit de contraste, élimine une hémorragie cérébrale. Il peut montrer des signes précoces d'ischémie : effacement des sillons ; perte de la différenciation entre substance blanche et substance grise, responsable d'une disparition du ruban cortical et d'un effacement du noyau lenticulaire. Parfois, le thrombus intra-artériel est visible sous la forme d'une hyperdensité spontanée de l'artère occluse. Plus tard, l'infarctus devient visible sous la forme d'une *hypodensité*. La transformation hémorragique de l'infarctus peut se traduire par un aspect inhomogène avec des zones d'hyperdensité. L'importance de l'œdème peut être appréciée par l'effet de masse plus ou moins marqué sur le système ventriculaire.

L'*IRM* est souvent l'examen de première intention. Elle doit comporter des séquences de diffusion qui mettent en évidence les anomalies précoces liées à l'ischémie. Lors de la constitution d'un accident ischémique, l'œdème cytotoxique se traduit par une diminution de la diffusion des molécules d'eau avec une augmentation de l'intensité du signal et une diminution du *coefficient apparent de diffusion (ADC)*. Ces anomalies apparaissent avant les autres modifications de l'*IRM* : signal hyperintense en Flair, visible d'abord au niveau des gyri corticaux,

qui apparaissent gonflés, avec effacement des sillons, s'étendant ensuite à la substance blanche. Les séquences en écho de gradient peuvent mettre en évidence la présence d'une composante hémorragique ou d'un thrombus dans l'artère occluse. Le TOF (*Time of Flight*) peut visualiser une éventuelle occlusion vasculaire proximale.

L'IRM de perfusion permet d'apprécier le flux sanguin au niveau capillaire. Un déficit de perfusion peut évoluer ou non vers la constitution d'un infarctus. Un déficit en perfusion plus étendu que l'image en diffusion semble traduire une zone de « pénombre ischémique », dont l'évolution est susceptible d'être influencée par le traitement assurant la reperméabilisation de l'artère occluse.

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) peut mettre en évidence les lésions artérielles responsables de l'ischémie.

Traitement

L'objectif du traitement de la phase aiguë est d'éviter ou de limiter le plus possible l'évolution vers un infarctus constitué. Le traitement préventif, qui dépend de la cause, vise à éviter la survenue de nouveaux accidents vasculaires cérébraux.

Mesures non spécifiques

Elles ont pour but de corriger tous les facteurs pouvant aggraver les conséquences de l'ischémie cérébrale telles que l'hypoxie, l'hyperglycémie ou l'hyperthermie.

Une élévation de la pression artérielle est fréquente à la phase aiguë. Il est recommandé de la respecter sauf si une pathologie associée impose un contrôle rapide de cette HTA. Un traitement est conseillé lorsque la pression artérielle systolique atteint 220 mmHg ou la pression diastolique 120 mmHg. Il est préférable d'avoir recours à la voie IV et d'éviter les médicaments et les modes d'administration pouvant entraîner une hypotension dont l'effet peut être préjudiciable. Lorsqu'un traitement fibrinolytique est envisagé, la pression artérielle doit être auparavant contrôlée et ne pas dépasser 185/110.

La prévention des complications thromboemboliques doit être assurée par l'héparine de bas poids moléculaire à dose préventive.

Mesures spécifiques

Traitement thrombolytique

Il repose sur l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (rt-PA, altéplase, ténecteplase) administré par voie intraveineuse. À côté des contre-indications habituelles de ce traitement, concernant notamment les patients soumis à un traitement anticoagulant, il est nécessaire de respecter des recommandations très rigoureuses pour minimiser le risque de transformation hémorragique de l'infarctus : délai inférieur à 4 heures 30 minutes, pression artérielle inférieure à 185/110 mmHg, imagerie éliminant une hémorragie et ne montrant pas les signes précoces d'un infarctus cérébral. En IRM, l'absence de visibilité de l'hyper-signal diffusion en Flair témoigne du caractère récent de l'ischémie. Par ailleurs, le traitement n'est pas recommandé en cas de déficit neurologique en régression, de

déficit mineur ou au contraire de déficit neurologique sévère s'accompagnant de troubles de la vigilance. Utilisé dans ces conditions, le rt-PA a un effet favorable sur le critère « mort ou dépendance » avec un bénéfice clinique chez un patient traité sur sept. L'amélioration du pronostic est d'autant plus probable que le traitement est précoce, au cours des deux premières heures. Le principal risque du traitement est la survenue d'une hémorragie cérébrale symptomatique observée dans 2 à 8 % des cas.

Thrombectomie

Elle est indiquée en cas d'occlusion proximale d'une grosse artère (artère carotide interne, artère cérébrale moyenne, tronc basilaire), jusqu'à 6 heures après le début des symptômes. Elle peut être réalisée d'emblée en cas de contre-indication de la thrombolyse, notamment chez un patient sous traitement anticoagulant, ou après la thrombolyse lorsque la recanalisation de l'artère occluse n'a pas été obtenue.

Traitement antithrombotique

L'aspirine à la posologie de 160 à 300 mg/j réduit de façon statistiquement significative le risque de décès et de récurrence précoce. Ce traitement est administré à la phase aiguë de l'accident ischémique cérébral chez les patients n'ayant pas reçu de rt-PA. En cas d'infarctus mineur, il est recommandé d'associer une dose de charge de 300 mg de clopidogrel.

En l'absence d'indication d'un autre traitement antithrombotique, l'aspirine à une posologie de 75 mg doit être poursuivie indéfiniment. Lorsqu'une double antiagrégation plaquettaire a été indiquée, elle doit être poursuivie 21 à 30 jours avant de prendre un relais par une monothérapie.

L'utilisation systématique de l'héparine à dose curative à la phase aiguë des infarctus cérébraux a été abandonnée car les études n'ont pas démontré que ce traitement avait un bénéfice. Les indications restantes sont les accidents ischémiques cérébraux d'origine cardio-embolique avec haut risque de récurrence embolique (valve mécanique, infarctus du myocarde avec thrombus mural, thrombose de l'oreille gauche). En cas de fibrillation auriculaire isolée, l'institution du traitement anticoagulant doit être différée de quelques jours lorsque l'étendue de l'infarctus fait craindre une transformation hémorragique.

Neuroprotection

Plusieurs substances ayant une action neuroprotectrice par des mécanismes divers permettent en expérimentation animale de réduire les conséquences de l'ischémie. Actuellement, on ne dispose d'aucun agent neuroprotecteur ayant fait la preuve de son efficacité chez l'homme.

Causes des accidents ischémiques cérébraux

La cause d'un accident ischémique cérébral peut être une embolie d'origine cardiaque, un processus pathologique intéressant la paroi des artères cervico-cérébrales ou un processus thrombotique endovasculaire.

Embolies cérébrales d'origine cardiaque

Les embolies cérébrales d'origine cardiaque sont responsables de 20 % environ des accidents ischémiques cérébraux. Avant 40 ans, elles en sont la cause principale. En fonction de son volume, l'embolie peut s'arrêter à l'origine d'une artère cérébrale ou d'une branche distale. La conséquence d'une embolie est habituellement la constitution d'un infarctus, mais il arrive que le tableau clinique soit celui d'un accident ischémique transitoire. Des infarctus multiples survenant dans des territoires différents sont particulièrement évocateurs d'embolies d'origine cardiaque. En revanche la formule est rarement celle d'un infarctus lacunaire.

Il est important de reconnaître l'origine cardio-embolique d'un AIC (accident ischémique cérébral) car cela conduit habituellement à prescrire un traitement anticoagulant pour prévenir les récurrences.

Les causes cardiaques d'embolies cérébrales sont très diverses. La cardiopathie en cause peut être connue ou du moins aisément suspectée sur les données de la clinique et de l'ECG. En l'absence d'élément d'orientation, un enregistrement Holter de longue durée peut déceler des troubles du rythme intermittents. L'échographie cardiaque transthoracique, qu'il peut être nécessaire de compléter par une échographie transœsophagienne peut mettre en évidence un thrombus intracavitaire, des végétations valvulaires, un foramen ovale perméable, un anévrysme du septum, des plaques de la crosse aortique.

- *Une fibrillation auriculaire*, permanente ou intermittente, est en cause dans la moitié des cas. Le risque d'embolie cérébrale est multiplié par 17 par rapport à une population témoin lorsque la fibrillation auriculaire complique une cardiopathie valvulaire. L'augmentation du risque est moindre lorsque la fibrillation complique une cardiopathie ischémique et hypertensive ou lorsqu'elle est idiopathique. L'âge et le terrain font que, dans de tels cas, il peut être difficile d'exclure avec certitude un accident ischémique lié à l'athérosclérose des artères cérébrales. Un alcoolisme aigu, facteur de troubles du rythme transitoire peut être en cause dans la survenue d'un accident ischémique cérébral.

- *Infarctus du myocarde*. Il peut être à l'origine d'une embolie cérébrale à la phase aiguë (thrombus mural) ou tardivement du fait de la persistance d'une dyskinésie ventriculaire ou d'un anévrysme pariétal.

- *Les endocardites bactériennes* aiguës ou subaiguës se compliquent d'embolies cérébrales dans 20 % des cas environ, résultant de la migration de tout ou partie d'une végétation valvulaire. Cette cause doit être évoquée devant tout accident neurologique fébrile, imposant une série d'hémocultures et une échocardiographie. Les indications du traitement anticoagulant, en association avec le traitement antibiotique, sont difficiles à poser en raison du risque d'accident hémorragique par rupture d'un anévrysme mycotique développé sur une paroi artérielle lésée par une embolie septique.

- *L'endocardite thrombotique non bactérienne* est un diagnostic que l'on évoque plus particulièrement devant un infarctus cérébral survenant chez un sujet souffrant d'une néoplasie viscérale connue. Mais les manifestations thromboemboliques peuvent être révélatrices, alors que la néoplasie n'est pas connue, et, par ailleurs,

cette endocardite n'a pas toujours la signification d'une affection paranéoplasique. Elle peut compliquer un lupus ou un syndrome des anticorps antiphospholipides. Les végétations, friables et de petite taille, implantées sur des valves habituellement saines, peuvent ne pas être visibles à l'échocardiographie.

- *Le syndrome hyperéosinophilique* définit par une élévation persistante du taux d'éosinophiles supérieur à $1\,500/\text{mm}^3$ peut se révéler par des accidents ischémiques cérébraux de nature embolique en relation avec une fibrose endomyocardique. Le traitement qui a pour objectif une réduction rapide du taux des éosinophiles repose sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs.

- *Une anomalie du septum atrial* peut expliquer une embolie paradoxale à partir d'une thrombose veineuse périphérique du fait d'un foramen ovale perméable ; l'embolie peut aussi provenir d'une thrombose in situ au niveau du canal de communication ou d'un anévrysme du septum.

Maladies des artères cérébrales de gros et moyen calibre

Comme les embolies d'origine cardiaque, ces maladies sont habituellement responsables d'infarctus territoriaux se produisant dans le territoire de l'artère intéressée par le processus occlusif. Lorsque des territoires artériels contigus sont concernés, la formule peut être celle d'un infarctus de jonction.

Athérosclérose

L'athérosclérose est la cause la plus fréquente des accidents ischémiques cérébraux chez les sujets âgés de plus de 45 ans. Elle peut aussi être en cause chez des sujets plus jeunes présentant des facteurs de risque importants : hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabagisme, prédisposition génétique telle que l'homocystinurie ou la progerie.

La plaque d'athérome, qui est la lésion fondamentale, se développe au niveau de l'intima. Elle résulte de la prolifération de fibres musculaires lisses, de fibres collagènes, de fibres élastiques et de l'accumulation de lipides. Elle évolue progressivement vers la sténose de la lumière artérielle. Cette évolution peut être émaillée de complications locales : hémorragie aggravant la sténose, ulcération source d'embolies et point d'appel pour une thrombose occlusive (figure 19.10).

La topographie des lésions artérielles reflète la prédilection de l'athérome pour les artères de gros et de moyen calibre, de la crosse aortique aux artères cérébrales intracrâniennes (figure 19.11). Dans le territoire carotidien, les régions les plus exposées à l'athérome sont l'origine de la carotide interne (sinus carotidien), les portions intrapétreuse et caverneuse (siphon) de la carotide et le premier tiers de la sylvienne. En revanche, la portion cervicale moyenne de la carotide interne est rarement atteinte, et les artères de la convexité ne le sont presque jamais. Dans le territoire vertébro-basilaire, l'athérome siège à l'implantation des vertébrales sur les sous-clavières, au confluent vertébral, sur le tronc basilaire, notamment à sa terminaison et à l'origine des cérébrales postérieures. Ces lésions athéromateuses sont presque toujours multiples. Ainsi, lorsque la lumière d'une des carotides internes est rétrécie à son origine de 75 %, il existe trois fois sur dix une lésion comparable de l'autre côté.

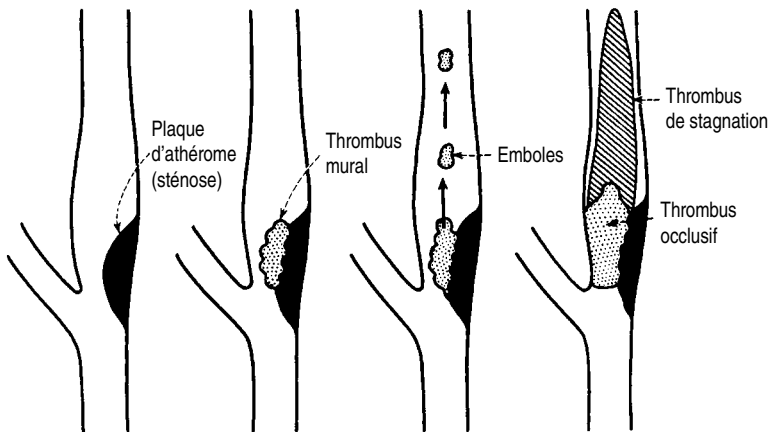


Figure 19.10. Évolution schématisque des lésions provoquées par une sténose carotidienne athéromateuse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Mécanisme de l'infarctus

Le *mécanisme embolique* joue un rôle important dans la survenue des accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose. Les embolies fibrino-plaquettaires, de petite taille, friables, semblent constituer le mécanisme principal des AIT. Mais il peut aussi s'agir d'embolies plus volumineuses, provenant d'un véritable thrombus mural à l'origine d'infarctus cérébraux.

Le *mécanisme hémodynamique* est en cause lorsque l'accident ischémique résulte d'une baisse critique de la perfusion cérébrale en aval d'une sténose athéromateuse serrée ou d'une occlusion complète par thrombose surajoutée.

En fait, les conséquences d'une lésion occlusive d'une artère cérébrale, notamment au niveau cervical, sont extrêmement variables dans la mesure où elles dépendent du *jeu des suppléances*. C'est ainsi qu'une *occlusion de l'artère carotide interne* à son origine (figure 19.12) peut, si le polygone de Willis est bien constitué et perméable, être entièrement latente ou provoquer un accident ischémique limité au territoire de l'artère cérébrale moyenne ou au territoire de jonction cérébrale moyenne-cérébrale antérieure. À l'opposé, une occlusion carotidienne peut entraîner un infarctus massif si l'ensemble de l'hémisphère dépend de la carotide interne lorsque la communicante antérieure et le premier segment de la cérébrale postérieure (communicante basilaire) ne sont pas fonctionnels, ou si un thrombus de stagnation extensif dépasse l'origine de l'artère ophtalmique pour s'engager dans le polygone de Willis.

Un mécanisme hémodynamique peut aussi rendre compte de certains accidents ischémiques transitoires survenant en aval d'une sténose artérielle à l'occasion d'une baisse de la pression artérielle systémique favorisée par le passage à l'orthostatisme, la période post-prandiale ou la prise d'un traitement antihypertenseur.

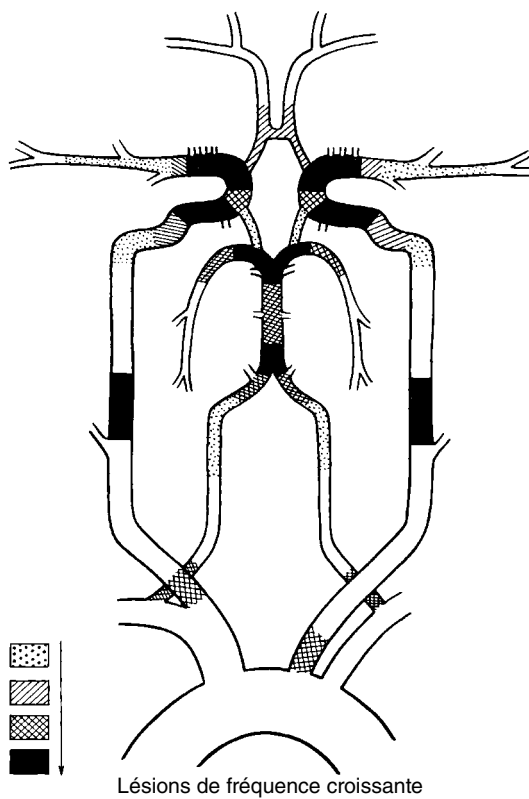


Figure 19.11. Schéma de la répartition et de l'intensité des lésions athéroscléreuses sur l'arbre artériel cervico-encéphalique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

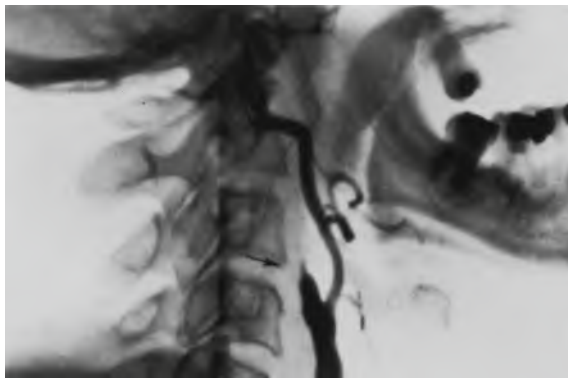


Figure 19.12. Thrombose de la carotide interne à 1 cm de l'origine.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

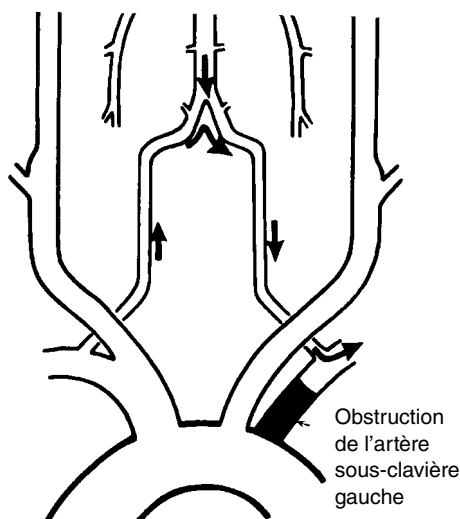


Figure 19.13. Syndrome d'hémodétournement sous-clavier (*subclavian steal syndrome*).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Un aspect bien particulier est celui du *vol sous-clavier* en relation avec une sténose serrée ou une occlusion prévertébrale d'une artère sous-clavière (figure 19.13). Une sémilogie d'AIT vertébro-basilaire peut survenir chez de tels patients à l'occasion d'une activité musculaire du membre supérieur du côté de l'occlusion.

Diagnostic de l'origine athéromateuse d'un accident ischémique

L'*auscultation* du trajet des artères carotides et vertébrales permet parfois de déceler un souffle.

L'*effet Doppler* permet de déceler une accélération dans l'axe d'une sténose et des turbulences en aval. Il peut aussi montrer une inversion de la circulation d'une artère ophtalmique, ainsi qu'un vol sous-clavier. L'*échotomographie* permet de visualiser des plaques d'athérome et de préciser leur caractère ulcéré. Le *Doppler transcrânien* peut montrer le retentissement sur la circulation cérébrale de la sténose d'une artère cervicale et déceler les sténoses supérieures à 50 % des principales artères cérébrales.

L'*angiographie conventionnelle* est l'examen le plus performant pour l'étude des artères cérébrales dans leur segment cervical ou intracrânien, permettant de reconnaître une occlusion, une sténose, une plaque ulcérée, un thrombus mural, et de préciser l'état des suppléances. Toutefois, il s'agit d'une exploration invasive comportant des risques, surtout si l'examen est effectué dans les suites immédiates d'un accident ischémique. L'*angiographie par résonance magnétique* et l'*angioscanner* ont considérablement réduit les indications de l'angiographie conventionnelle (figure 19.14).

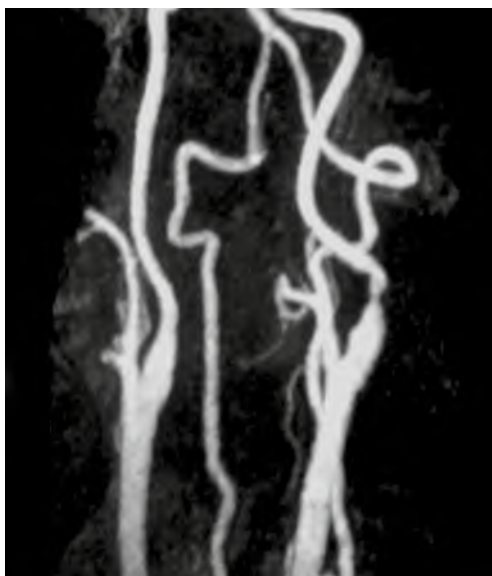


Figure 19.14. ARM : sténose de l'artère carotide interne gauche.

ARM : angiographie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Dissections des artères cervicales

La dissection d'une artère cervicale est définie par la *présence d'un hématome* dans la paroi de l'artère, communicant ou non avec la lumière artérielle (pseudo-anévrisme). La physiopathologie est discutée : déchirure de l'intima avec pénétration du sang sous pression dans la paroi artérielle ou formation intramurale primitive d'un hématome lié à une artériopathie sous-jacente. Ces dissections intéressent plus souvent l'artère carotide interne que l'artère vertébrale. Elles peuvent être observées à tout âge, mais surtout entre 25 et 45 ans. Dans cette tranche d'âge, elles sont responsables de 5 à 10 % des accidents ischémiques cérébraux. Leur survenue peut être spontanée ou succéder à un événement traumatique, allant des manipulations vertébrales à des activités assez banales de la vie courante. Elles sont parfois multiples, suggérant une artériopathie sous-jacente : dysplasie fibromusculaire, médianécrose kystique, syndrome de Marfan, d'Ehlers-Danlos, maladie polykystique des reins.

Les signes locaux, parfois isolés, associent de façon variable des douleurs (cervicalgies ou céphalées) et des signes résultant de la compression par l'hématome de structures de voisinage : syndrome de Claude-Bernard-Horner et parfois paralysie des derniers nerfs crâniens dans le cas de dissection carotidienne, parfois atteinte radiculaire dans le cas de dissection vertébrale.

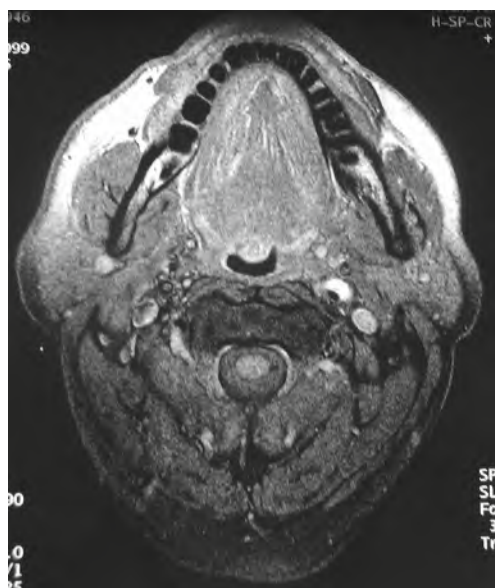


Figure 19.15. IRM : dissection de l'artère carotide interne gauche.

L'IRM visualise l'hématome dans la paroi artérielle.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Les *manifestations ischémiques* constituent le principal risque. Il peut s'agir d'AIT ou d'infarctus cérébraux, dont le mécanisme est thromboembolique ou hémodynamique. Dans le cas de dissection vertébrale, il peut s'agir d'un infarctus médullaire. Un traitement antithrombotique est indiqué pour prévenir les complications ischémiques de la dissection. Le traitement anticoagulant ne semble pas supérieur au traitement antiagrégant plaquettaire par l'aspirine. Une hémorragie méningée peut être observée lorsque la dissection artérielle se prolonge en intracrânien, ce qui contre-indique le traitement antithrombotique.

Le diagnostic et le suivi reposent sur l'angio-RM. L'aspect le plus évocateur associe une sténose et une image de double lumière ou de pseudo-anévrisme, mais les anomalies peuvent se limiter à une sténose effilée ou régulière, voire à une occlusion. Sur des coupes cervicales axiales en T1, une image hyperintense en croissant circonscrivant la lumière rétrécie de l'artère objective l'hématome mural (figure 19.15).

Le risque de récurrence de dissection est faible.

Dysplasie fibromusculaire

Son diagnostic repose sur l'imagerie vasculaire, qui montre un aspect « en chapelet ». Cette anomalie intéresse de façon non exceptionnelle les artères

cervico-cérébrales, notamment la carotide interne au cou. Elle semble pouvoir favoriser la survenue d'une dissection artérielle et de manifestations thromboemboliques. Il faut noter aussi son association aux anévrismes artériels intracrâniens.

Dolichoectasies artérielles intracrâniennes

Il s'agit d'une artériopathie caractérisée par une augmentation de la longueur et du calibre d'une ou plusieurs des artères cérébrales qui ont un trajet tortueux. Elles sont expliquées par une raréfaction du tissu élastique de la média. Elles peuvent rester asymptomatiques mais comportent à terme deux types de risques liés :

- à la compression des structures de voisinage : de nerfs crâniens, notamment le V (névralgie trigéminal) ou du tronc cérébral pouvant donner lieu à une hydrocéphalie ;
- à des perturbations hémodynamiques : ralentissement du flux exposant à des accidents ischémiques cérébraux transitoires ou constitués.

Artérites cérébrales

Les angéites cérébrales primitives sont étudiées dans le [chapitre 16](#) (maladies inflammatoires du système nerveux central).

Les artérites inflammatoires systémiques peuvent se révéler par des accidents ischémiques cérébraux lorsqu'elles intéressent des artères cérébrales dans leur segment extra- ou intracrânien. Les causes de ces artérites sont diverses : artérite à cellules géantes (maladie de Horton), sarcoïdose, panartérite noueuse, syndrome de Churg-Strauss. La maladie de Takayasu-Onishi est une artérite granulomateuse idiopathique intéressant l'aorte et ses principales branches avec typiquement une abolition des pouls radiaux. Elle atteint dans plus de 80 % des cas les femmes jeunes et touche plus volontiers les Asiatiques. Des maladies infectieuses (méningo-vascularite syphilitique, tuberculeuse, endocardite infectieuse, vasculopathie associée au VIH [virus de l'immunodéficience humaine], VZV [virus varicelle-zona]) peuvent se compliquer d'artérites cérébrales qui constituent parfois la manifestation initiale de la maladie.

Moya-Moya

Ce terme (« nuage de fumée ») désigne un fin réseau anastomotique développé au-dessus du polygone de Willis dans la région profonde du cerveau chez des sujets présentant une sténose progressive ou une occlusion de la partie terminale de la carotide interne ou de la partie initiale des principales artères cérébrales. La forme primitive — décrite initialement au Japon, où elle a une certaine fréquence (maladie de Nishimoto) — est observée chez l'enfant et le sujet jeune. Elle est en règle générale bilatérale, donnant lieu à des accidents ischémiques plus ou moins régressifs, à bascule et à des accidents hémorragiques qui sont exceptionnels chez l'enfant. Environ 9 % des cas surviennent sous forme familiale, autosomique dominante ; plusieurs locus liés à la maladie ont été identifiés. Il est probable que des facteurs environnementaux (infectieux, inflammatoires, auto-immuns) jouent un rôle important dans la survenue de la maladie. Le cilostazol, un inhibiteur de la phosphodiesterase 3, qui a des effets antiplaquettaires et vasodilatateurs, pourrait avoir un effet favorable sur la survie. Des interventions

de revascularisation peuvent être indiquées. Il existe des formes acquises de Moya Moya survenant chez l'adulte, en relation avec des lésions sténosantes athéromateuses ou postradiques, se traduisant volontiers par des accidents hémorragiques, notamment des hémorragies intraventriculaires.

Maladie de Fabry

La *maladie de Fabry*, liée à l'*X*, est caractérisée par une accumulation de globotriaosylcéramides dans les lysosomes des cellules endothéliales. C'est une cause d'accident vasculaire cérébral chez les sujets jeunes. Les accidents ischémiques, qui sont dans 70 % des cas de type lacunaire, prédominent dans le territoire vertébro-basilaire. Ils peuvent aussi être de nature embolique en relation avec une cardiomyopathie.

États préthrombotiques

- *Coagulation intravasculaire disséminée*, associée ou non à une endocardite thrombotique non bactérienne.
- *Déficits en inhibiteurs de la coagulation* : antithrombine III — protéine C — protéine S — résistance à la protéine C activée liée à la mutation du facteur V de Leyden — purpura thrombotique thrombocytopénique lié à un déficit en une métalloprotéinase (ADAMTS13).
- *Un taux élevé de fibrinogène* constitue un facteur de risque indépendant.
- *Syndrome des anticorps antiphospholipides* (anticoagulant lupique, anticorps anti-cardiolipine) : les anticorps antiphospholipides ont été décrits dans le LED (lupus érythémateux disséminé), mais il existe aussi un syndrome primitif des anticorps antiphospholipides se traduisant notamment par des accidents ischémiques cérébraux d'origine artérielle ou veineuse et des avortements récidivants. Des anticorps antiphospholipides ont été trouvés avec une fréquence très variable dans le *syndrome de Sneddon*, qui associe un livedo racémeux et des accidents ischémiques cérébraux. La nature de ce syndrome (coagulopathie ou vasculopathie) reste discutée.
- *Affections myéloprolifératives*, notamment la *polyglobulie* (*Polycythemia vera*) et la *thrombocythémie essentielle*.
- *Hémoglobinopathies*, en particulier *drépanocytose*.

Prévention secondaire

Au décours de la phase aiguë, des mesures de prévention secondaire doivent être mises en œuvre chez les patients ayant eu un accident ischémique transitoire ou un infarctus cérébral. Elles ont pour objet de prévenir la constitution ou la récurrence d'un infarctus, ainsi que la survenue d'autres complications artérielles. L'importance de cette prévention est soulignée par ce que l'on sait du pronostic à long terme des accidents ischémiques cérébraux. Le risque chez les patients ayant eu un AIT a déjà été envisagé. Chez les patients ayant survécu à un infarctus cérébral, dont la mortalité est de l'ordre de 20 % à un mois, le risque de récurrence est d'environ 10 % par an. L'existence d'une cardiopathie ischémique majeure

considérablement le risque de récurrence et constitue la principale cause de mortalité chez les patients ayant des lésions athérosclérotiques, symptomatiques ou non, des artères cervico-cérébrales.

La prévention secondaire repose sur le contrôle des facteurs de risque, le traitement antithrombotique et, éventuellement, le traitement des lésions artérielles.

Contrôle des facteurs de risque

À côté de l'âge, facteur de risque le plus important, il existe des facteurs de risque modifiable qui peuvent être contrôlés, tant en prévention primaire qu'en prévention secondaire :

- l'hypertension artérielle, qui multiplie par quatre le risque d'infarctus cérébral. Un traitement antihypertenseur est conseillé avec pour objectif une PA $\leq$ 120/80. L'association d'un diurétique et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion est généralement utilisée ;
- le tabac : risque relatif de 1,9 ;
- l'hyperlipidémie, en particulier l'hypertriglycémie, qui augmente de façon modérée le risque relatif. Il a été montré que les statines, indépendamment de leur action sur le taux de LDL, réduisent le risque de récurrence d'accident ischémique cérébral et de survenue d'événement cardiovasculaire ;
- le diabète, qui augmente considérablement le risque d'infarctus cérébral, incitant à un contrôle particulièrement rigoureux des facteurs de risque sur ce terrain ;
- une forte consommation d'alcool, une surcharge pondérale, facteurs de risque indépendants ;
- les contraceptifs oraux, qui augmentent le risque d'accident ischémique cérébral, en particulier lorsque la dose d'œstrogène est élevée. Même si l'augmentation du risque est faible, ce mode de contraception est déconseillé chez les femmes ayant eu un accident vasculaire cérébral ;
- une élévation modérée du taux de l'homocystéine, facteur de risque indépendant qui semble pouvoir être amélioré par l'administration de pyridoxine et de folates. Cette situation doit être distinguée de l'hyperhomocystéinémie, affection dans laquelle les accidents ischémiques cérébraux constituent un risque majeur.

Traitement antithrombotique

En l'absence de cardiopathie emboligène, il repose sur les *médicaments antiplaquettaires*. L'aspirine, à la posologie de 75 à 100 mg par jour, est le traitement de référence. Le clopidogrel est utilisé lorsqu'il existe une intolérance à l'aspirine ou lorsqu'il existe un diabète ou plusieurs localisations de l'athérosclérose. L'association aspirine-clopidogrel doit être évitée en raison d'une majoration du risque hémorragique.

- L'existence d'une cardiopathie potentiellement emboligène pose le problème d'un traitement préventif par les anticoagulants en ayant présent à l'esprit le risque accru d'hémorragie intracrânienne. On dispose des antivitamines K et des anticoagulants oraux directs inhibant le facteur Xa et la thrombine, ces derniers

comportant un risque moindre d'hémorragie. Chez les patients présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, il est préférable d'utiliser les AOD (anticoagulants oraux directs) aux antivitaminiques K. Lorsqu'il existe une contre-indication aux anticoagulants, la fermeture de l'auricule gauche doit être discutée. En cas de fibrillation auriculaire valvulaire, les antivitaminiques K restent indiqués.

- L'existence d'un foramen ovale perméable et/ou d'un anévrisme du septum interauriculaire fait discuter un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, ou la fermeture du foramen par voie endovasculaire.

Traitement d'une sténose de l'artère carotide interne

La découverte d'une sténose carotide *asymptomatique* augmente le risque de survenue d'un premier infarctus cérébral, et ce risque augmente avec le degré de la sténose. L'évaluation de l'endartériectomie carotidienne dans de tels cas n'a pas permis de dégager des règles générales.

En revanche, il a été montré que l'endartériectomie carotidienne, lorsqu'elle est pratiquée par des équipes dont la morbidité-mortalité périopératoire est faible, apporte un bénéfice dans les sténoses carotides *symptomatiques* lorsque la sténose est supérieure ou égale à 80 % (méthode de mesure ECST) et à un moindre degré lorsqu'elle est comprise entre 70 et 80 %.

L'alternative représentée par l'angioplastie transluminale percutanée et la mise en place d'un stent est en cours d'évaluation. Cette technique peut aussi être envisagée dans des cas de sténose sévère symptomatique des artères vertébrales.

Traitement des sténoses des artères cérébrales intracrâniennes

Lorsqu'une sténose d'une artère cérébrale intracrânienne est mise en évidence, le risque de récurrence d'un accident ischémique cérébral est important. Le traitement anticoagulant n'a pas montré de supériorité par rapport au traitement antiagrégant plaquettaire. Un traitement endovasculaire peut parfois être envisagé.

Maladies des petits vaisseaux

Les maladies des petits vaisseaux (artéριοles perforantes, capillaires et veinules) occupent une place importante dans la pathologie vasculaire cérébrale, ischémique et hémorragique.

L'atteinte des petites artères du cerveau se distingue de l'atteinte des artères de moyen et de gros calibre par le fait qu'elle ne donne pas lieu à des infarctus « territoriaux » survenant dans un territoire artériel bien déterminé. Associées ou non à des accidents vasculaires classiques, territoriaux elles ont pour expression des manifestations s'installant de façon plus progressive, voire insidieuse, avec au premier plan des troubles cognitifs, des modifications de l'humeur et du comportement, des perturbations de la marche et de l'équilibre.

L'atteinte des petits vaisseaux cérébraux a pour conséquence une leucoencéphalopathie qui se traduit en IRM T2 par des hypersignaux notamment dans la

substance blanche périventriculaire (leucoaraïose) souvent associée à des lacunes et des microhémorragies (*microbleeds*) bien visibles sur les séquences en écho de gradient qui détectent l'accumulation d'hémosidérine résultant de l'extravasation de sang à partir de petits vaisseaux.

Ces maladies des petits vaisseaux ont des causes diverses :

- *l'artériosclérose*, dont l'hypertension artérielle, qui retient particulièrement sur la paroi des artères perforantes et des petites artères intracérébrales, est un facteur de risque majeur ;
- *l'angiopathie amyloïde cérébrale* (AAC), qui est une cause importante d'hémorragies cérébrales chez les sujets âgés (voir [chapitre 20](#)), peut aussi être révélée par des altérations cognitives en relation avec une leucoencéphalopathie souvent associée à des lacunes et à des microhémorragies corticales. Elle peut aussi donner lieu à des manifestations évoquant un accident ischémique transitoire. L'évolution a parfois un caractère aigu ou subaigu, se traduisant par des crises d'épilepsie, un état confusionnel, des signes focaux et parfois un aspect pseudotumoral à l'IRM. L'évolution de ces épisodes peut être favorable spontanément ou sous l'influence d'un traitement corticoïde. L'existence d'une angéite associée aux dépôts de peptide bêta-amyloïde a été démontrée histologiquement dans un certain nombre de ces cas ;
- *le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy)* dans lequel des épisodes de migraine avec aura survenant chez un adulte jeune sont souvent la première manifestation de la maladie. Plus tard surviennent des accidents ischémiques sous-corticaux récidivants de type lacunaire conduisant par à-coups à une détérioration neurologique et à une démence de type frontal. Des troubles psychiatriques de type surtout dépressif sont assez fréquents, parfois précoces. L'IRM est évocatrice, montrant un aspect de leucoencéphalopathie plus ou moins étendu associé à des infarctus lacunaires des noyaux gris et du tronc cérébral et parfois des microsaignements sur les séquences en écho de gradient. L'atteinte des pôles antérieurs des lobes temporaux est particulièrement évocatrice. Les lésions vasculaires, qui peuvent être mises en évidence par une biopsie cutanée, intéressent les petites artères dont la média est épaissie par un matériel granulaire osmiophile. Ces patients ont habituellement une mutation du gène *Notch 3* codant une protéine transmembranaire exprimée dans les cellules musculaires lisses de la paroi musculaire et les péricytes. La transmission est autosomique dominante. L'enquête familiale doit comporter l'IRM, qui peut mettre en évidence des lésions étendues de la substance blanche chez des sujets asymptomatiques ou dont la symptomatologie se réduit à des migraines ou de la dépression ;
- *le CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy)*, décrit essentiellement chez des Asiatiques, se distingue de CADASIL par la transmission récessive et par l'association fréquente à une calvitie et à des lésions dégénératives du rachis. Le gène en cause est *HTRA1 (High-Temperature Requirement A Serine Peptidase 1)* ;
- *le syndrome de Susac*, ou *SICRET (Small Infarction of Cochlear, Retinal, Encephalic Tissue)*, est plus fréquent chez la femme (3/1) et chez le sujet jeune. Il associe

des signes d'encéphalopathie, des occlusions des branches des artères rétiniennes et une perte brusque de l'audition. L'IRM montre des lésions de la substance blanche intéressant de façon constante le corps calleux dans sa partie centrale, et des lésions des noyaux gris. L'évolution est habituellement monophasique, sur 3 ans en moyenne. Sur la base d'une hypothèse immunitaire un traitement corticoïde et en cas d'échec immunosuppresseur est recommandé ;

- des mutations du gène codant la chaîne type 4 alpha 1 du collagène de COL4A1 sont responsables d'une maladie des petits vaisseaux du cerveau et de la rétine (tortuosité des artères rétiniennes). Ces mutations peuvent être responsables d'accidents vasculaires cérébraux survenant dans la période périnatale (porencéphalie familiale), ou de manifestations d'apparition tardive : leucoencéphalopathie, microhémorragies, hémorragie cérébrale, notamment à l'occasion d'un traumatisme crânien ;
- la leucoencéphalopathie avec calcifications et kystes est une microangiopathie rare, autosomale récessive, due à la mutation du gène SNORD118. Elle est caractérisée radiologiquement par une leucoencéphalopathie asymétrique, des calcifications et des kystes cérébraux. Les symptômes débutent habituellement chez l'enfant ou l'adulte jeune mais un début tardif est possible. Des crises d'épilepsie sont souvent inaugurales et des accidents ischémiques ou hémorragiques cérébraux peuvent survenir. Un déficit cognitif est fréquent ;
- la vasculopathie rétinienne avec leucoencéphalopathie cérébrale et manifestations systémiques (RVCL-S : *Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukoencephalopathy and Systemic Manifestations*) est une maladie des petits vaisseaux touchant la rétine, le cerveau, le rein et le foie. De transmission autosomale dominante, elle est due à une mutation du gène TREX1.

Démence artériopathique

Le terme de démence artériopathique est utilisé dans les cas où des lésions vasculaires sont en cause de façon prédominante ou exclusive dans le déterminisme de la démence. Ces lésions sont de nature variable :

- des *infarctus multiples* peuvent être en cause. À côté de la multiplicité et de l'étendue des lésions, l'importance stratégique de certaines localisations lésionnelles doit être considérée : gyrus angulaire, partie inféro-médiane du lobe temporal, du lobe frontal, mais aussi lésions sous-corticales interrompant les circuits cognitifs cortico-sous-corticaux (partie antérieure et/ou paramédiane du thalamus, noyau caudé) ;
- les *maladies des petites artères cérébrales* sont plus souvent en cause, des manifestations neurologiques, notamment des troubles de la marche, précèdent habituellement la démence qui est de type sous-cortical avec une sémilogie frontale prédominante ;
- chez des sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer, il n'est pas exceptionnel que l'imagerie cérébrale mette en évidence quelques lésions d'origine vasculaire (leucoaraïose, lacunes). Il faut se garder d'attribuer à ces lésions la responsabilité exclusive de la détérioration ; elles peuvent cependant contribuer à décompenser des lésions corticales diffuses de type Alzheimer.

Angiopathies cérébrales aiguës réversibles

Il est possible de rapprocher sous ce terme trois syndromes : l'encéphalopathie hypertensive, l'encéphalopathie postérieure réversible et le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (voir [chapitre 12](#)). La présentation clinique et la physiopathologie de ces syndromes associent de façon variable une vasoconstriction cérébrale, facteur d'ischémie, et une rupture de la barrière sang-cerveau entraînant un œdème vasogénique. L'angiographie RM (résonance magnétique) peut montrer de façon parfois retardée une vasoconstriction segmentaire des artères cérébrales (aspect en chapelet de saucisses), régressive en 1 à 3 mois, ce qui est un caractère distinctif important avec les angéites cérébrales primitives du système nerveux central. L'évolution de ces syndromes est habituellement réversible mais des séquelles sont possibles en raison de complications ischémiques ou hémorragiques.

Bibliographie

- Berkman SA, Song S. Ischemic Stroke in the Young. *Clin Appl Thromb Hemost* 2021 ; 27 : 10760296211002274.
- Campbell BC. Thrombolysis and Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke : Strengths and Synergies. *Semin Thromb Hemost* 2017 ; 43(2) : 185–90.
- Carvalho V, Cruz VT. Clinical presentation of vertebrobasilar stroke. *Porto Biomed J* 2020 ; 5(6) : e096.
- Chojdak-Lukasiewicz J, Dziadkowiak E, Budrewicz S. Monogenic causes of strokes. *Genes* 2021 ; 12(12) : 1855.
- Chwalisz BK. Cerebral amyloid angiopathy and related inflammatory disorders. *J Neurol Sci* 2021 ; 424 : 117425.
- Clissold B, Phan TG, Ly J, et al. Current aspects of TIA management. *J Clin Neurosci* 2020 ; 72 : 20–5.
- Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections : predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009 ; 8(7) : 668–78.
- Diener HC, et al. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage : JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol* 2020 ; 75(15) : 1804–18.
- Elzanaty AM, Patel N, Sabbagh E, Eltahawy EA. Patent foramen ovale closure in the management of cryptogenic stroke : a review of current literature and guideline statements. *Curr Med Res Opin* 2021 ; 37(3) : 377–84.
- Engelter ST, Traenka C, Gensicke H, et al. Aspirin versus anticoagulation in cervical artery dissection (TREAT-CAD) : an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(5) : 341–50.
- Gaba K, Ringleb PA, Halliday A. Asymptomatic Carotid Stenosis : Intervention or Best Medical Therapy ? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018 ; 18(11) : 80.
- Ihara M, Yamamoto Y, Hattori Y, et al. Moyamoya disease : diagnosis and interventions. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(8) : 747–58.
- Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med* 2018 ; 379(3) : 215–25.
- Kong F, Huang X, Su L, et al. Risk factors for cerebral infarction in Takayasu arteritis : a single-centre case-control study. *Rheumatology (Oxford)* 2021 ; 61(1) : 281–90.
- Kundishora AJ, Peters ST, Pinard A, et al. DIAPH1 variants in non-east asian patients with sporadic moyamoya disease. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(8) : 993–1003.

- Leigh R, Knutsson L, Zhou J, Cm van Zijl P. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018 ; 38(9) : 1500–16.
- Leng X, Lan L, Ip HL, et al. Hemodynamics and stroke risk in intracranial atherosclerotic disease. *Ann Neurol* 2019 ; 85(5) : 752–64.
- Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21(24) : 9729.
- Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke : A Clinical Review. *Semin Neurol* 2021 ; 41(4) : 348–64.
- Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, et al. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci* 2020 ; 12 : 91.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left Atrial Appendage Closure Versus Direct Oral Anticoagulants in High-Risk Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020 ; 75(25) : 3122–35.
- Peng YF, Zhang HL, Zhang DP, et al. Perfusion by delayed time to peak in vertebrobasilar dolichoectasia patients with vertigo. *Ann Clin Transl Neurol* 2018 ; 5(12) : 1562–73.
- Pereira S, Vieira B, Maio T, et al. Susac's Syndrome : An Updated Review. *Neuroophthalmology* 2020 ; 44(6) : 355–60.
- Rerkasem A, Orrapin S, Howard DP, Rerkasem K. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 ; 9(9) : CD001081.
- Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke* 2003 ; 34(9) : 2264–78.
- Smith EE, Charidimou A, Ayata C, et al. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Transient Focal Neurologic Episodes. *Neurology* 2021 ; 97(5) : 231–8.
- Tsivgoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2022 ; 92(3) : 349–57.
- Wang GF, Zhao X, Liu SP, et al. Efficacy and safety of mechanical thrombectomy for acute mild ischemic stroke with large vessel occlusion. *Med Sci Monit* 2020 ; 26 : e926110.
- Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease : mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019 ; 18(7) : 684–96.
- Yan C, Li H, Wang C, et al. Frequency and Size of In Situ Thrombus Within Patent Foramen Ovale. *Stroke* 2023 ; 54(5) : 1205–13.

20 Pathologie vasculaire cérébrale — Accidents hémorragiques — Thromboses veineuses cérébrales

Hémorragie cérébrale

L'hémorragie cérébrale, définie par la survenue d'un saignement au sein du parenchyme cérébral, peut être isolée ou associée à un saignement dans l'espace sous-arachnoïdien ou dans le système ventriculaire.

Son incidence est évaluée à 10 pour 100 000. Elle représente environ 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. Le taux de la mortalité à 1 mois est d'environ 40 %.

La cause majeure de l'hémorragie cérébrale reste l'*hypertension artérielle*, ce qui explique sa survenue le plus souvent après 50 ans. Chez le sujet âgé, l'angiopathie amyloïde cérébrale est une autre cause importante. Chez le sujet jeune, les *malformations vasculaires* doivent être considérées en premier lieu.

Sémiologie générale, diagnostic

Dans les cas typiques, le début est brutal, marqué par une céphalée accompagnée de vomissements, en même temps que se constituent de façon rapidement progressive des signes de localisation et qu'apparaît un trouble de la vigilance. Toutefois, la céphalée n'existe que dans la moitié des cas, et les troubles de la vigilance manquent dans les hémorragies de petit volume.

Des crises d'épilepsie, généralisées ou partielles, sont notées dans 10 à 20 % des cas, avec parfois un état de mal. Un syndrome méningé peut exister, en relation avec le passage du sang dans l'espace sous-arachnoïdien.

Le *scanner X* sans contraste montre d'emblée l'hémorragie sous la forme d'une hyperdensité. Il précise aussi la localisation de l'hémorragie, son volume, son retentissement sur les ventricules : effet de masse, passage de sang dans les ventricules, développement d'une hydrocéphalie. Une augmentation de volume de l'hémorragie est fréquente au cours des premières heures. À plus long terme, l'hyperdensité fait progressivement place à une image isodense inhomogène, puis à une hypodensité séquellaire.

En IRM, l'image évolue en fonction de la séquence utilisée et du temps écoulé qui détermine le passage de l'oxyhémoglobine au stade initial à l'hémosidérine au stade tardif.

L'IRM pondérée en T2* (écho de gradient) est, pour les lésions hémorragiques, la séquence la plus sensible, aussi bien à la phase aiguë qu'à distance. Elle est particulièrement sensible pour déceler les dépôts d'hémosidérine (signal hypointense) persistant indéfiniment après une hémorragie cérébrale. Cette séquence est nécessaire pour déceler les *microhémorragies* dont le diamètre est de quelques millimètres. Ces microhémorragies traduisent une vasculopathie résultant de l'atteinte des petites artères cérébrales. Leur fréquence augmente avec l'âge. Elle est plus élevée chez les sujets présentant une hémorragie cérébrale, une leucoaraïose, une angiopathie amyloïde cérébrale avec, dans ce dernier cas, une localisation cortico-sous-corticale préférentielle. Ces microhémorragies pourraient constituer un facteur de risque de survenue d'une hémorragie cérébrale.

Formes anatomo-cliniques

Hémorragies hémisphériques (85 % des cas)

La grande hémorragie cérébrale avec inondation ventriculaire prend naissance dans les noyaux gris centraux ; elle entraîne rapidement un coma, les signes de localisation pouvant être difficiles à mettre en évidence (voir [chapitre 5](#)). L'évolution est rapidement mortelle par compression des structures mésodiencephaliques. Les formes limitées sont plus fréquentes.

- Hémorragie capsulo-lenticulaire. De point de départ putaminal, elle entraîne une hémiplégie controlatérale, une déviation de la tête et des yeux du côté de la lésion, une aphasia de type Broca dans les lésions de l'hémisphère dominant. Les formes limitées (hémorragies putaminales) peuvent avoir pour seule traduction une hémiakinésie, ou une hémiplégie motrice pure liée au retentissement sur la capsule interne ([figure 20.1](#)).
- Hémorragie thalamique. Elle se traduit par une hémianesthésie controlatérale dont la mise en évidence dépend de l'état de vigilance du patient. Le retentissement sur la capsule interne se traduit par une hémiparésie ou une hémiplégie franche (hémorragie capsulo-thalamique) ([figure 20.2](#)). Des anomalies oculomotrices sont fréquentes : syndrome de Claude-Bernard-Horner, déficit des mouvements conjugués dans le plan vertical ou horizontal, déviation des yeux en bas et en dedans, *skew deviation*.
- Hémorragies lobaires. Développées dans la substance blanche sous-corticale, leur expression clinique est fonction de leur point de départ :
 - *hématome frontal* : hémiparésie et négligence motrice controlatérale ; comportement de préhension ; aphasia dynamique dans les lésions de l'hémisphère dominant ;
 - *hématome pariétal* : hémianesthésie controlatérale souvent associée à une hémiparésie et à une hémianopsie, avec, dans les lésions de l'hémisphère dominant, des troubles du langage (aphasia de conduction ou aphasia sensorielle



Figure 20.1. Hémorragie capsulo-lenticulaire.

Aspect macroscopique d'une hémorragie récente volumineuse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

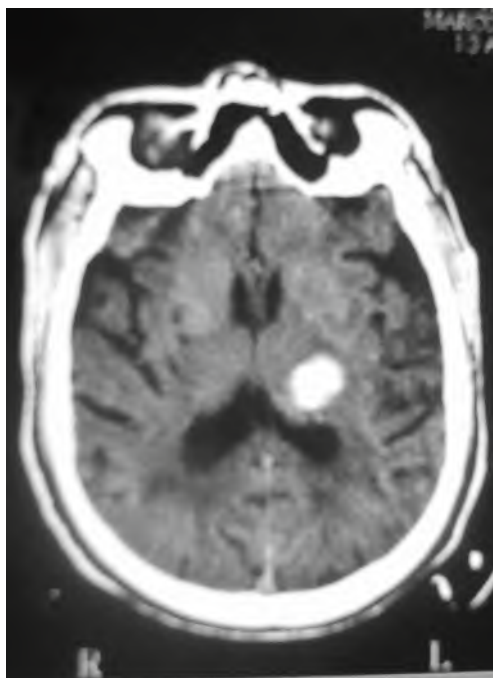


Figure 20.2. Hémorragie capsulo-thalamique (scanner cérébral sans injection de produit de contraste, coupe axiale).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

transcorticale) et, dans les lésions de l'hémisphère mineur, une négligence controlatérale, une hémiasomatognosie, une anosognosie ;

- *hématome temporal* : aphasie de Wernicke pour l'hémisphère dominant, état confusionnel pour l'hémisphère mineur ; hémianopsie latérale homonyme en quadrant supérieur ;

- *hématome occipital* : hémianopsie latérale homonyme controlatérale, associée à une alexie en cas d'atteinte de l'hémisphère dominant.

Hémorragies du tronc cérébral (5 % des cas)

La localisation pontique, la plus fréquente, est classiquement très grave. Toutefois, il existe au niveau du pont et du mésencéphale des hémorragies limitées donnant lieu à une sémiologie très focale d'évolution favorable.

Hémorragies cérébelleuses (10 % des cas)

Le tableau est dominé par des céphalées, des vomissements, des vertiges, des troubles de l'équilibre, avec à l'examen un syndrome cérébelleux, un nystagmus, parfois des signes de retentissement sur le tronc cérébral.

Traitement

L'évolution est extrêmement variable, tous les intermédiaires existant entre l'hémorragie massive rapidement mortelle et les formes limitées qui peuvent régresser sans séquelle. Le pronostic est lié à différents facteurs : volume initial de l'hématome, âge, état de conscience, localisation, association d'une hémorragie intraventriculaire. L'augmentation de taille de l'hématome au cours des premières heures est également un facteur de mauvais pronostic et les traitements proposés visent notamment à limiter l'expansion de l'hémorragie.

Le traitement est le plus souvent uniquement médical, assurant la liberté des voies aériennes, l'équilibre hydroélectrolytique, la réduction de l'hypertension artérielle, le contrôle de l'hypertension intracrânienne (sous surveillance continue de la pression intracrânienne). Chez les patients ayant une hémorragie cérébrale spontanée, l'administration de facteur VIIa recombinant dans les quatre premières heures pourrait atténuer la croissance de l'hématome. Cependant, la surmortalité liée à la fréquence des événements secondaires thromboemboliques n'est pas en faveur de l'utilisation de ce traitement. Il a été montré qu'un traitement intensif visant à réduire la pression artérielle permet de réduire la croissance de l'hématome.

Lorsque l'hémorragie cérébrale survient sous antivitamine K, la correction du trouble de la coagulation doit être obtenue par l'association à la vitamine K de l'administration par voie intraveineuse du PPSB contenant les facteurs de coagulation vitamine K-dépendants d'action plus rapide (Kaskadil®).

Dans le cas d'hémorragie cérébrale survenant chez des patients traités par AOD (anticoagulant oraux directs), l'effet anticoagulant peut être neutralisé par des antidotes : idarucumab (Praxbind®) pour le dabigatran, andexanet α pour les xabans (rivaroxaban, apixaban).

L'évacuation chirurgicale de l'hémorragie est indiquée dans les hémorragies du cervelet lorsqu'il existe des signes de compression du tronc cérébral, une hydrocéphalie, ou si le volume de l'hémorragie fait craindre un engagement des amygdales cérébelleuses. Les hémorragies hémisphériques pourraient bénéficier d'une évacuation chirurgicale lorsqu'elles sont proches de la surface corticale. Une hémorragie ventriculaire compliquée d'hydrocéphalie est une indication à une dérivation externe du LCR (liquide céphalorachidien).

Étiologie

Hypertension artérielle — Maladies des petits vaisseaux

Les maladies des petits vaisseaux (voir [chapitre 19](#)) sont une cause importante d'hémorragies cérébrales avec au premier rang l'hypertension artérielle qui est responsable de 70 à 80 % des hémorragies cérébrales. Le mécanisme de l'hémorragie est une rupture artérielle à l'origine de laquelle on discute l'importance respective de deux types de lésions : microanévrismes de Charcot et Bouchard et lipohyalinose des artères intracérébrales. Ces lésions intéressent les artères de petit calibre, notamment les artères perforantes, qui sont soumises à un régime de pression particulièrement élevé. Ces faits rendent compte des localisations préférentielles de l'hémorragie cérébrale hypertensive : noyau lenticulaire, noyau caudé, thalamus, protubérance, noyau dentelé du cervelet. Les études épidémiologiques ont montré que les dernières décennies ont été marquées par une diminution de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux et notamment de l'hémorragie cérébrale. Cette évolution est attribuée essentiellement à une amélioration du dépistage et du traitement de l'hypertension artérielle.

À côté de l'hypertension artérielle chronique, il faut faire une place dans l'étiologie de l'hémorragie cérébrale aux poussées hypertensives aiguës survenant dans des conditions très diverses, pouvant résulter notamment de l'utilisation de substances ayant une activité sympathomimétique : méthamphétamine, phénylpropanolamine, cocaïne.

Malformations vasculaires cérébrales

La rupture d'une malformation artério-veineuse ou d'un cavernome est généralement responsable d'une hémorragie intracérébrale. Les anévrismes artériels sont étudiés à propos des hémorragies sous-arachnoïdiennes (voir *infra*).

Malformations artério-veineuses

Les malformations artério-veineuses (MAV), plus ou moins complexes, sont des anomalies du développement caractérisées par l'existence de communications directes entre artères et veines, en l'absence de réseau capillaire. Leur localisation est supratentorielle dans 90 % des cas ([figure 20.3](#)).

Ces malformations, probablement présentes dès la naissance, ont un potentiel évolutif : en amont, les artères nourricières augmentent de calibre et allongent leur trajet, tandis qu'en aval les veines de drainage se dilatent et deviennent sinueuses. La zone de communication artério-veineuse (nidus) est le point fragile exposé à la rupture.

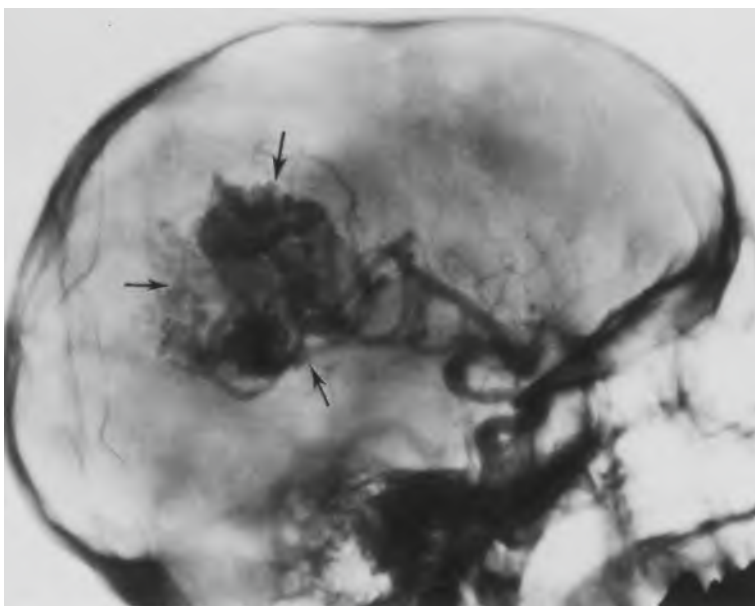


Figure 20.3. Volumineuse malformation artério-veineuse.

Noter les deux grosses artères nourricières nées de la carotide, dont les autres branches ne sont pas visibles, et l'énorme veine de drainage.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

L'épilepsie est la manifestation révélatrice la plus fréquente, habituellement sous la forme de crises partielles simples ou complexes qui sont la conséquence d'altérations du cortex cérébral au contact de la malformation.

Des céphalées conduisant à réaliser une imagerie cérébrale sont souvent à l'origine de la découverte de la malformation sans que pour autant un lien de causalité puisse être établi. Le lien est plausible lorsque la sémiologie est celle d'une migraine dont les accès surviennent toujours du même côté (« migraine symptomatique »).

La rupture est responsable de la constitution d'un hématome intracérébral dont le siège conditionne le tableau clinique. Elle se voit à tout âge, mais surtout entre 30 et 40 ans. Le pronostic vital semble moins sévère que dans les autres causes d'hémorragie cérébrale.

Le diagnostic repose sur l'ARM (angiographie par résonance magnétique)/IRM qui permet habituellement une bonne visualisation des afférences artérielles, des efférences veineuses et du nidus. Cependant, lorsqu'il existe un hématome, une petite malformation artério-veineuse peut être méconnue, nécessitant qu'un nouvel examen soit fait à distance. L'artériographie conventionnelle reste l'examen de référence pour préciser les caractères anatomiques de la malformation

avant son traitement qui peut être chirurgical, endovasculaire, ou recourir à la radiochirurgie. Un tel traitement est indiqué lorsque la MAV a été révélée par un accident de rupture car, dans de tels cas, le risque annuel de récurrence hémorragique est de l'ordre de 5 %. Dans les autres cas, le faible risque de rupture doit être mis en balance avec les risques liés aux méthodes thérapeutiques invasives.

Fistules dures à drainage veineux cortical

Ce sont des shunts artério-veineux acquis situés dans la dure-mère, alimentés par des branches méningées provenant des artères carotides ou vertébrales. Ces fistules peuvent se révéler par un souffle intracrânien pulsatile perçu par le patient. Elles entraînent une hyperpression dans le système veineux cérébral responsable d'un œdème cérébral et pouvant se compliquer d'une hémorragie cérébrale. Il existe d'autres présentations : hypertension intracrânienne, détérioration intellectuelle rapide avec en imagerie un aspect de leucoencéphalopathie. L'IRM montre souvent des images de distension veineuse et la thrombose d'un sinus veineux dont la signification, cause ou conséquence de la fistule est discutée. Les fistules de la loge caverneuse donnent lieu à des paralysies oculomotrices et à des signes oculaires. L'artériographie est nécessaire pour la visualisation de la fistule. Le traitement est le plus souvent endovasculaire, reposant sur l'embolisation.

Cavernomes cérébraux — Anomalies veineuses développementales

Les cavernomes sont des collections de vaisseaux ayant un simple revêtement endothélial, étroitement accolés, sans interposition de parenchyme cérébral. Présents chez 0,5 % des individus dans la population générale, ils peuvent voir leur volume et leur nombre augmenter et devenir symptomatiques chez l'adulte. Le mode de révélation peut être une hémorragie, de volume souvent modéré, ou une épilepsie. L'IRM en T2* est l'examen le plus sensible. Au décours d'une hémorragie, l'identification du cavernome peut être difficile et l'examen doit être répété à distance. Les cavernomes peuvent être uniques ou multiples, ces derniers faisant évoquer une forme familiale. Dans les formes familiales dont l'hérédité est autosomique dominante, le gène le plus souvent en cause (*Krit1*) est localisé en 7q21-22.

Les cavernomes sont souvent associés à une *anomalie veineuse développementale*. Il s'agit d'une anomalie sectorielle du drainage veineux se faisant du système superficiel vers le système profond ou inversement. Les veines concernées convergent (tête de méduse) vers un tronc collecteur se drainant à travers la substance blanche soit dans le système superficiel, soit dans le système profond. Ces anomalies peuvent être découvertes incidemment ou à l'occasion d'un accident vasculaire cérébral : hémorragie liée à un cavernome associé ou thrombose du tronc veineux collecteur.

Angiopathie amyloïde cérébrale

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) — à la différence des angiopathies amyloïdes systémiques (amylose AL due à une dyscrasie plasmocytaire et amylose AA de nature inflammatoire) — est limitée aux vaisseaux cérébraux, plus précisément aux petits vaisseaux de la méninge et du cortex.

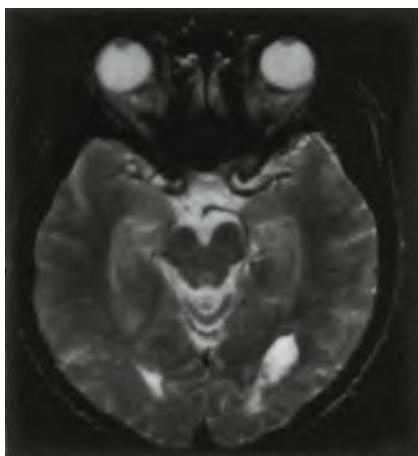


Figure 20.4. Hémorragies occipitales bilatérales au cours d'une angiopathie amyloïde (IRM, coupe axiale).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Forme commune, sporadique

Elle est due au dépôt du peptide $A\beta$ dans la paroi vasculaire qui est épaissie et dont la lumière est parfois occluse. L'AAC est fréquente chez les sujets âgés (30 à 40 % des sujets de plus de 40-25 ans), chez lesquels elle est une cause d'hémorragie cérébrale aussi importante que l'HTA. Il s'agit habituellement d'hémorragies lobaires diffusant dans l'espace sous-arachnoïdien, parfois multiples et récidivantes (figure 20.4). La constatation en IRM de microsaignements et d'une sidérose superficielle est un argument pour rapporter une hémorragie cérébrale à une angiopathie amyloïde.

Formes héréditaires

Les formes autosomiques dominantes d'hémorragies cérébrales liées à une AAC peuvent être dues au dépôt de peptide $A\beta$, mais aussi de cystacine C, de transthyrétine ou de gelsoline (tableau 20.1).

Autres causes

Les troubles de la coagulation, qu'ils soient en relation avec un traitement antithrombotique ou fibrinolytique, une hémopathie ou une cirrhose, sont des facteurs favorisant la survenue d'une hémorragie cérébrale. Une consommation importante d'alcool est aussi un facteur de risque. Un rôle a été attribué à l'hypocholestérolémie dans la fréquence plus grande de l'hémorragie cérébrale dans certaines populations asiatiques.

Les tumeurs cérébrales, primitives ou surtout secondaires (notamment les mélanomes), peuvent se révéler par une hémorragie : en IRM, l'importance de l'œdème et une prise de contraste en périphérie de l'hémorragie peuvent éveiller la suspicion.

Tableau 20.1. Angiopathies amyloïdes cérébrales.

Nature des dépôts	Hérédité
Peptide A β	Forme commune sporadique ++ (sujets âgés)
Peptide A β	Formes héréditaires (autosomiques dominantes) : Type hollandais : codon 693 du gène le l'APP Type italien : codon 693 du gène le l'APP Type flamand : codon 692 du gène de l'APP Type Iowa : codon 694 du gène le l'APP
Cystatine C (type islandais)	Autosomique dominante Mutation ponctuelle codon 68 du gène de la cystatine C
Transthyrétine (amylose oculoleptoméningée)	Autosomique dominante Mutations ponctuelles du gène de la transthyrétine
Gelsoline (type finlandais)	Autosomique dominante Codon 654 du gène de la gelsoline

APP : Amyloid Precursor Protein.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Les *vascularites*, le développement d'un réseau anastomotique anormal (*Moya-Moya*) sont des causes rares.

Hémorragie sous-arachnoïdienne

L'incidence de l'hémorragie sous-arachnoïdienne non traumatique est d'environ 6 à 7 pour 100 000 par an. Elle représente 2 à 5 % des accidents vasculaires cérébraux. Elle est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un pic d'incidence entre 55 et 60 ans. Des facteurs de risque ont été identifiés : hypertension artérielle, tabagisme, alcool.

L'étiologie est dominée par la rupture des anévrysmes intracrâniens qui rend compte de 85 % des cas. Les autres causes, très diverses, sont les mêmes que celles de l'hémorragie cérébrale : elles sont étudiées avec cette affection (voir supra), dans la mesure où il s'agit souvent d'hémorragies cérébro-méningées.

Sémiologie, diagnostic

Dans un tiers des cas, il existe un facteur déclenchant : effort physique, toux, défécation, rapport sexuel, exposition prolongée au soleil. Dans les autres cas, l'hémorragie méningée survient en l'absence d'un facteur de ce type, et parfois pendant le sommeil.

Le début est brutal. Le symptôme majeur est la céphalée, remarquable par son intensité ; rapidement diffuse, elle peut avoir un début localisé en relation avec le point de départ de l'hémorragie. La céphalée est rapidement suivie de

vomissements. L'existence de *troubles de la vigilance* et leur intensité sont importantes à considérer pour le pronostic.

La *raideur méningée* (signe de Kernig, signe de Brudzinski) est spécialement marquée à la nuque, mais elle est parfois retardée de quelques heures.

Des *signes de localisation neurologique* peuvent être observés. Ils peuvent être en relation avec le point de départ de l'hémorragie (paralysie du III lors de la rupture d'un anévrysme de la terminaison carotidienne), avec une hémorragie intracérébrale associée ou avec des phénomènes ischémiques en rapport avec un spasme artériel pouvant aboutir à la constitution d'infarctus cérébraux.

L'absence de fièvre au début est un signe négatif important, mais des manifestations systémiques d'origine centrale peuvent être notées secondairement : élévation thermique, poussée hypertensive, hyperglycémie transitoire, hyponatrémie liée à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, anomalies ECG de type ischémique.

D'autres aspects cliniques peuvent être observés : formes comateuses, convulsives, confusionnelles, pseudo-ébrioises, céphalalgiques simples, voire rachialgiques.

Le *scanner X* doit être obtenu en urgence. La présence de sang, apparaissant hyperdense, dans les espaces sous-arachnoïdiens et le système ventriculaire confirme le diagnostic. La sensibilité du scanner X dépend de la précocité de l'examen car, en raison de la dynamique du LCR et des phénomènes de lyse, le sang peut disparaître rapidement des espaces méningés. Le scanner X est positif dans 98 % des cas au cours des 12 premières heures, dans 58 % seulement des cas le cinquième jour. La ponction lombaire doit être pratiquée chez les patients suspects d'hémorragie méningée lorsque le scanner X est normal. Malheureusement, elle expose à des erreurs diagnostiques car environ 20 % des ponctions lombaires sont traumatiques. En faveur d'une hémorragie méningée, on peut retenir la mise en évidence de bilirubine dans un surnageant xanthochromique après centrifugation en sachant que les pigments responsables de cette coloration n'apparaissent qu'environ 12 heures après l'hémorragie.

L'IRM cérébrale, bien que moins souvent utilisée à la phase aiguë en raison de sa moindre disponibilité, a une bonne sensibilité pour le diagnostic à la phase aiguë (séquences Flair et écho de gradient). Elle garde une bonne sensibilité en phase subaiguë et est utile lorsque le scanner est négatif.

Le diagnostic d'hémorragie méningée impose l'admission dans un service de neurochirurgie, où les explorations ultérieures seront pratiquées.

L'exploration des artères intracérébrales, nécessaire pour identifier la cause de l'hémorragie, peut être réalisée par l'angioscanner avec injection de produit de contraste. L'angiographie par résonance magnétique (ARM) est un examen plus long à pratiquer, dont la réalisation peut être difficile chez des patients en état critique. L'angiographie conventionnelle reste l'examen de référence au cours duquel le traitement de la malformation vasculaire responsable peut parfois être réalisé par voie endovasculaire.

Une malformation vasculaire qui vient de saigner peut ne pas être visible et n'être objectivée que par un second bilan angiographique pratiqué quelques semaines plus tard.

Malgré des investigations étiologiques complètes, la cause d'une hémorragie méningée n'est pas trouvée dans 10 à 20 % des cas. Cette éventualité est particulièrement fréquente dans les *hémorragies périmésencéphaliques* dans lesquelles le sang est localisé devant le pont ou le mésencéphale ou derrière la lamelle quadrigéminal. Dans de tels cas, où l'angiographie ne montre pas d'anévrysme, l'origine du saignement pourrait être veineuse. Le pronostic est favorable du fait de l'absence de reprise du saignement aussi bien dans le court terme que dans le long terme.

Les *hémorragies sous-arachnoïdiennes de la convexité*, limitées à un à trois sillons, sont essentiellement observées dans deux circonstances. Chez les sujets jeunes elles peuvent compliquer un syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible. Chez les sujets âgés, elles peuvent être découvertes à l'occasion d'un déficit focal transitoire et semblent souvent être en rapport avec une angiopathie amyloïde.

Anévrysmes artériels intracrâniens

L'anévrysme artériel cérébral sacciforme est une lésion acquise, fréquente puisque sa prévalence à l'autopsie d'une population adulte est de 1 à 3 %. Dans un petit nombre de cas, l'anévrysme survient en relation avec une maladie génétique telle qu'une maladie polykystique du rein, un syndrome d'Ehler-Danlos de type 4, une neurofibromatose de type 1. En dehors de ces cas particuliers, il existe une majoration du risque d'hémorragie méningée, multiplié par 4 à 7 chez les parents au premier degré de patients ayant eu une hémorragie d'origine anévrysmale.

Distribution

Les anévrysmes intracrâniens, dont la taille varie d'une tête d'épingle à plusieurs centimètres, se développent le plus souvent au niveau d'une bifurcation artérielle et prédominent au niveau du polygone de Willis. Dans 85 % des cas, ils siègent sur la circulation antérieure, les localisations les plus fréquentes étant les jonctions carotide interne-communicante postérieure, cérébrale antérieure-communicante antérieure, et la terminaison carotidienne (figure 20.5). Dans la circulation postérieure, les sièges les plus habituels sont la bifurcation du tronc basilaire et la jonction vertébrale-PICA (artère cérébelleuse postérieure et inférieure). Dans 20 à 30 % des cas, les anévrysmes sont multiples.

Structure

L'anévrysme est une véritable hernie dans la paroi de l'artère. La média et la lame élastique interne s'interrompent au niveau du collet de l'anévrysme. La paroi du sac se réduit à l'intima, à l'adventice et à un peu de tissu fibrohyalin. Le fond du sac, mince et fragile, est le siège habituel de la rupture (figure 20.6).

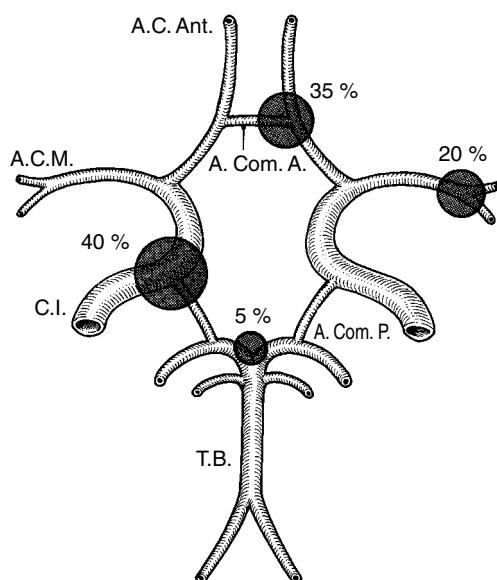


Figure 20.5. Siège et fréquence des anévrismes intracrâniens.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

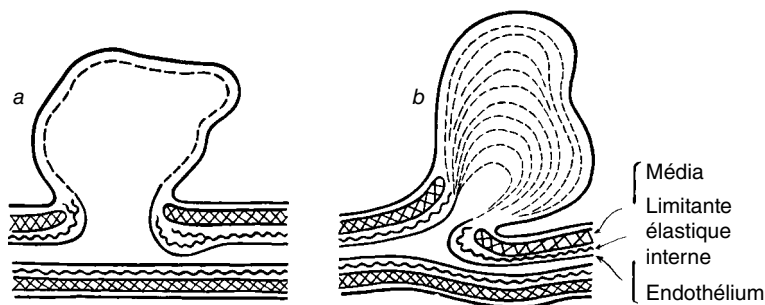


Figure 20.6. Représentation schématique de la structure d'un anévrisme.

a. Non compliqué. b. Avec thrombose intrasacculaire.

Source : D'après R. Escourrolle et J. Poirier, 1977.

Rupture

Survenant à un âge très variable, c'est le principal risque des anévrismes intracrâniens. Des facteurs de risques favorisent la survenue de la rupture : hypertension artérielle, tabagisme, intoxication alcoolique.

La gravité de cet accident peut tenir à l'abondance de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, à l'association d'un hématome intracérébral, à la survenue d'un spasme artériel plus ou moins diffus. Il n'est pas rare que la rupture ait été précédée d'un accès de céphalée aiguë (céphalée « sentinelle ») traduisant un

saignement a minima dont la signification exacte n'a pas été reconnue, laissant le patient à la merci d'une récurrence de l'hémorragie sur un mode très sévère.

L'évolution spontanée d'une rupture anévrysmale est redoutable et assez imprévisible. Dans 10 à 20 % des cas, l'évolution est suraiguë, et les malades décèdent avant même leur arrivée à l'hôpital. La mortalité globale est élevée, de l'ordre de 45 %. Le pronostic est d'autant plus sévère qu'il s'agit de sujets de plus de 60 ans, ou qu'il existe initialement un coma ou un déficit neurologique important. La mortalité a été évaluée à 11 % pour les sujets vigilants et bien orientés, et à 71 % pour les sujets comateux.

Même lorsque cette étape initiale a été franchie, il persiste un risque de récurrence hémorragique, d'autant plus redoutable que cette récurrence est habituellement plus grave que l'accident initial. Ce risque est évalué à 41 % pour les anévrysmes de la communicante antérieure, à 33 % pour les anévrysmes de la carotide interne, à 23 % pour les anévrysmes de l'artère cérébrale moyenne. Très élevé durant les premières semaines, ce risque tend à décroître : 10 % des récurrences hémorragiques ont lieu dans la première semaine, 12 % dans la deuxième, 7 % dans la troisième, 8 % dans la quatrième et encore 11 % au cours de la première année. La précocité et la particulière gravité de ces récurrences hémorragiques, mortelles dans environ 70 % des cas, plaident en faveur d'un traitement rapide.

Traitement

Il s'agit d'une urgence thérapeutique. Le traitement repose sur l'exclusion de l'anévrysme qui peut être réalisée par clippage ou insertion d'un coil par voie endovasculaire. En fait, l'exclusion de l'anévrysme par le traitement endovasculaire supplante de plus en plus le traitement neurochirurgical. Une étude randomisée portant sur 2 143 cas a montré un taux de décès ou de dépendance de 30,6 % après neurochirurgie et de 22,7 % après traitement endovasculaire.

Anévrysmes intracrâniens non rompus symptomatiques

La symptomatologie de ces anévrysmes non rompus est diverse :

- accidents ischémiques qui sont la conséquence d'embolies détachées à partir d'une thrombose intrasacculaire ;
- un anévrysme siégeant dans le sinus caverneux peut se révéler par une névralgie du V, une paralysie oculomotrice, un syndrome de Claude-Bernard-Horner ;
- un anévrysme juxtaclinoïdien peut comprimer le nerf optique ;
- un anévrysme supraclinoïdien peut simuler une tumeur suprasellaire et provoquer des signes hypothalamiques ;
- les anévrysmes vertébro-basilaires peuvent simuler une tumeur de la fosse postérieure : céphalées occipitales, signes cérébelleux et pyramidaux et, surtout, signes de compression des nerfs crâniens.

Ces anévrysmes non rompus symptomatiques doivent être traités lorsque cela est techniquement possible.

Anévrysmes intracrâniens non rompus asymptomatiques

Le plus grand nombre des anévrysmes reste latent jusqu'à la rupture, et 50 à 80 % des anévrysmes ne se rompent pas. Certains sont décelés parce qu'ils ont

été recherchés à l'occasion de la rupture d'un autre anévrisme, ou chez des sujets à risque : existence d'un anévrisme intracrânien chez au moins deux parents du premier degré, présence d'une polykystose rénale. Le plus souvent, ils sont découverts de façon fortuite à l'occasion d'une imagerie cérébrale effectuée pour toute autre chose. La conduite à tenir dans de tels cas reste controversée. Le risque de rupture à 1 an est de 1,4 %, à 5 ans de 3,4 %. Certains facteurs augmentent le risque de rupture : taille de l'anévrisme > 7 mm, histoire d'hémorragie sous-arachnoïdienne en relation avec un autre anévrisme, localisation dans la fosse postérieure, hypertension artérielle, âge > 70 ans, population (> chez Finlandais et Japonais).

Sidérose superficielle du système nerveux central

Cette affection est caractérisée par le dépôt sous-pial d'hémosidérine. Elle résulte de saignements répétés dans l'espace sous-arachnoïdien se produisant de façon plus ou moins occulte. Elle se traduit cliniquement, souvent avec une très longue latence par la survenue insidieuse d'une ataxie cérébelleuse, d'une surdité de perception, d'une myélopathie avec un syndrome pyramidal, et d'une détérioration intellectuelle.

Le diagnostic repose sur l'IRM, qui montre l'hémosidérine en T2* sous la forme d'un hyposignal à la surface du tronc cérébral, du cervelet, de la moelle et du cortex cérébral. L'examen du LCR révèle souvent la présence d'hématies, une protéinorachie élevée et un aspect xanthochromique. La cause du saignement est le plus souvent une anomalie durale secondaire à une hernie discale, un traumatisme crânien ou rachidien, ou une intervention neurochirurgicale. Parfois l'IRM peut montrer une collection liquidienne intrarachidienne évoquant une brèche durale. Parfois une tumeur ou une malformation vasculaire est en cause. L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation progressive, ce qui justifie une intervention sur l'origine du saignement lorsqu'elle est possible. Des cas d'hémosidérose corticale plus limités peuvent aussi être observés se traduisant par des épisodes neurologiques transitoires focaux fréquemment en relation chez les sujets âgés avec une angiopathie amyloïde leptoméningée.

Thromboses veineuses cérébrales

Les données classiques concernant la rareté et la gravité particulière des thromboses veineuses cérébrales ont été en partie remises en cause par les progrès de l'imagerie. Traitées précocement, le pronostic fonctionnel est souvent bon, même dans les formes initialement sévères.

Dispositif veineux

Les veines du cerveau sont avalvulaires, ne comportent pas de tunique musculaire et ne sont pas satellites des artères. Elles se jettent dans différents sinus veineux, canaux à parois rigides creusés dans l'épaisseur de la dure-mère.

Système superficiel

Il draine le sang veineux du cortex et de la substance blanche sous-corticale dans les veines corticales pie-mériennes puis vers les sinus de la dure-mère. La convexité se draine surtout vers le sinus longitudinal supérieur, la face interhémisphérique vers les sinus longitudinaux supérieur et inférieur, la face inférieure vers les sinus caverneux, pétreux et latéraux.

Système profond

Il collecte le sang veineux de la substance blanche profonde, des noyaux de la base et des plexus choroïdes vers les veines sous-épendymaires du système ventriculaire puis les veines cérébrales internes et la *veine basale de Rosenthal* puis vers la *grande veine de Galien*. Celle-ci s'unit au sinus longitudinal inférieur pour former le sinus droit qui se jette dans le torcular, ou pressoir d'Hérophile (confluent des sinus longitudinal supérieur, droit, latéraux et occipitaux postérieurs, situé en avant de la protubérance occipitale interne).

Finalement, le sang veineux intracrânien est conduit par les deux sinus latéraux vers les *veines jugulaires internes droite et gauche* (figure 20.7).

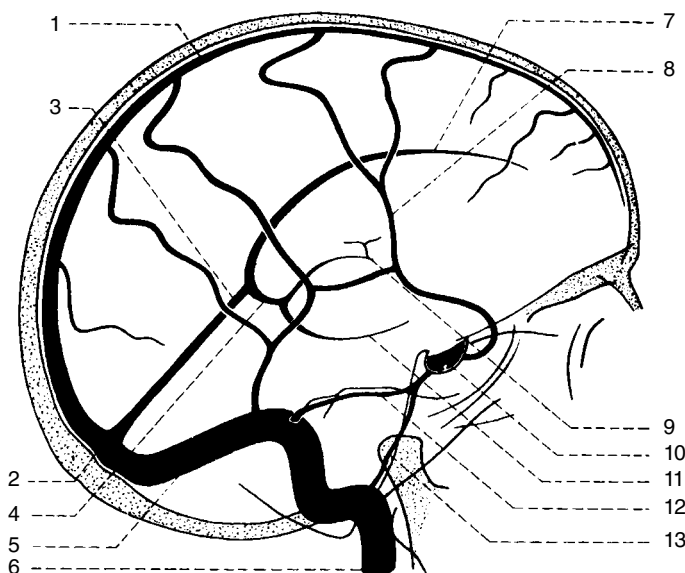


Figure 20.7. Les veines superficielles et profondes du cerveau.

1. Sinus longitudinal supérieur. 2. Pressoir d'Hérophile. 3. Sinus droit. 4. Grande veine de Galien.
5. Sinus latéral droit. 6. Veine jugulaire droite. 7. Sinus longitudinal inférieur. 8. Veine de Trolard.
9. Veine strio-thalamique (abouchée dans une veine de Galien). 10. Sinus caverneux. 11. Veine basilaire.
12. Sinus pétreux supérieur. 13. Sinus pétreux inférieur.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Étiologie

Causes locales

Les thrombophlébites cérébrales septiques compliquant les infections locorégionales sont devenues exceptionnelles avec l'usage des antibiotiques. La thrombophlébite du sinus latéral est une complication des oto-mastoïdites.

La thrombophlébite du sinus caveux peut succéder à une infection de la face, à une sinusite ou à un foyer amygdalien. La sémiologie associe un syndrome septicémique, une exophtalmie, un œdème des paupières et des conjonctives avec un chémosis, des paralysies oculomotrices. Les signes, initialement unilatéraux, deviennent rapidement bilatéraux en raison des nombreuses anastomoses unissant les deux sinus caveux.

Il existe d'autres causes locales : compression d'un sinus par une tumeur, traumatisme crânien, thrombose d'un angiome veineux, fistule dure artérioveineuse. Une thrombose veineuse cérébrale peut compliquer une hypotension intracrânienne entraînant une distension veineuse cérébrale.

Causes systémiques

Ce sont les facteurs favorisant d'une façon générale la survenue des thromboses veineuses :

- grossesse, post-partum, *œstroprogestatifs*. Ces facteurs rendent compte de la plus grande fréquence des thromboses veineuses cérébrales chez la femme jeune ;
- hémopathie maligne, polyglobulie, anémie, drépanocytose, thrombocytemie, hémoglobinurie nocturne paroxystique ;
- trouble de l'hémostase : déficit en antithrombine III, en protéine C, en protéine S, présence d'anticorps antiphospholipides (en relation ou non avec un lupus), résistance à la protéine C activée (mutation du facteur V Leiden), mutation du gène de la prothrombine (mutation du facteur II) ;
- néoplasie, syndrome néphrotique, maladie de Behçet, colites inflammatoires...

Dans un certain nombre de cas, aucune cause n'est trouvée.

Physiopathologie

La thrombose d'un sinus entraîne un défaut de résorption du LCR et une hypertension intracrânienne. L'occlusion d'une veine est responsable de lésions parenchymateuses qui associent un œdème vasogénique par rupture de la barrière hématoencéphalique secondaire à la stase veineuse et souvent des lésions hémorragiques.

Manifestations cliniques

Une hypertension intracrânienne isolée peut résumer l'expression clinique de la thrombose du sinus longitudinal supérieur ou d'un sinus latéral. La céphalée est le symptôme le plus fréquent, d'installation subaiguë, pouvant rester isolée pendant plusieurs jours voir plusieurs semaines. Plus rarement, il s'agit d'une céphalée brutale, en « coup de tonnerre ».

La thrombose d'une veine corticale, souvent associée à celle d'un sinus, est responsable d'un infarctus cortico-sous-cortical ayant habituellement un caractère hémorragique. Le début est en général brutal, marqué par des signes déficitaires focaux et souvent des crises partielles ou généralisées. La thrombose des veines profondes peut être responsable d'un coma ou d'un mutisme akinétique.

Imagerie

Le scanner X peut montrer des signes directs : visualisation du thrombus sous la forme d'une hyperdensité spontanée d'un sinus ou d'une veine corticale, signe du delta vide après injection de contraste, lié au rehaussement de la paroi du sinus autour du thrombus. Il peut aussi montrer des signes indirects correspondant à de l'œdème ou à un infarctus pouvant avoir un caractère hémorragique. Il est aussi possible d'observer une prise de contraste de la faux du cerveau et de la tente du cervelet. Le scanner est normal dans environ 30 % des cas.

La supériorité de l'IRM conduit à pratiquer cet examen en première intention aussi bien pour objectiver le thrombus que pour visualiser l'infarctus veineux, qui a souvent un caractère hémorragique et dont la localisation est habituellement sous-corticale. Le thrombus endoluminal est en hypersignal en T1 et T2 et en hyposignal sur la séquence T2*, mais il peut être iso-intense en T1 et hypo-intense en T2 lorsque l'IRM est réalisée très précocement. L'ARM veineuse montre l'absence de flux dans un ou plusieurs sinus veineux totalement ou partiellement thrombosés. Dans les cas de thrombose du système veineux profond, les anomalies (œdème et/ou hémorragies) intéressent les thalamus et les noyaux de la base, souvent de façon bilatérale. Les séquences de diffusion peuvent avoir un intérêt pronostic en précisant la part de l'œdème vasogénique (augmentation de l'ADC [coefficient apparent de diffusion]) de meilleurs pronostics que les lésions d'œdème cytotoxique (baisse de l'ADC) non réversibles.

Les indications de l'angiographie cérébrale conventionnelle sont devenues rares, réservées aux cas où il existe un doute diagnostique.

Traitement

Les possibilités de récupération, parfois sans aucune séquelle, alors même qu'il existait à la phase initiale des troubles de la vigilance et des signes focaux, soulignent l'importance d'une prise en charge précoce de ces patients, de préférence dans une unité neurovasculaire. L'indication du traitement anticoagulant a longtemps été discutée. Les études prospectives randomisées ont montré que ce traitement améliore le pronostic et n'a pas d'effet délétère, même quand il existe un infarctus hémorragique. Le traitement repose sur l'héparine à posologie efficace qui peut être relayé secondairement par des anticoagulants oraux. En cas d'échec, un traitement endovasculaire, thrombectomie et/ou thrombolyse, peut être discuté et est en cours d'évaluation. Lorsqu'il existe un œdème malin faisant craindre un engagement cérébral la décompression chirurgicale (crâniectomie) est parfois envisagée.

Fistules carotido-caverneuses

Le sinus caverneux, parasellaire, est contenu dans un dédoublement de la dure-mère. Il reçoit principalement les veines ophtalmiques et se draine en arrière par les sinus pétreux supérieur et inférieur. Il existe des communications entre les deux sinus caverneux. Le sinus caverneux contient la partie initiale de l'artère carotide intracrânienne. Des nerfs crâniens transitent à son niveau : le III, le IV et les branches ophtalmique et maxillaire du V dans la paroi latérale, le VI avec l'artère carotide interne au sein du sinus.

Une fistule carotido-caverneuse peut résulter d'un shunt direct entre l'artère carotide interne et le sinus ou d'une fistule durale impliquant les branches méningées de l'artère carotide interne ou de l'artère carotide externe. Le début est habituellement plus aigu et plus bruyant dans le cas d'un shunt direct. Les communications directes sont habituellement traumatiques, les fistules durales souvent idiopathiques.

Les manifestations cliniques résultent d'une hyperpression dans les veines ophtalmiques. Elles associent de façon variable des manifestations oculaires (exophtalmie, œdème palpébral, artérialisation des vaisseaux conjonctivaux, chémosis) et des signes neurologiques : paralysie oculomotrice, notamment du VI, atteinte de la branche ophtalmique du V. Des signes peuvent être présents du côté opposé au shunt. Dans le cas d'une fistule durale, la sémiologie peut être discrète, se limitant à une diplopie ou la perception d'un souffle par le patient.

Le diagnostic repose sur l'IRM qui montre la distension de la veine ophtalmique supérieure et objective le shunt. L'angiographie sélective est nécessaire comme premier temps éventuel d'un traitement endovasculaire. Une résolution spontanée est fréquente dans le cas d'une fistule durale.

Bibliographie

- Alexander MD, Darflinger R, Cooke DL, Halbach VV. Cerebral arteriovenous fistulae. *Handb Clin Neurol* 2021 ; 176 : 179–98.
- Al-Kawaz MN, Hanley DF, Ziai W. Advances in Therapeutic Approaches for Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Neurotherapeutics* 2020 ; 17(4) : 1757–67.
- Claassen J. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2022 ; 400(10355) : 846–62.
- Cohen O, Pegoraro S, Ageno W. Cerebral venous thrombosis. *Minerva Med* 2021 ; 112(6) : 755–66.
- Ducros A. Le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible en 2021. *Rev Neurol* 2010 ; 166(4) : 365–76.
- Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage : A Review. *JAMA* 2019 ; 321(13) : 1295–303.
- Hou K, Yu J. Current status of perimesencephalic non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol* 2022 ; 13 : 960702.
- Idiculla PS, Gurala D, Philipose J, et al. Cerebral Cavernous Malformations, Developmental Venous Anomaly, and Its Coexistence : A Review. *Eur Neurol* 2020 ; 83(4) : 360–8.
- Kase CS, Nguyen TN. The clinical conundrum of convexal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2010 ; 74(11) : 874–5.
- Kumar N. Superficial siderosis : a clinical review. *Ann Neurol* 2021 ; 89(6) : 1068–79.

- Kumar S, Goddeau RP Jr, Selim MH, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage : Clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010 ; 74(11) : 893–9.
- Mizuno T, Mizuta I, Watanabe-Hosomi A, et al. Clinical and Genetic Aspects of CADASIL. *Front Aging Neurosci* 2020 ; 12 : 91.
- Qureshi AI, Huang W, Lobanova I, et al. Outcome of intensive systolic blood pressure reduction. Outcomes of intensive systolic blood pressure reduction in patients with intracerebral hemorrhage and excessively high initial systolic blood pressure : post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020 ; 77(11) : 1355–65.
- Ruiz DSM, Yilmaz H, Gailloud P. Cerebral developmental venous anomalies : current concept. *Ann Neurol* 2009 ; 66(3) : 271–83.
- Rutledge C, Cooke DL, Hetts SW, Abula AA. Brain arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol* 2021 ; 176 : 171–8.
- Shoamanesh A, Hart RG, Connolly SJ, et al. Microbleeds and the Effect of Anticoagulation in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source : An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(1) : 11–20.
- Silva MA, Chen S, Starke RM. Unruptured cerebral aneurysm risk stratification : Background, current research, and future directions in aneurysm assessment. *Surg Neurol Int* 2022 ; 13 : 182.
- Singhal AB. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome as Syndromes of Cerebrovascular Dysregulation. *Continuum (Minneapolis Minn)* 2021 ; 27(5) : 1301–20.
- Szidonya L, Nickerson JP. Cerebral Amyloid Angiopathy. *Radiol Clin North Am* 2023 ; 61(3) : 551–62.
- Ulivi L, Squitieri M, Cohen H, et al. Cerebral venous thrombosis : a practical guide. *Pract Neurol* 2020 ; 20(5) : 356–67.
- Wang HL, Zhang CL, Qiu YM, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in cerebral microbleeds : from bedside to bench. *Aging Dis* 2021 ; 12(8) : 1898–919.
- Wilson D, Chatterjee F, Farmer SF, et al. Infratentorial superficial siderosis : Classification, diagnostic criteria, and rational investigation pathway. *Ann Neurol* 2017 ; 81(3) : 333–43.

21 La boîte crânienne et son contenu — Liquide céphalorachidien — Hydrocéphalies — Hyper- et hypotension intracrâniennes — Engagements cérébraux

La boîte crânienne contient l'encéphale, les méninges, des vaisseaux et le liquide céphalorachidien. L'encéphale est tapissé par la pie-mère, le crâne par la dure-mère sur laquelle est appliquée l'arachnoïde. L'espace sous-dural, normalement virtuel, est situé entre la dure-mère et l'arachnoïde. L'espace sous-arachnoïdien, contenant le liquide céphalorachidien, est situé entre l'arachnoïde et la pie-mère.

La boîte crânienne est cloisonnée par des expansions de la dure-mère : tente du cervelet entre l'étage sus-tensoriel et l'étage sous-tensoriel, faux du cerveau entre les deux hémisphères.

Liquide céphalorachidien

Le liquide céphalorachidien (LCR) est réparti dans deux secteurs, sous-arachnoïdien (115 cm^3) et ventriculaire (25 cm^3), communiquant entre eux au niveau de la grande citerne par les trous de Luschka et de Magendie, ouverts dans le toit du quatrième ventricule. La formation du LCR est pour 60 % plexuelle, résultant d'une sécrétion par les plexus choroïdes dans le système ventriculaire, et pour 40 % extraplexuelle, correspondant à une diffusion à partir des espaces extracellulaires du système nerveux central, le long des vaisseaux, vers les espaces sous-arachnoïdiens. Pour cette partie extraplexuelle, le LCR peut être comparé à la lymphe dans les autres tissus de l'organisme. Il contient normalement 0,3 à 0,5 g/L de protéides, la glycorachie est la moitié de la glycémie, la cellularité est inférieure à 5.

La quantité de LCR formée chaque jour est de l'ordre de 500 à 700 cm^3 . La circulation se fait à partir des ventricules vers les espaces sous-arachnoïdiens, et par les citernes de la base vers la convexité, où le LCR est résorbé dans le système veineux au niveau des granulations de Pacchioni et dans les vaisseaux lymphatiques méningés. Une réabsorption lente se produit aussi le long des nerfs optique et olfactif vers les lymphatiques cervicaux.

La fonction du LCR est double :

- fonction mécanique : il amortit les contacts du cerveau avec la boîte crânienne lors de chocs provoqués par des forces extérieures ou par les mouvements du corps ;
- fonction biologique liée aux échanges entre le LCR et le liquide interstitiel extracellulaire du système nerveux central, échanges qui se font à travers l'épendyme pour le système ventriculaire (absence de jonctions jointives entre les cellules épendymaires) et le long des espaces périvasculaires de Virchow-Robin qui assurent une continuité entre l'espace sous-arachnoïdien et le parenchyme du système nerveux central. Ces espaces périvasculaires sont limités par les cellules endothéliales du côté des vaisseaux et du côté du parenchyme cérébral par le pied des astrocytes dont la concentration élevée en canaux aquaporines (AQP4) favorise les échanges (*système glymphatique*). Ce système permet d'apporter au cerveau des métabolites. Il jouerait également un rôle essentiel dans l'élimination de molécules neurotoxiques et un dysfonctionnement de ce système pourrait favoriser le développement de maladies neurodégénératives telles que par exemple la maladie d'Alzheimer. La diffusion dans le liquide interstitiel et le LCR de métabolites libérés par une lésion cérébrale focale, par exemple par un traumatisme crânien, pourrait jouer un rôle dans les signes d'encéphalopathie diffuse observés dans de tels cas.

Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est une distension de tout ou partie du système ventriculaire résultant d'un trouble de la circulation du LCR. Ainsi définie, l'hydrocéphalie doit être distinguée de l'augmentation de volume des ventricules liée à l'atrophie cérébrale observée dans des maladies neurodégénératives.

- Selon le mécanisme physiopathologique, on distingue :
 - les *hydrocéphalies non communicantes* qui sont la conséquence d'un obstacle sur le système ventriculaire, résultant de tumeurs (kystes colloïdes, épendymomes, pinéalomes, médulloblastomes) ou de sténoses de l'aqueduc pouvant être la conséquence d'une anomalie congénitale ou d'un processus infectieux, tumoral ou inflammatoire (sarcoïdose) ;
 - les *hydrocéphalies communicantes* qui sont la conséquence d'un obstacle à l'écoulement au niveau des citernes de la base, survenant lors d'une méningite ou d'une hémorragie méningée, empêchant le LCR de gagner les lieux de résorption situés à la convexité du cerveau.
- Selon la présentation clinique, on distingue :
 - les *hydrocéphalies de constitution rapide* qui entraînent précocement une hypertension intracrânienne. Une dérivation ventriculaire est généralement le préalable au traitement de la cause lorsqu'elle est possible ;
 - les *hydrocéphalies de constitution très progressive* qui peuvent donner lieu au tableau de l'*hydrocéphalie dite à pression normale* (syndrome d'Adams et Hakim). Elle associe une détérioration intellectuelle de type frontal et des troubles de la marche qui est instable, ralentie, hésitante. L'imagerie montre une dilatation

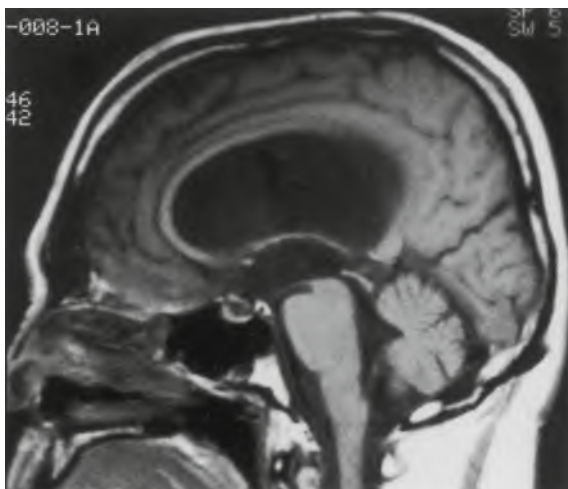


Figure 21.1. Hydrocéphalie à pression normale : dilatation quadriventriculaire (IRM, coupe sagittale, T1).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

quadriventriculaire, l'absence d'atrophie corticale (figure 21.1) et une résorption transépendymaire se manifestant sous la forme d'un liseré périventriculaire hyperintense en T2. Ces lésions doivent être distinguées d'une leucoaraïose d'origine artériopathique. Le LCR est normal mais la ponction lombaire « évacuatrice », retirant 30 à 40 ml de LCR, peut entraîner une amélioration temporaire de la marche et des fonctions cognitives. L'intérêt du diagnostic de l'hydrocéphalie à pression normale est que l'établissement d'une dérivation ventriculo-péritonéale est capable d'amener une régression des troubles neurologiques et de la détérioration (d'où le terme de « démence curable »). Cette évolution favorable est habituelle lorsque le syndrome est imputable à une cause précise, trouvée dans la moitié des cas, telle qu'un antécédent d'hémorragie méningée, de méningite, d'intervention neurochirurgicale. Dans le cas d'une « hydrocéphalie à pression normale idiopathique », le diagnostic avec une maladie neurodégénérative, notamment une paralysie supranucléaire progressive, est plus difficile ;

– *les hydrocéphalies congénitales*. Elles ont pour conséquence d'entraîner une augmentation progressive du volume du crâne qui peut avoir débuté avant la naissance, créant des difficultés au passage de la tête. Le plus souvent, l'augmentation progressive devient apparente durant les premières semaines de la vie, s'accompagnant d'un élargissement des sutures, d'une saillie des fontanelles, d'une dilatation des veines épicrâniennes. L'imagerie cérébrale permet de confirmer le diagnostic d'hydrocéphalie, d'en préciser le caractère communiquant ou non communiquant (sténose de l'aqueduc, imperforation des trous de Magendie et Luschka), et d'évaluer les lésions associées. Un facteur génétique

est en cause dans certaines sténoses de l'aqueduc liées au chromosome X, observées chez le garçon. Le traitement repose selon les cas sur une dérivation ventriculo-atriale ou ventriculo-péritonéale ou sur une ventriculo-cisternostomie ;

- l'hydrocéphalie est habituellement la manifestation révélatrice de la *malformation de Dandy-Walker* qui associe une aplasie ou une hypoplasie du vermis du cervelet. Une aplasie du vermis est aussi observée dans un certain nombre de syndromes héréditaires, tels que le syndrome de Joubert (autosomique récessif). D'autres aspects peuvent être observés : hypoplasie globale du cervelet, parfois associée à une hypoplasie du pont. Certaines sont liées à une anomalie autosomique récessive de la glycosylation.

Hypotension intracrânienne

La céphalée est le symptôme majeur de l'hypotension intracrânienne. Elle a pour caractère essentiel de survenir en position debout et de disparaître en décubitus. Elle s'accompagne parfois de sensations vertigineuses, d'acouphènes, de diplopie, de troubles du champ visuel. L'IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale est évocatrice lorsqu'elle montre en T1, après injection de gadolinium, un rehaussement diffus de la dure-mère. Cet aspect est expliqué par une distension du secteur veineux. L'IRM montre aussi parfois une collection sous-durale, un aspect collabé des ventricules et une descente des amygdales cérébelleuses. La pression du LCR est inférieure à 70 mm d'eau.

L'hypotension intracrânienne est la cause de la céphalée survenant après une ponction lombaire : la réalisation d'un blood-patch (injection de sang autologue dans l'espace épidural) peut être nécessaire. D'autres causes sont plus rares : brèche méningée après un traumatisme crânien ou une intervention neurochirurgicale, dérivation ventriculaire par un shunt, brèche durale liée à l'arrachement d'une racine.

La cause la plus fréquente de l'hypotension intracrânienne, lorsqu'elle est spontanée, est une fuite du LCR au niveau spinal. En cas d'échec d'un traitement par blood-patches, une réparation chirurgicale peut être nécessaire.

Hypertension intracrânienne

Physiopathologie

La boîte crânienne étant inextensible, au moins chez l'adulte, tout ajout d'un volume supplémentaire tend à augmenter la pression intracrânienne. Cette situation peut résulter du développement d'une hydrocéphalie, d'un processus expansif, d'un œdème cérébral vasogénique ou cytotoxique.

Signes cliniques

La *céphalée* est un élément important quoique non constant de la sémiologie de l'hypertension intracrânienne. Elle peut être diffuse ou localisée à un hémicrâne

dans les tumeurs hémisphériques, à la région occipitale dans les tumeurs de la fosse postérieure. Elle a parfois un aspect migraineux trompeur, d'autant plus qu'elle peut s'accompagner de vomissements. Les vomissements, notamment dans certaines tumeurs de la fosse postérieure, peuvent orienter à tort vers une affection digestive.

L'œdème papillaire est le signe objectif majeur mais inconstant, en particulier chez les sujets âgés. Difficile à affirmer au début — où il se traduit seulement par une légère dilatation veineuse et un flou du bord nasal de la papille —, il évolue ensuite vers l'aspect caractéristique de la stase papillaire avec surélévation du disque papillaire, aspect coudé des vaisseaux qui l'abordent, distension veineuse, parfois hémorragies. L'œdème papillaire de l'hypertension intracrânienne ne s'accompagne pas au début d'une baisse notable de l'acuité visuelle, à la différence de celui observé dans les papillites inflammatoires. Cependant, si elle est importante, la stase papillaire peut donner lieu à des épisodes d'éclipse visuelle avant d'aboutir, si elle se prolonge, à une cécité en rapport avec une atrophie post-stase.

Une paralysie du VI responsable d'une diplopie peut résulter de l'hypertension intracrânienne sans avoir la signification d'un signe focal.

Une altération de la vigilance annonce l'imminence d'un engagement.

Causes

- L'hypertension intracrânienne complice habituellement une affection intracrânienne qui peut être de nature traumatique, tumorale, vasculaire, infectieuse ou inflammatoire.
- L'hypertension intracrânienne peut aussi avoir une cause systémique : encéphalopathie métabolique (notamment hypercapnie, encéphalopathie hépatique) ; carence en fer, anémie sévère, polycythémie ; toxique ou médicamenteuse (tétracyclines, vitamine A et ses dérivés, lithium, cimétidine...) ; hormonale (sevrage en corticoïdes, hypoparathyroïdie, maladie de Cushing, d'Addison).
- **Hypertension intracrânienne idiopathique.** Ce diagnostic est retenu après avoir éliminé toutes les causes connues d'hypertension intracrânienne. L'affection est observée presque exclusivement chez des jeunes femmes en surcharge pondérale. Certains médicaments, les contraceptifs oraux, la grossesse sont également des facteurs favorisants. Une augmentation de la pression veineuse intracrânienne est le mécanisme physiopathologique généralement admis.

Les signes d'appel sont des céphalées, des épisodes d'obscurcissement visuel, des acouphènes pulsatiles, parfois une diplopie. Il existe un œdème papillaire bilatéral. L'acuité visuelle est initialement normale, mais un élargissement de la tache aveugle peut être précoce. L'IRM peut être entièrement normale ou montrer de petits ventricules, parfois un aspect de selle turcique vide et une dilatation périophtique de l'espace sous-arachnoïdien. La composition du LCR est normale, mais sa pression est supérieure à 250 mm d'eau, mesurée sur le patient en décubitus latéral, aussi relaxé que possible, les membres inférieurs allongés. Le diagnostic est parfois retenu chez des patients obèses souffrant de céphalées chroniques ayant une pression élevée du LCR en l'absence d'œdème papillaire.

La gravité potentielle de ce syndrome tient au risque d'une atteinte visuelle sévère, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une surveillance ophtalmologique rigoureuse. Le traitement repose sur la perte de poids, l'acétazolamide qui est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique diminuant la sécrétion du LCR ; le topiramate qui a l'intérêt de réduire l'appétit lui est parfois préféré. La ponction lombaire, éventuellement répétée, et parfois une dérivation lombo-péritonéale du LCR ou une fenestration de la gaine du nerf optique sont envisagées (lorsque la détérioration de l'état visuel s'accroît). L'imagerie montre souvent une sténose d'un ou des deux sinus transverses ayant pu conduire à un traitement endovasculaire avec mise en place d'un stent. Toutefois, le caractère causal de cette sténose est discuté dans la mesure où cet aspect peut disparaître au décours d'une ponction lombaire et où il ne semble pas y avoir de corrélation entre le degré de ces sténoses et l'évolution sous traitement médical.

Engagements cérébraux

La masse encéphalique est relativement fluide, de telle sorte que la poussée résultant du développement d'une hypertension intracrânienne tend à produire des engagements aux points faibles du dispositif (figure 21.2).

- L'engagement cingulaire sous la faux du cerveau contribue à l'aggravation du tableau clinique par compression de l'hémisphère controlatéral et des artères cérébrales antérieures.
- L'engagement des amygdales cérébelleuses à travers le trou occipital est essentiellement le fait des processus expansifs de la fosse postérieure. La gravité de ce

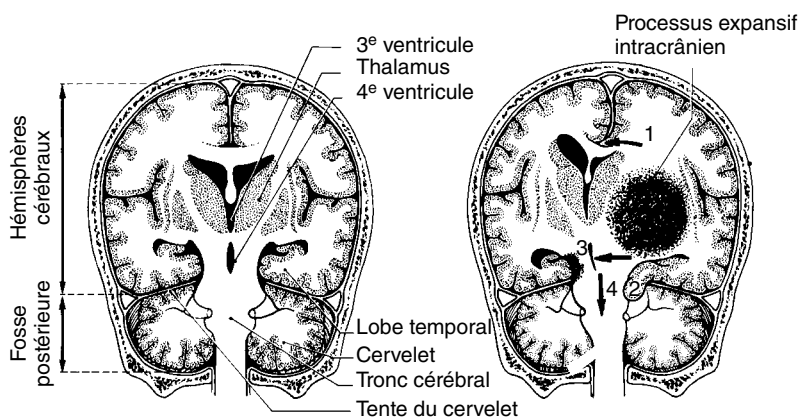


Figure 21.2. Déplacements intracrâniens au cours de lésions sus-tentorielles.

1. Hernie du gyrus cingulaire sous la faux.
2. Hernie du lobe temporal dans l'orifice tentorial.
3. Compression du pédoncule cérébral controlatéral contre le bord libre de la tente du cervelet.
4. Déplacement vers le bas du tronc cérébral à travers l'orifice tentorial.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

type d'engagement résulte de la compression du bulbe qui peut compromettre rapidement les fonctions vitales.

- Les engagements transtentoriels se font le plus souvent de haut en bas. Il en existe deux variétés :

- l'engagement temporal correspond à l'incarcération des formations temporales internes, hippocampiques, entre le bord libre de la tente du cervelet et le mésencéphale. La mydriase unilatérale aréactive est le signe le plus précoce, précédant parfois les troubles de la vigilance. Ensuite, l'évolution vers le stade mésencéphalique et la constitution de lésions irréversibles du tronc cérébral peut être très rapide ;

- l'engagement central refoule vers le bas les structures diencephaliques et mésencéphaliques. L'évolution réalise la séquence du syndrome de « détérioration rostro-caudale » dans lequel, en fonction de l'état des pupilles, de la motilité oculaire, des réponses motrices aux stimulations douloureuses, il est possible de reconnaître plusieurs stades :

- stade diencephalique : réponses motrices appropriées ou en flexion, parfois en extension du côté opposé à la lésion ; pupilles petites (1 à 3 mm), de façon uni- ou bilatérale, réactives à la lumière ; mouvements d'errance des yeux ; conservation des réflexes oculo-céphaliques ou oculo-vestibulaires ; respiration irrégulière ou rythme de Cheynes-Stokes,

- stade mésencéphalique : réponses motrices en extension ; pupilles en position intermédiaire (3 à 5 mm), aréactives, réflexes oculo-céphaliques et oculo-vestibulaires difficiles à obtenir et souvent dysconjugués, rythme de Cheynes-Stokes ou hyperventilation ; ce stade marque rapidement la limite des possibilités de récupération, du moins chez l'adulte,

- stade protubérantiel : réponses motrices en extension aux membres supérieurs, parfois en flexion aux membres inférieurs, ou aréactivité avec flaccidité ; pupilles en position moyenne, aréactives ; réflexes oculo-céphaliques et oculo-vestibulaires abolis ; respiration rapide, superficielle, parfois apneustique,

- stade bulbaire : respiration irrégulière, puis arrêt, tendance au collapsus malgré la ventilation assistée ; mydriase se développant parallèlement à l'anoxie.

- L'engagement central se complique souvent d'hémorragies protubérantielles.

Bibliographie

- Bothwell SW, Janigro D, Patabendige A. Cerebrospinal fluid dynamics and intracranial pressure elevation in neurological diseases. *Fluids Barriers CNS* 2019 ; 16(1) : 9.
- Dobrocky T, Nocholson P, Häni L, et al. Spontaneous intracranial hypotension : searching for the CSF leak. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(4) : 369–80.
- Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD. Cerebrospinal Fluid and Hydrocephalus : Physiology, Diagnosis, and Treatment. *Cancer Control* 2017 ; 24(1) : 6–8.
- Mollan P, Davis B, Silver NC, et al. Idiopathic intracranial hypertension : consensus guidelines on management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018 ; 89(10) : 1088–100.
- Raouf N, Hoffmann J. Diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Cephalalgia* 2021 ; 41(4) : 472–8.

- Roblot P, Mollier O, Ollivier M, et al. Communicating chronic hydrocephalus : A review. *Rev Med Interne* 2021 ; 42(11) : 781–8.
- Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, Kapravelos N. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit. *J Anesth* 2020 ; 34(5) : 741–57.
- Thomale UW. Integrated understanding of hydrocephalus — a practical approach for a complex disease. *Childs Nerv Syst* 2021 ; 37(11) : 3313–24.
- Wang SJ. Spontaneous Intracranial Hypotension. *Continuum (Minneap Minn)* 2021 ; 27(3) : 746–66.
- Yankova G, Bogomyakova O, Tulupov A. The glymphatic system and meningeal lymphatics of the brain : new understanding of brain clearance. *Rev Neurosci* 2021 ; 32(7) : 693–705.

22 Tumeurs intracrâniennes

Dans ce chapitre sont envisagées les circonstances du diagnostic et la classification des tumeurs cérébrales. Les indications thérapeutiques seront mentionnées, mais elles relèvent, pour l'essentiel, des neurochirurgiens et des neuro-oncologues.

Diagnostic

Les circonstances conduisant au diagnostic de tumeur cérébrale sont diverses.

- *L'hypertension intracrânienne* est habituellement tardive, elle peut cependant être précoce en particulier dans les tumeurs bloquant l'écoulement du LCR (liquide céphalorachidien) ou dans les tumeurs d'évolution rapide.
- *Des crises d'épilepsie* partielles ou généralisées constituent souvent le premier symptôme des tumeurs hémisphériques, pouvant rester longtemps isolées en particulier dans les tumeurs lentement évolutives, telles que les gliomes de bas grade.
- *Des signes déficitaires* dépendent du siège de la tumeur :
 - tumeurs hémisphériques : modifications du comportement dans les tumeurs frontales, déficit moteur et/ou sensitif dans les tumeurs de la région rolandique, troubles du langage dans les lésions temporales gauches, hémianopsie latérale homonyme dans les tumeurs occipitales. Les tumeurs développées dans la région des noyaux gris centraux peuvent donner lieu à une hémiparésie par envahissement de la capsule interne, à un hémisynndrome sensitif dans les tumeurs thalamiques, à des troubles du comportement par interruption des connexions frontales, plus rarement à un syndrome parkinsonien ;
 - tumeurs de la région sellaire : outre une symptomatologie endocrinienne liée à leur retentissement hypophysaire ou hypothalamique, ces tumeurs peuvent donner lieu à des troubles visuels par compression du chiasma optique. L'expression la plus caractéristique du syndrome chiasmatique est une hémianopsie bitemporale. En fait, le tableau peut être plus complexe du fait de la compression associée d'un ou des deux nerfs optiques, donnant une baisse uni- ou bilatérale de l'acuité visuelle, ou d'une bandelette optique, ajoutant un déficit du champ visuel à type d'hémianopsie latérale homonyme ;
 - tumeurs de la fosse postérieure : elles associent de façon variable des signes d'hypertension intracrânienne, souvent précoces dans cette localisation, des signes cérébelleux, des signes d'atteinte des nerfs crâniens et des voies longues. Une symptomatologie frontale est parfois observée lorsqu'il existe une dilatation importante des cornes frontales. On peut distinguer :
 - les tumeurs du tronc cérébral habituellement infiltrantes, mal limitées, donnant lieu à une symptomatologie complexe, difficile à systématiser, dominée par l'atteinte des nerfs crâniens,

- les tumeurs cérébelleuses se manifestant, lorsqu'elles sont latéralisées dans un lobe, par un syndrome cérébelleux homolatéral ; les tumeurs vermiennes entraînent surtout un syndrome cérébelleux statique, dominé par des troubles de l'équilibre,
- les tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux, dont la symptomatologie initiale est discrète, limitée à l'atteinte d'un nerf crânien qui peut être le VIII, le VII ou le V, se manifestent ensuite lorsqu'elles ont atteint un volume important, par un syndrome cérébelleux homolatéral et des signes de souffrance du tronc cérébral.
- Une tumeur cérébrale peut aussi être découverte à l'occasion de la recherche d'une métastase ou de l'exploration d'un syndrome neurologique paranéoplasique.
- *L'imagerie cérébrale* est l'examen complémentaire de première intention. Le scanner X, avec injection intraveineuse de produit de contraste, permet de déceler la quasi-totalité des tumeurs cérébrales. Il faut cependant connaître la possibilité de « faux négatifs ». *L'IRM* (imagerie par résonance magnétique) a une sensibilité supérieure, aussi bien pour détecter les tumeurs que pour apprécier leur extension. La possibilité d'obtenir des coupes dans les trois plans de l'espace permet de mieux préciser la localisation de la tumeur, notamment son siège intra- ou extra-axial. D'une façon générale, les tumeurs sont hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2, mais une analyse soigneuse du signal permet de reconnaître des modifications tissulaires qui peuvent orienter vers la nature de la tumeur : nécrose tumorale, présence d'un kyste, d'une composante hémorragique, de graisse, de mélanine, de vaisseaux. L'injection intraveineuse d'un produit de contraste magnétique (gadolinium) permet d'augmenter la sensibilité de l'examen lorsqu'il existe une rupture de la barrière sang-cerveau. *La spectroscopie par RM* (résonance magnétique) est utile pour le diagnostic différentiel avec notamment un abcès ou une lésion inflammatoire et pour différencier les tumeurs de bas grade des tumeurs anaplasiques.
- *L'électroencéphalogramme* (EEG), en dehors de cas où des crises d'épilepsie sont la manifestation révélatrice, n'est plus un examen effectué de façon systématique lorsqu'on évoque la possibilité d'une tumeur cérébrale. Il est habituellement perturbé dans les tumeurs hémisphériques, encore qu'il puisse rester longtemps normal lorsqu'il s'agit de tumeurs bénignes d'évolution lente. Les anomalies, plus ou moins nettement focalisées, revêtent l'aspect d'ondes lentes, delta ou thêta, plus rarement d'éléments paroxystiques de type épileptique. L'EEG demeure longtemps normal dans les tumeurs de la fosse postérieure.

Classification des tumeurs cérébrales

Elle se fait sur plusieurs axes : selon leur point de départ, primitives ou métastatiques, selon leur localisation, extra- ou intracérébrales, sus- ou sous-tentorielles, et surtout selon l'histologie.

Tumeurs extracérébrales

Ce groupe est représenté en majorité par des tumeurs bénignes.

Méningiomes

Les méningiomes (15 % des tumeurs cérébrales), implantés sur la dure-mère, se développent à partir d'éléments arachnoïdiens. Ils siègent, dans plus de 80 % des cas, dans l'étage sus-tentorial. D'évolution très lente, ils refoulent le cerveau sans l'envahir.

Les méningiomes surviennent dans la grande majorité des cas après 40 ans, avec un maximum de fréquence vers 50 ans, plus souvent chez la femme. Des récepteurs hormonaux à la progestérone, aux androgènes ou plus rarement aux œstrogènes sont souvent présents, ce qui rend compte de l'aggravation possible lors de la grossesse ou de la prise d'un traitement hormonal, et de l'efficacité dans certains cas d'un traitement par des antagonistes de la progestérone. L'exposition à des radiations ionisantes et, à moindre degré, la surcharge pondérale sont des facteurs de risque. Dans les cellules tumorales, une perte de matériel génétique sur les deux chromosomes 22 est observée dans la moitié des cas. L'anomalie la plus fréquente est une délétion partielle ou totale du chromosome 22q (porteur du gène *NF2*) associée à une mutation sur l'allèle correspondant.

En fonction de leur localisation, on distingue :

- les méningiomes de la faux et les méningiomes parasagittaux : implantés à la jonction de la dure-mère de la convexité et du sinus longitudinal supérieur, ils sont d'un abord chirurgical délicat en raison de la proximité du sinus longitudinal supérieur auquel ils peuvent adhérer. Ils donnent parfois des signes de compression à distance, notamment du nerf optique ou du trijumeau ;
- les méningiomes de la convexité, sans connexion avec le sinus longitudinal supérieur, sont d'un accès plus facile ;
- le méningiome olfactif, implanté sur la lame criblée de l'ethmoïde, donne une anosmie, puis une atrophie optique uni- ou bilatérale et un syndrome frontal ;
- le méningiome du tubercule de la selle turcique entraîne une symptomatologie visuelle complexe par atteinte du chiasma et des nerfs optiques ;
- les méningiomes de la petite aile du sphénoïde ont une sémilogie cérébrale résultant de leur retentissement sur le lobe frontal et le lobe temporal (crises olfactives, crises psychomotrices) ; une exophtalmie est assez fréquente ; de plus, en variété interne, ils menacent le nerf optique et les éléments traversant la fente sphénoïdale (nerfs oculomoteurs, V ophtalmique) ;
- le méningiome du clivus, se développant à partir de l'apophyse basilaire, associe des signes liés au refoulement en arrière du tronc cérébral et à l'atteinte des nerfs crâniens qui s'en détachent ;
- le méningiome de la face postérieure du rocher partage la sémilogie générale des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux ;
- le méningiome du trou occipital peut parfois être évoqué cliniquement sur l'association de signes de la fosse postérieure et de la moelle cervicale haute ;
- les méningiomes de la tente du cervelet associent une hypertension intracrânienne et des signes de localisation occipitaux et/ou cérébelleux.

L'imagerie (IRM ou scanner avec injection si l'IRM est contre-indiquée) précise le siège extra-axial de la tumeur et ses relations avec les sinus veineux, notamment le

sinus longitudinal supérieur. Il existe souvent un œdème cérébral plus ou moins important en regard de la tumeur. L'artériographie conventionnelle conserve pour indication une embolisation préopératoire éventuelle.

L'attitude thérapeutique peut être schématisée de la façon suivante :

- abstention et surveillance radiologique dans le cas d'un petit méningiome asymptomatique « attendre et voir » ;
- dans certaines localisations et sur de très petits méningiomes, la radiochirurgie peut être indiquée ;
- résection chirurgicale dans le cas d'une tumeur symptomatique ou volumineuse n'impliquant pas un sinus veineux. L'exérèse doit être complète, y compris l'insertion dure-mérienne, pour éviter la récurrence. C'est une intervention délicate, surtout lorsque la tumeur a acquis un volume important, en raison de la richesse de la vascularisation qui dérive non seulement de la dure-mère mais aussi des vaisseaux cérébraux ;
- dans les autres cas, on envisage une radiothérapie, notamment sous la forme d'une radiochirurgie stéréotaxique.

Les *pachyméningites hypertrophiques*, responsables d'un épaississement parfois pseudo-tumoral de la dure-mère, doivent être distinguées des méningiomes. L'épaississement dure-mérien, bien objectivé par l'IRM, peut être limité à la dure-mère de la convexité, de la paroi latérale du sinus caverneux, de la région rétro-orbitaire ou à la tente du cervelet. La sémiologie comporte généralement des céphalées et des atteintes des nerfs crâniens résultant de la compression de structures nerveuses ou vasculaires, notamment veineuses. Le processus pathologique en cause peut être une sarcoïdose, une granulomatose de Wegener, la localisation intracrânienne rare d'un processus hématologique tel que myélome, leucémie myéloïde aiguë ou chronique. Une pachyméningite peut aussi être liée aux IgG4, pouvant être associée à des localisations systémiques de cette maladie : le diagnostic repose sur l'élévation du taux sérique de l'IgG4 et la mise en évidence sur la biopsie d'une fibrose dense associée à une infiltration lymphoplasmocytaire avec marquage positif pour l'IgG4. Mais il reste un contingent de pachyméningites idiopathiques. Le traitement repose en première intention sur les corticoïdes.

Neurinome acoustique

Le neurinome acoustique est en fait un schwannome vestibulaire se développant à partir du nerf vestibulaire dans le conduit auditif interne. C'est une tumeur bénigne, encapsulée, d'évolution très lente, survenant le plus souvent chez l'adulte après 30 ans.

La sémiologie peut se réduire pendant plusieurs années à une atteinte isolée du VIII se marquant avant tout par une hypoacousie progressive, plus rarement par des acouphènes ou des vertiges. C'est dès ce stade, purement otologique, que le diagnostic doit être fait, sans attendre l'apparition d'autres signes neurologiques témoignant d'une extension extracanalair. L'audiogramme met en évidence une hypoacousie de perception. Des anomalies des potentiels évoqués auditifs précoces sont pratiquement constantes. L'examen vestibulaire met en évidence du même côté une hyporéflexie vestibulaire. L'IRM avec injection de gadolinium permet de déceler les petits neurinomes intracanaux.

Plus tard se développent les éléments caractéristiques des tumeurs de l'angle ponto-cérébelleux : atteinte du V, limitée d'abord à une hypoesthésie cornéenne, pouvant entraîner ensuite des paresthésies ou des douleurs permanentes ou paroxystiques ; atteinte du VII, donnant lieu à une parésie faciale périphérique souvent discrète, parfois à un hémispasme facial ; retentissement sur le cervelet et le tronc cérébral se manifestant par un syndrome cérébelleux homolatéral, un syndrome vestibulaire central, éventuellement des signes d'atteinte des voies longues.

Les options thérapeutiques sont l'abstention avec surveillance radiologique, l'exérèse chirurgicale totale ou partielle avec plusieurs voies d'abord possibles et la radiothérapie stéréotaxique. Les indications dépendent du volume de la tumeur, de l'état de l'audition, de l'âge et du terrain.

Adénomes hypophysaires

Ce sont en règle générale des tumeurs de l'adulte, plus fréquentes chez la femme.

Les macro-adénomes donnent lieu à un syndrome tumoral souvent associé à une insuffisance hypophysaire. L'extériorisation hors de la selle turcique se traduit avant tout par des signes d'atteinte des formations opto-chiasmatiques. À un degré de plus surviennent des signes liés à la compression de l'hypothalamus et à l'obstruction du troisième ventricule.

Les micro-adénomes (< 10 mm) n'ont pas d'expression neurologique, en dehors d'une céphalée qui peut être précoce. Pendant cette période de développement intrasellaire, la tumeur peut être latente — adénome non sécrétant (un tiers des cas) — ou donner lieu à une sémiologie purement endocrinienne. L'adénome à prolactine, le plus fréquent, a pour expression habituelle le syndrome aménorrhée-galactorrhée ; le diagnostic est souvent fait au stade de micro-adénome. L'adénome somatotrope est responsable du tableau de l'acromégalie ; il peut être mixte, associé à une hypersécrétion de prolactine. L'adénome corticotrope donne lieu au tableau de la maladie de Cushing ; il s'agit dans la grande majorité des cas d'un micro-adénome, mais parfois d'une véritable tumeur hypophysaire, primitive ou induite par une surrénalectomie bilatérale (syndrome de Nelson).

L'IRM visualise l'adénome et précise ses relations avec les structures de voisinage. Les micro-adénomes sont décelés sur des coupes coronales, le plus souvent sous la forme d'un hyposignal en T1. L'IRM permet de déceler des anomalies de la selle turcique d'autre nature : hypophysite lymphocytaire qui est une affection auto-immune cortico-sensible ; selle turcique vide qui doit faire chercher une hypertension intracrânienne primitive.

L'exérèse de l'adénome peut être effectuée le plus souvent par voie trans-sphénoïdale. Les agonistes dopaminergiques représentent le traitement de première intention des adénomes à prolactine, en particulier lorsqu'il s'agit de micro-adénomes. Les agonistes de la somatostatine (octréotide, lanréotide) permettent d'obtenir une réduction opératoire du volume des adénomes somatotropes.

Craniopharyngiomes

Développés à partir de vestiges du tractus pharyngo-hypophysaire primitif (poche de Rathke), les craniopharyngiomes peuvent avoir un point de départ intrasellaire

ou, beaucoup plus souvent, suprasellaire. Leur aspect macroscopique est variable suivant que leur structure est à prédominance solide ou kystique.

Le craniopharyngiome est de façon prédominante, mais non exclusive, une tumeur de l'enfant et de l'adolescent (15 % des tumeurs cérébrales de l'enfant). Son expression clinique associe de façon variable des signes d'insuffisance hypophysaire, de retentissement hypothalamique (diabète insipide), de compression du chiasma et des nerfs optiques. L'imagerie assure le diagnostic en même temps qu'elle précise le retentissement de la tumeur sur la selle turcique et le troisième ventricule. Bien qu'il s'agisse de tumeurs histologiquement bénignes, les craniopharyngiomes ont dans l'ensemble un pronostic assez sévère. En effet, en raison d'adhérences à l'hypothalamus et aux vaisseaux de la base, leur exérèse ne peut souvent être que partielle.

Chordomes

Ces tumeurs rares, observées surtout chez l'adulte jeune, se développent à partir de vestiges embryologiques de la notochorde primitive. La localisation intracrânienne est la plus fréquente, mais ces tumeurs peuvent aussi survenir dans le rachis, notamment dans la région sacro-coccygienne. Au niveau du crâne, elles siègent dans la région du clivus. Initialement extradurales, histologiquement bénignes, ces tumeurs sont cependant de mauvais pronostics car envahissantes, donnant lieu d'abord à des paralysies des nerfs crâniens, notamment des nerfs oculomoteurs, puis à des signes de souffrance du tronc cérébral. L'imagerie de la base du crâne montre des images de destruction osseuse souvent importante. Parfois, la tumeur s'extériorise dans le cavum, où elle peut être biopsiée. L'exérèse chirurgicale ne peut en règle générale être que partielle.

Kystes épidermoïdes (cholestéatomes)

Ces kystes se développent à partir de l'inclusion ectopique de cellules épidermiques au cours de la formation du tube neural. Ils sont limités par un épithélium stratifié squameux dont ils contiennent des produits de desquamation. La citerne ponto-cérébelleuse est leur siège d'élection, mais on en trouve aussi dans les régions prépontines, sus- ou rétrosellaires, ou le système ventriculaire, notamment dans la corne temporale ou le quatrième ventricule. En IRM, ils peuvent avoir la même densité que les kystes arachnoïdiens dont ils doivent être distingués. Le traitement comporte l'évacuation du kyste et la résection de sa capsule.

Paragangliomes jugulaires et tympaniques

Ces paragangliomes siègent dans l'adventice du dôme de la veine jugulaire ou dans le canal tympanique. À ce niveau, les paragangliomes appartiennent au système parasymphatique et ils ont peu ou pas de traduction sécrétoire. Leur expression clinique tient à leur effet de masse pouvant comporter des acouphènes pulsatiles, un déficit auditif, un syndrome du trou déchiré postérieur (IX, X, XI) ; une masse rougeâtre rétrotympanique est parfois visible. Les options thérapeutiques sont la résection chirurgicale et la radiochirurgie stéréotaxique.

Tumeurs malignes de la base du crâne

Qu'elles soient primitives (sarcomes, myélomes), métastatiques ou résultant de la propagation d'une tumeur de voisinage (épithélioma du cavum, tumeurs cylindromateuses d'origine rhinopharyngée), elles se manifestent par la paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens. Leur extension progressive peut aboutir à la constitution d'une paralysie unilatérale de l'ensemble des nerfs crâniens (syndrome de Garcin).

Tumeurs intracérébrales

Les tumeurs intracérébrales sont les plus fréquentes des tumeurs intracrâniennes. Elles comprennent les métastases cérébrales et les tumeurs cérébrales primitives dont les plus fréquentes sont les gliomes.

Métastases cérébrales

Elles représentent environ 25 % des tumeurs cérébrales. Tous les cancers peuvent être en cause, avec au premier plan le cancer bronchique (50 %), suivi par le sein (15 à 20 %), le mélanome (10 %), le rein, les cancers digestifs et génitaux, les lymphomes. Les métastases se développent essentiellement dans les hémisphères cérébraux ou le cervelet, rarement dans le tronc cérébral. L'aspect macroscopique est celui d'un nodule bien limité, de volume très variable. L'œdème péritumoral est souvent important. Parfois existent des remaniements intratumoraux de type nécrotique, kystique ou hémorragique. Dans la majorité des cas, les métastases sont multiples ([figure 22.1](#)).

L'imagerie, scanner X ou IRM avec injection de gadolinium, permet de visualiser la ou les métastases et de faire la part de ce qui revient à la tumeur et à l'œdème péritumoral. Les indications thérapeutiques dépendent du volume de la métastase, de sa localisation, de son caractère unique ou multiple, de l'état neurologique et général du patient et de la nature et l'extension du cancer primitif. Aux moyens classiques (exérèse chirurgicale, radiothérapie conventionnelle, chimiothérapie) sont venues s'ajouter l'immunothérapie et la radiochirurgie.

Les méningites néoplasiques constituent un aspect particulier de la pathologie métastatique. Le point de départ de l'envahissement leptoméningé peut être une hémopathie maligne, un cancer (notamment cancers du sein, du poumon, mélanome), voire une tumeur cérébrale primitive. La sémiologie peut comporter des céphalées, des signes d'hypertension intracrânienne, des crises d'épilepsie, une atteinte parfois extensive des nerfs crâniens et des racines médullaires, un état confusionnel. L'examen du LCR montre une protéinorachie élevée, une hypoglycorachie et une hypercytose modérées. Le diagnostic repose sur la mise en évidence, qui peut être difficile, de cellules néoplasiques dans le LCR. L'IRM avec injection de gadolinium permet d'objectiver l'envahissement leptoméningé. Le traitement, systémique ou intrathécal, dépend de la nature du processus néoplasique en cause.

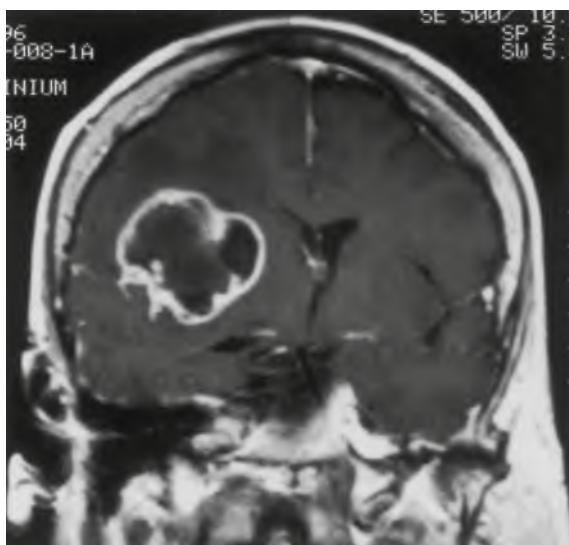


Figure 22.1. Métastase cérébrale insulaire et lenticulaire droite (IRM avec injection de gadolinium).

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Gliomes

Les gliomes sont les plus fréquentes des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. La classification histologique « classique » distingue les astrocytomes et les oligodendrogliomes.

- **Les astrocytomes de bas grade** ont en commun une bonne différenciation, la rareté des atypies cytonucléaires, une activité mitotique faible, l'absence de nécrose et de prolifération capillaire, mais la mutation initiale, responsable du développement du clone tumoral, est aussi à l'origine d'une instabilité génétique avec apparition de nouvelles mutations qui conditionnent la progression vers la malignité. Ces mutations successives provoquent l'inactivation de gènes suppresseurs tumoraux et l'activation de divers oncogènes. Certaines localisations sont observées surtout chez l'enfant et le sujet jeune :

- les *astrocytomes pilocytiques*, observés en particulier au niveau des formations optiques, de l'hypothalamus et du cervelet, sont la variété la plus fréquente chez l'enfant. Ces tumeurs, bien limitées, dans lesquelles les astrocytes ont un aspect fusiforme et se groupent en faisceaux parallèles, évoluent très lentement et peuvent même se stabiliser spontanément. La dégénérescence est exceptionnelle ;
- les *gliomes du chiasma et des nerfs optiques* sont observés dans la majorité des cas chez le jeune enfant, souvent porteur d'une neurofibromatose de type 1 (NF1). La baisse uni- ou bilatérale de la vision et l'atteinte plus ou moins

complexe du champ visuel sont les signes majeurs, mais qui risquent d'être longtemps méconnus à cet âge. Une exophtalmie, des signes de retentissement hypothalamique (diabète insipide, retard de croissance) peuvent être associés, ainsi qu'une hypertension intracrânienne par blocage du troisième ventricule. Il n'est pas rare que ces lésions soient découvertes lors du bilan systématique d'une NF1. Le traitement, envisagé lorsque la surveillance neuroradiologique a établi l'évolutivité des lésions, associe de façon variable chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ;

- *l'astrocytome du cervelet* représente environ 25 % des tumeurs cérébrales de l'enfant. Le tableau associe des signes d'hypertension intracrânienne et un syndrome cérébelleux statique ou latéralisé et cinétique, selon que la tumeur siège dans le vermis ou dans un hémisphère cérébelleux. L'imagerie montre une lésion en règle bien limitée, volontiers kystique. Dans cette variété d'astrocytome, l'exérèse peut souvent être complète ; des survies très prolongées peuvent être observées même après une exérèse partielle. Une reprise de l'évolution peut nécessiter une réintervention associée à une chimiothérapie ;

- *les gliomes du tronc cérébral* représentent environ 25 % des tumeurs de la fosse postérieure du sujet jeune (maximum de fréquence entre 6 et 10 ans). Il s'agit habituellement d'astrocytomes infiltrants d'évolution lente associant des signes d'atteinte des nerfs crâniens et des voies longues, mais ils peuvent rester assez longtemps monosymptomatiques. Au début, des fluctuations sont possibles et constituent une cause d'erreur avec la sclérose en plaques. Le diagnostic est assuré par l'IRM qui montre l'augmentation de volume du tronc cérébral et l'hypersignal de la tumeur qui prend peu le contraste. Radiothérapie et chimiothérapie se partagent les indications thérapeutiques.

- **Les astrocytomes de haut grade** comprennent les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes. Les astrocytomes anaplasiques se distinguent des glioblastomes par l'absence de prolifération vasculaire et de nécrose. Le *glioblastome* est une tumeur remarquablement maligne, caractérisée par son polymorphisme cellulaire, avec des cellules gliales immatures, des atypies nucléaires, des mitoses, un œdème important, une néovascularisation abondante, des remaniements nécrotiques et hémorragiques. C'est une tumeur essentiellement hémisphérique, rare au niveau du tronc cérébral et plus encore du cervelet. Le glioblastome est plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Exceptionnel chez l'enfant et l'adulte jeune, il survient surtout à partir de la cinquantaine. Il peut apparaître comme le terme évolutif d'un astrocytome de bas grade ou survenir de façon apparemment primaire, remarquable alors par la rapidité de l'évolution. C'est en quelques semaines, voire en quelques jours, que ces malades constituent un syndrome associant des signes de localisation et des signes d'hypertension intracrânienne. Parfois même le début est brutal, faisant évoquer un accident vasculaire cérébral. L'apport de l'imagerie au diagnostic est essentiel. En IRM, la tumeur et l'œdème péri tumoral apparaissent hyperintenses en T2 ; la tumeur est habituellement rehaussée, au moins partiellement, par le gadolinium. L'artériographie montre, outre le refoulement des vaisseaux, une injection de la tumeur par des

néovaisseaux anormaux, sinueux, de calibre irrégulier, avec présence de courts-circuits artério-veineux.

- **Les oligodendrogliomes**, dérivés des oligodendrocytes, sont constitués typiquement d'une prolifération monomorphe de cellules rondes présentant un halo périnucléaire, avec un aspect en « nid-d'abeilles ». Ils siègent en général dans un hémisphère cérébral, notamment le lobe frontal ou le lobe temporal. L'évolution est lente mais à long terme défavorable vers une transformation anaplasique et un gliome de haut grade.

La caractérisation moléculaire des tumeurs gliales au cours des dernières années a conduit à l'élaboration de nouvelles classifications histo-moléculaires tenant compte des anomalies génétiques et épigénétiques (*The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System*). L'utilisation de ces marqueurs biologiques permet de déterminer des groupes plus homogènes de tumeurs, ce qui peut aider à prédire le pronostic et à sélectionner les patients pour les protocoles thérapeutiques.

Lymphome primitif du système nerveux central

Une immunodépression reste un facteur de risque important, mais actuellement les lymphomes primitifs sont observés plus souvent chez des sujets immuno-compétents. Leur formule est habituellement celle d'un lymphome B à grandes cellules. L'hémisphère cérébral est la localisation la plus fréquente suivie par le thalamus et les noyaux de la base, le corps calleux, le cervelet, l'infundibulum, le tronc cérébral et la moelle. Une localisation oculaire est parfois révélatrice. En IRM, la lésion cérébrale est habituellement iso-intense ou hypo-intense en T1, iso- ou hyperintense en T2 presque toujours rehaussé par le gadolinium, de façon homogène. Chez le sujet immunodéprimé, le lymphome est plus souvent multifocal et peut avoir un rehaussement annulaire.

Le diagnostic histologique est assuré par la biopsie stéréotaxique avant tout traitement corticoïde en raison de l'extrême sensibilité de la tumeur à ce traitement. Il est parfois obtenu par l'examen du LCR ou par ponction du vitré lorsqu'il existe une localisation oculaire. Une PCR EBV doit être systématique. Il faut s'assurer du caractère vraiment isolé de la lésion cérébrale en faisant un examen ophtalmologique, un scanner thoraco-abdominal, une échographie testiculaire, une TEP (tomographie par émission de positons) scan. Le traitement repose sur la chimiothérapie (méthotrexate, combiné avec des agents alkylants et le rituximab) parfois complétée par la radiothérapie.

Le lymphome intravasculaire, lié à la prolifération des cellules lymphoïdes dans la lumière des vaisseaux, se manifeste par des accidents ischémiques cérébraux.

Histiocytose cérébrale

La maladie d'Erdheim-Chester est une histiocytose non langerhansienne. Les atteintes du système nerveux central intéressent plus particulièrement l'axe hypothalamo-hypophysaire, le cervelet et le pont. Des localisations bilatérales et symétriques intéressant la métaphyse et la diaphyse des os longs, respectant l'épiphyse, sont très caractéristiques.

Tumeurs intraventriculaires

Épendymomes

Les cellules épendymaires qui les constituent sont souvent groupées en rosettes ou en pseudo-rosettes périvasculaires. Ces tumeurs, qui se développent à partir de l'épendyme ventriculaire, surviennent surtout chez l'enfant et l'adolescent. La localisation sous-tentorielle dans le quatrième ventricule est la plus fréquente, déterminant une hydrocéphalie avec hypertension intracrânienne et souvent une ataxie cérébelleuse et un nystagmus. L'épendymome du troisième ventricule a des conséquences hydrodynamiques identiques. En revanche, la localisation au ventricule latéral, lorsqu'elle ne bloque pas un trou de Monro, peut rester longtemps bien tolérée. L'exérèse doit souvent rester incomplète, en particulier lorsque l'implantation de la tumeur se fait sur le plancher du quatrième ventricule. Une radiothérapie complémentaire est indiquée. La guérison est obtenue dans un nombre appréciable de cas. Un essaimage à distance est possible mais rare.

Subépendymomes (gliomes sous-épendymaires)

Il s'agit de tumeurs bénignes développées à partir de cellules gliales sous-épendymaires, implantées le plus souvent à proximité du trou de Monro, se révélant lors du développement d'une hydrocéphalie. Le subépendymome à cellules géantes est une variété particulière observée dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

Kystes colloïdes du troisième ventricule

Ce sont des tumeurs bénignes développées à proximité du trou de Monro. Elles deviennent symptomatiques lorsqu'elles entraînent une hydrocéphalie se développant très lentement, réalisant un syndrome d'hydrocéphalie à pression normale, ou évoluant au contraire par des poussées d'hydrocéphalie aiguë se traduisant par des céphalées en coup de tonnerre déclenchées par certaines positions de la tête. La seule option thérapeutique est la chirurgie, éventuellement par voie endoscopique.

Papillomes des plexus choroïdes

Il s'agit de tumeurs bénignes dont le développement est très lent ; on a cependant décrit la possibilité d'un essaimage à distance de villosités détachées de la tumeur. La sémiologie, permanente ou intermittente, est fonction du retentissement de ces tumeurs sur la circulation du liquide céphalorachidien. Il est classique de noter que l'hydrocéphalie résultant de ces tumeurs peut être la conséquence non seulement d'un blocage mécanique, mais aussi d'un processus d'hypersécrétion.

Tumeurs de la région pinéale

À côté des pinéalomes, développés à partir d'éléments cellulaires propres à l'épiphyse, et qui correspondent à une minorité de cas, il peut s'agir de gliomes, de tératomes et surtout de germinomes — semblables aux germinomes gonadiques ou médiastinaux. Les germinomes peuvent aussi se développer au niveau de

l'hypothalamus, où ils ont souvent été décrits sous le nom de « pinéalome ectopique ». Ils ont tendance à essaimer à distance par voie liquidienne.

Ces tumeurs sont observées principalement chez l'enfant et l'adulte jeune, avec une nette prédominance masculine. Dans les cas typiques, leur sémiologie associe un syndrome d'hypertension intracrânienne par obstruction de l'aqueduc de Sylvius et des troubles oculomoteurs par compression de la région pré-tectale : paralysie de l'élévation et de la convergence (syndrome de Parinaud), abolition du réflexe photomoteur. Bien plus rarement survient un syndrome de puberté précoce. L'imagerie cérébrale montre la dilatation ventriculaire et l'image de la tumeur, prenant en général le contraste de façon intense. Le traitement associe l'exérèse au moins partielle de la tumeur à une radiochirurgie stéréotaxique complémentaire.

Médulloblastome

D'aspect très indifférencié, le médulloblastome est une tumeur cérébelleuse d'origine neuroectodermique. C'est la plus fréquente des tumeurs de la fosse postérieure de l'enfant, avec une prédilection pour le sexe masculin. Son point de départ est le vermis avec un envahissement rapide du quatrième ventricule et une tendance à la dissémination dans les espaces sous-arachnoïdiens péricérébraux et périmédullaires. Le médulloblastome de l'adulte (25 % des cas) a souvent un début latéral dans un hémisphère cérébelleux. Le retentissement précoce sur le plancher du quatrième ventricule explique que les vomissements soient souvent le premier symptôme orientant vers une affection digestive. Bientôt apparaissent des troubles de l'équilibre, des signes d'hypertension intracrânienne, une attitude anormale de la tête. L'imagerie cérébrale montre la lésion rehaussée par le contraste, bloquant le quatrième ventricule, entraînant une hydrocéphalie sus-jacente. Le bilan lésionnel doit aussi comporter une IRM médullaire.

L'intervention chirurgicale permet de faire une exérèse aussi complète que possible de la tumeur et de préciser son type histologique et les anomalies génomiques éventuellement présentes. Le médulloblastome est radiosensible, mais l'irradiation doit intéresser l'ensemble du névraxe en raison de la fréquence de la dissémination leptoméningée. Le médulloblastome est aussi une tumeur très chimiosensible. Les résultats sont excellents dans l'immédiat et souvent durables, avec une survie à 10 ans de l'ordre de 50 %.

Maladies génétiques et tumeurs du système nerveux

Certaines maladies génétiques comportent un risque particulier de développer des tumeurs du système nerveux central et/ou périphérique. Ce risque existe notamment dans les neurofibromatoses (maladie de Recklinghausen) et la maladie de von Hippel-Lindau (VHL).

Ces affections, autosomiques dominantes, qui étaient regroupées sous le nom de phacomatoses, sont dues à des mutations portant sur des gènes suppresseurs de tumeurs. Les sujets atteints ont hérité un allèle non fonctionnel d'un des deux parents. Le développement d'une lésion est conditionné par la survenue d'une

mutation somatique aléatoire sur l'autre allèle provenant du parent sain (« deuxième coup »).

Neurofibromatoses

Les neurofibromatoses sont des maladies génétiques favorisant la survenue de tumeurs multiples des systèmes nerveux périphérique et central. On en distingue trois types : NF1 (96 % des cas), NF2 (neurofibromatose de type 2) (3 %) et la schwannomatose moins bien définie.

Neurofibromatose de type 1 (NF1)

- La NF1 a une incidence de 1 pour 3 000 naissances, avec un taux élevé de mutations de novo. C'est une maladie autosomique dominante. Le gène de la NF1, localisé sur le chromosome 17q11.2, code pour la neurofibromine qui exerce un contrôle inhibiteur sur la protéine Ras. Le déficit du gène *NF1* a pour conséquence une hyperactivité de Ras favorisant la survenue de tumeurs.
- Des anomalies pigmentaires sont souvent les plus précoces : taches café au lait, lentigines axillaires ou inguinales, nodules de Lisch (hamartomes mélanocytaires iriens).
- Les neurofibromes sont des tumeurs qui se développent à partir des terminaisons nerveuses cutanées ou des troncs nerveux. Il peut s'agir de névromes plexiformes devenant parfois très volumineux, monstrueux, notamment au niveau des paupières. Outre le problème esthétique, ces tumeurs neurofibromateuses comportent un risque de dégénérescence sarcomateuse. Les neurofibromes des racines rachidiennes peuvent donner lieu à un syndrome de compression radiculaire ou médullaire.
- Le traitement chirurgical des neurofibromes plexiformes est particulièrement difficile. Des résultats encourageants ont été obtenus avec des inhibiteurs anti-Ras.
- Le risque de développer des tumeurs gliales de bas grade est considérablement majoré, principalement gliome des voies optiques, mais aussi du tronc cérébral. Il existe aussi une majoration du risque de survenue de glioblastome et de méningiome (souvent multiple).
- Parmi les autres manifestations possibles, il faut signaler le déficit cognitif qui est fréquent, les dysplasies osseuses, les anomalies cardiovasculaires (sténoses des artères cérébrales, réseau Moya-Moya), la présence d'un phéochromocytome. Le large éventail des manifestations et leur survenue différée soulignent la nécessité d'un suivi pluridisciplinaire de ces sujets.

Neurofibromatose de type 2 (NF2)

La NF2, liée au chromosome 22, est une maladie autosomique dominante causée par des mutations inactivant le gène codant pour la merline, protéine intervenant dans le contrôle de diverses voies impliquées dans la croissance cellulaire.

La plupart des sujets ayant une NF2 développent des schwannomes vestibulaires bilatéraux souvent associés à des schwannomes pouvant intéresser d'autres nerfs crâniens, des nerfs spinaux et des nerfs périphériques, avec aussi un risque accru de méningiomes ou de gliomes. Le schwannome bilatéral du VIII pose de difficiles problèmes d'indication et de technique chirurgicale en raison de la

nécessité de préserver l'audition au moins d'un côté. Une réduction du volume tumoral a été observée avec divers traitements, notamment le bévacizumab.

Schwannomatose

Cette affection, le plus souvent sporadique, est définie par la survenue, généralement après 30 ans, de schwannomes multiples (au moins deux) intéressant les nerfs périphériques et/ou les racines, en l'absence de schwannomes vestibulaires ou de mutations *NF1* ou *NF2*. L'expression clinique de ces schwannomes se limite généralement à des douleurs neuropathiques dans le territoire du schwannome.

Hémangioblastome — Maladie de von Hippel-Lindau (VHL)

L'hémangioblastome du système nerveux central est une tumeur bénigne très vascularisée localisée le plus souvent dans le cervelet, parfois dans le tronc cérébral, la moelle ou la rétine. L'expression clinique de cette tumeur souvent kystique est due à l'effet de masse qu'elle exerce sur les structures de voisinage. L'IRM avec contraste montre typiquement une tumeur murale au sein d'une formation kystique.

L'hémangioblastome du système nerveux peut être sporadique, isolé, mais il n'est souvent qu'un élément de la maladie de von Hippel-Lindau qui est une affection autosomique dominante caractérisée par la survenue de tumeurs et de kystes multiples. Elle est causée par des mutations du gène *VHL* (chromosome 3) qui est un gène suppresseur de tumeurs. Son expression phénotypique est très variable : la mutation germinale est présente dans tous les tissus, mais une tumeur apparaît seulement lorsque, à la mutation germinale présente dans tous les tissus, s'ajoute une mutation somatique acquise de l'allèle provenant du parent sain. Les tumeurs pouvant être observées dans le *VHL* sont très diverses : cancer du rein à cellules claires, phéochromocytome, tumeurs pancréatiques, tumeurs du sac endolymphatique, de l'épididyme. La chirurgie est le traitement de référence pour les hémangioblastomes du système nerveux central lorsqu'ils sont symptomatiques.

Bibliographie

- AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol* 2018 ; 17(2) : 183–92.
- Aronow ME, Wiley HE, Gaudric A, et al. Von Hippel-Lindau disease : Update on Pathogenesis and Systemic Aspects. *Retina* 2019 ; 39(12) : 2243–53.
- Aza SL, Mete O, Perry A, Osamura RY. Overview of the 2022 WHO Classification of Pituitary Tumors. *Endocr Pathol* 2022 ; 33(1) : 6–26.
- Boire A, Brastianos PK, Garzia L, Valiente M. Brain metastasis. *Nat Rev Cancer* 2020 ; 20(1) : 4–11.
- Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, et al. An overview of meningiomas. *Future Oncol* 2018 ; 14(21) : 2161–77.
- Gharzeddine K, Hatzoglou V, Holodny AI, Young RJ. MR perfusion and MR spectroscopy of brain neoplasms. *Radiol Clin North Am* 2019 ; 57(6) : 1177–88.
- Goldbrunner R, Weller M, Regis J, et al. EANO guideline on the diagnosis and treatment of vestibular schwannoma. *Neuro Oncol* 2020 ; 22(1) : 31–45.

- Grommes C, Rubenstein JL, DeAngelis LM, et al. Comprehensive approach to diagnosis and treatment of newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Neuro Oncol* 2019 ; 21(3) : 296–305.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Neuro Oncol* 2021 ; 23(8) : 1231–51.
- Roth J, Kozyrev DA, Richetta C, et al. Pineal region tumors : an entity with crucial anatomical nuances. *Childs Nerv Syst* 2021 ; 37(2) : 383–90.
- Schaff LR, Grommes C. Primary central nervous system lymphoma. *Blood* 2022 ; 140(9) : 971–9.
- Schattner A, Cagnano E, Dubin I. Cerebellar Hemangioblastoma. *Am J Med* 2018 ; 131(1) : e15–6.
- Tamura R. Current Understanding of Neurofibromatosis Type 1, 2, and Schwannomatosis. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(11) : 5850.
- Whitfield BT, Huse JT. Classification of adult-type diffuse gliomas : Impact of the World Health Organization 2021 update. *Brain Pathol* 2022 ; 32(4) : e13062.
- Yang K, Wu Z, Zhang H, et al. Glioma targeted therapy : insight into future of molecular approaches. *Mol Cancer* 2022 ; 21(1) : 39.

23 Infections du système nerveux

Barrière sang-cerveau

Le système nerveux central bénéficie d'une protection relative vis-à-vis des agents infectieux présents dans l'organisme grâce à la barrière sang-cerveau constituée par l'endothélium capillaire qui est de type jointif, sans fenestration, recouvert par les péricytes et les pieds astrocytaires. Il existe aussi une barrière sang-LCR (liquide céphalorachidien) représentée par l'épithélium choroïdien. La protection offerte par ces barrières n'est cependant pas absolue et leur franchissement par des micro-organismes est responsable d'une méningite et/ou d'une encéphalite. La réaction inflammatoire qui en résulte augmente la perméabilité de la barrière.

Le diagnostic repose sur l'isolement de l'agent pathogène dans le LCR ou dans le parenchyme cérébral, et/ou sur l'évolution du taux des anticorps lors de prélèvements successifs. La biologie moléculaire a apporté un progrès décisif : en quelques heures, l'amplification génique par une polymérase (PCR, *Polymerase Chain Reaction*) reconnaît l'ADN spécifique de l'agent pathogène dans le sang, le LCR ou les tissus.

Infections bactérienne

Méningites bactériennes aiguës

Les méningites bactériennes aiguës se caractérisent par de la fièvre et par un syndrome méningé dont les éléments sont :

- la céphalée, intense, réveillée par la lumière (photophobie), s'accompagnant de rachialgies et d'une hyperesthésie diffuse qui rend le malade hostile à l'examen. Il s'y associe souvent des vomissements ;
- la raideur méningée, qui peut donner lieu à l'attitude « couchée en chien de fusil ». Cette raideur est mise en évidence par la résistance à la flexion passive de la nuque. La manœuvre de Kernig fait apparaître une résistance douloureuse qui s'oppose à l'extension de la jambe quand la cuisse a été préalablement fléchie sur le bassin. Le signe de Brudzinski est une flexion involontaire des membres inférieurs quand on tente de fléchir la nuque ;
- chez le nourrisson, le syndrome méningé, et notamment la raideur de la nuque, fait souvent défaut. Dans un contexte fébrile, l'indication d'une ponction lombaire doit être discutée devant des modifications de la présentation et du comportement de l'enfant ou devant la survenue de convulsions.

Des signes de gravité peuvent exister, impliquant des mesures de réanimation immédiates. Sur le plan neurologique : troubles de la vigilance et au maximum forme comateuse ; signes de localisation ; convulsions généralisées ou localisées, parfois état de mal épileptique. Sur le plan infectieux : état de choc ; coagulation intravasculaire disséminée. La constatation d'un *purpura fulminans*, caractérisé par un purpura ne s'effaçant pas à la vitropression, impose l'administration immédiate d'un antibiotique approprié au méningocoque.

Le **liquide céphalorachidien** est hypertendu, trouble ou franchement purulent. Il existe une hypercytose habituellement importante, faite en majorité de polynucléaires plus ou moins altérés. Les méningites bactériennes aiguës sont le plus souvent purulentes mais il existe des exceptions à cette règle : certaines bactéries (*Listeria monocytogenes*) peuvent être responsables de méningites à prédominance lymphocytaire. La protéinorachie est élevée. La glycorachie, interprétée en fonction de la glycémie, est abaissée. Le taux des lactates est élevé. L'identification du germe peut être faite par l'examen direct, par la culture ou par la PCR.

Un liquide stérile caractérise les méningites décapitées par un traitement antibiotique entrepris avant la ponction lombaire. Le germe en cause peut parfois être identifié par la PCR ou par l'hémoculture, qui doit être pratiquée systématiquement.

Germes en cause

- *Streptococcus pneumoniae* succédant le plus souvent à une suppuration otomastoïdienne ou à une infection respiratoire pneumococcique. Dans un quart des cas, elle se présente comme une méningite aiguë en apparence primitive. C'est la principale cause de surdité acquise de l'enfant. Le pneumocoque est aussi l'agent habituel des méningites récidivantes qui se développent chez les sujets porteurs d'une fistule dure-mérienne post-traumatique.
- *Neisseria meningitidis* suggéré par l'association d'un herpès, d'une injection conjonctivale, d'éruptions érythémateuses mais surtout d'un purpura pétéchial. La méningite se présente sous forme de cas sporadiques ou de petites épidémies frappant des collectivités. L'incubation est de 2 à 4 jours. Le germe est présent dans le nasopharynx des malades. On le trouve aussi chez de nombreux sujets de l'entourage qui contribuent à la dissémination de l'infection.
- *Listeria monocytogenes* survenant dans 50 % des cas sur un terrain immunodéprimé. Il donne lieu à un tableau de méningite ou de méningo-encéphalite avec atteinte prédominante des nerfs crâniens et du tronc cérébral (*rhombencéphalite*). Le LCR, parfois normal au début, peut être atypique, clair à prédominance lymphocytaire ; le développement des germes en culture peut être retardé jusqu'à 10 à 20 jours ; l'hémoculture est parfois seule positive. Le pronostic reste grave et le traitement doit être entrepris sur une simple présomption avant la confirmation diagnostique.
- *Haemophilus influenzae* était la cause la plus fréquente chez l'enfant, mais cette fréquence a été très diminuée par la vaccination.
- *Staphylocoques* pouvant compliquer une infection cutanée ou une intervention sur un foyer staphylococcique. Une thrombose veineuse (thrombose du sinus

caverneux) constitue parfois un chaînon intermédiaire. Il importe de dépister d'éventuelles collections épidurales associées, spinales ou intracrâniennes.

- *Les bacilles Gram négatif* sont rencontrés avec une fréquence croissante chez les nourrissons, mais aussi chez les adultes, en particulier en milieu hospitalier.

Traitement

Le traitement d'une méningite bactérienne aiguë doit être entrepris immédiatement. Avant l'identification du germe, il repose sur une céphalosporine de troisième génération. Il est adapté après identification du germe sur le résultat de l'antibiogramme. En cas de suspicion de listériose, le traitement repose sur l'amoxicilline associé à la gentamycine. Le pronostic semble être amélioré par l'association précoce à la dexaméthasone, en particulier pour *Streptococcus pneumoniae*, chez les patients immunocompétents.

Il existe une obligation vaccinale chez les bébés de moins de 18 mois pour les germes le plus souvent en cause : *Haemophilus influenza b*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*.

Abcès du cerveau

Collection suppurée se développant au sein du parenchyme cérébral, l'abcès du cerveau est relativement rare en regard de la fréquence des méningites purulentes. Tous les pyogènes peuvent être en cause, mais le streptocoque, le staphylocoque, les germes Gram négatif et les germes anaérobies sont les plus communément rencontrés. Une dépression immunitaire peut favoriser certaines causes rares telles que *Nocardia aerobacter* (bactérie de la famille des *Actinomyces*).

Les abcès du cerveau se développent dans trois circonstances étiologiques :

- l'abcès post-traumatique résulte d'une fracture intéressant une cavité septique (sinus) ou de la persistance de corps étrangers ; son développement peut être très différé ;
- les abcès en relation avec une infection suppurée ORL se propagent par contiguïté : les infections optiques vers le lobe temporal, les infections mastoïdiennes vers le cervelet, les infections sinusiennes vers le lobe frontal. Le relais d'une thrombose veineuse dans la propagation est parfois suspecté ;
- les abcès métastatiques (hématogènes) proviennent d'une suppuration pulmonaire (abcès du poumon, dilatation des bronches) ou d'une endocardite bactérienne. Leur survenue est favorisée par l'existence d'une malformation permettant à l'embolie infectante d'éviter le filtre pulmonaire : cardiopathie cyanogène, fistule artério-veineuse pulmonaire, notamment dans le cadre d'une maladie de Rendu-Osler. Ces abcès n'ont pas de localisation préférentielle. Ils sont multiples dans 10 à 15 % des cas.

Après une phase d'encéphalite présuppurative, l'abcès du cerveau se manifeste comme une néoformation intraparenchymateuse d'évolution subaiguë. Les signes d'hypertension intracrânienne sont prédominants : la céphalée est constante, souvent localisée ; les troubles de la conscience sont fréquents et précoces ; un œdème papillaire existe dans la moitié des cas. Les manifestations épileptiques sont fréquentes sous forme de crises focales ou de clonies subintrantes. Le syndrome

infectieux est rarement manifeste : toute fièvre peut manquer, la leucocytose à polynucléaires manque dans la moitié des cas. La recherche, au voisinage ou à distance, de la porte d'entrée infectieuse est importante pour le diagnostic, mais elle n'est pas toujours mise en évidence.

La ponction lombaire est formellement contre-indiquée lorsque l'on pense à un abcès du cerveau. L'imagerie (scanner X et IRM) a considérablement amélioré le pronostic en permettant un diagnostic précoce et une surveillance précise de l'évolution sous traitement. L'imagerie montre habituellement une lésion prenant le contraste de façon annulaire (figure 23.1). Une telle image n'est pas spécifique, pouvant être observée notamment dans des tumeurs. L'IRM de diffusion, lorsqu'elle montre une diminution du coefficient apparent de diffusion, est en faveur d'un abcès. L'EEG (électroencéphalogramme) montre, dans les abcès hémisphériques, un foyer d'ondes lentes souvent associées à des éléments paroxystiques pouvant revêtir un aspect pseudo-périodique.

En l'absence de germe et d'orientation étiologique, le traitement médical repose sur l'association : céphalosporine de troisième génération, aminosides, métronidazole. Une hypertension intracrânienne, une menace d'engagement peuvent imposer un geste neurochirurgical précoce (ponction ou exérèse). Dans les autres cas, l'évolution sous traitement antibiotique doit être suivie de très près par l'imagerie, en sachant qu'un geste chirurgical peut être nécessaire, mais que bon nombre d'abcès du cerveau guérissent complètement par le seul traitement médical. Des séquelles neurologiques sont assez fréquentes, de type déficitaire ou épileptique.

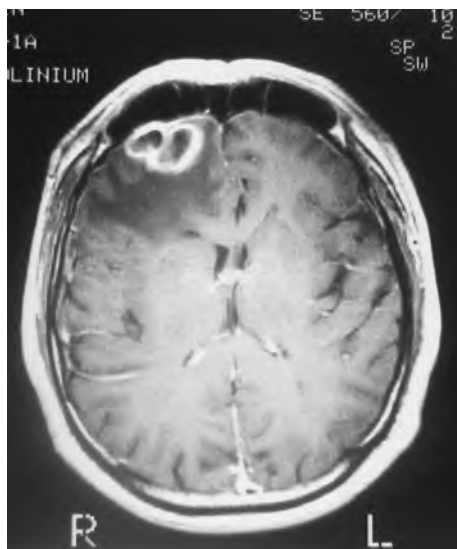


Figure 23.1. Abcès frontal (IRM pondérée en T1, coupe axiale, avec injection de gadolinium).

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

Empyème sous-dural

Rare mais très grave, l'empyème sous-dural est en règle générale à point de départ ORL. Son tableau clinique est voisin de celui de l'abcès du cerveau dont il ne peut être distingué que par l'imagerie. L'évacuation urgente de la suppuration associée au traitement antibiotique permet seule une évolution favorable.

Tuberculose cérébro-méningée

La dissémination au névraxe du bacille de Koch se fait toujours par *voie hématogène*. La méningite tuberculeuse de l'enfant complique la période de dissémination qui succède à la primo-infection. Chez l'adulte, la méningite tuberculeuse ou la constitution de tuberculomes peuvent correspondre à une dissémination à partir d'une autre localisation tuberculeuse, favorisée par une dépression immunitaire.

Méningite tuberculeuse

C'est une méningite granulomateuse. L'infiltration prédomine sur les méninges de la base du cerveau, pouvant être responsable d'atteinte des nerfs crâniens et d'une artérite de la partie initiale des artères cérébrales pouvant se compliquer d'accidents ischémiques cérébraux. Elle consiste en une dissémination de petits tubercules : foyers de nécrose caséuse entourée de cellules épithélioïdes et d'une couronne lymphocytaire. Ces tubercules, où l'on peut mettre en évidence le BK, sont noyés dans un exsudat fait de lymphocytes et de cellules mononucléaires. L'épaississement méningé évoluant vers la fibrose tend à bloquer les voies de circulation du LCR ; de plus, en se prolongeant le long des gaines artérielles, les lésions produisent des foyers de nécrose au sein du parenchyme cérébral.

Il s'agit d'une méningite subaiguë dont la symptomatologie peut être initialement peu évocatrice se traduisant par un amaigrissement et une fièvre prolongée mais modérée, des douleurs craniocervicales, des douleurs radiculaires, voire des douleurs abdominales. La raideur méningée peut être modérée. La céphalée doit retenir l'attention dans un contexte de modifications du caractère et du comportement. Des crises d'épilepsie, des paralysies des nerfs crâniens peuvent être la manifestation révélatrice.

Dans certains cas, les troubles de la conscience sont prédominants, réalisant un syndrome confusionnel dans lequel l'hyponatrémie liée à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique peut jouer un rôle. L'existence de formes fébriles pures justifie l'examen du LCR chez tout sujet atteint d'une fièvre prolongée et inexpliquée. Enfin, une angéite tuberculeuse associée à la méningite peut être responsable d'un infarctus cérébral ou médullaire.

Le liquide céphalorachidien est clair. L'hypercytose est franche : 200 à 300 éléments avec une forte prédominance lymphocytaire. L'élévation de la protéino-rachie est importante, atteignant 2 à 3 g/L. L'hypoglycorachie, interprétée en fonction de la glycémie, est évocatrice.

La recherche du BK à l'examen direct n'est positive que dans 20 à 30 % des cas et les cultures ne fournissent leurs résultats qu'après plusieurs semaines. La PCR a une sensibilité très supérieure à celle de l'examen direct et son résultat est

beaucoup plus rapide que celui de la culture. Il existe cependant des faux négatifs puisque sa sensibilité n'est que de l'ordre de 60 %.

L'étude du LCR permet le diagnostic différentiel avec d'autres méningites d'évolution chronique ou subaiguë : méningite carcinomateuse (cytodiagnostic), méningite mycosique (coloration par l'encre de Chine).

L'IRM montre une prise de contraste leptoméningée, parfois des lésions parenchymateuses évoquant des tuberculomes.

Le traitement doit être entrepris sur des arguments de certitude (mise en évidence du BK au direct, PCR positive) ou sur des arguments de présomption sans attendre le résultat des cultures. Le traitement d'induction, dont la durée est de 2 mois, repose sur l'association de quatre antituberculeux majeurs (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, éthambutol ou streptomycine). Ce traitement doit être associé à un traitement corticoïde : prednisone 1 mg/kg le premier mois puis à une posologie décroissante le mois suivant. Le traitement de consolidation recourt à deux antituberculeux (isoniazide, rifampicine) pendant au moins 4 mois et, pour la plupart des auteurs, 7 à 10 mois.

Le pronostic reste sévère dans les formes reconnues et traitées tardivement en raison de la mortalité (15 à 20 % chez l'adulte) et des séquelles : hémiplégie, paralysie oculomotrice, atrophie optique, surdité, épilepsie. Des complications retardées en relation avec une hydrocéphalie sont possibles.

Tuberculomes

Constitués par une masse caséuse qu'entoure une zone granulomateuse, les tuberculomes évoluent comme des néoformations intraparenchymateuses lentement expansives. Uniques ou multiples, ils occupent des localisations très diverses (moelle, tronc cérébral, cervelet, thalamus, hémisphères cérébraux). L'abcès tuberculeux se distingue du tuberculome par son caractère souvent unique, la présence de nombreux BK et l'absence en périphérie d'une réaction granulomateuse.

L'IRM met en évidence les tuberculomes sous la forme de lésions nodulaires prenant le contraste de façon homogène ou annulaire. Le traitement antituberculeux, entrepris parfois en l'absence de preuve bactériologique indiscutable, permet habituellement d'obtenir la résolution progressive des lésions. Cependant, il faut connaître, comme dans la méningite tuberculeuse, la possibilité d'une aggravation paradoxale initiale (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire [Iris]) justifiant l'association à des corticoïdes.

Spirochétoses

Neurosyphilis

La syphilis est une maladie infectieuse sexuellement transmissible (IST) transmise par une bactérie de la famille des spirochètes : *Treponema pallidum*. La neurosyphilis, qui était devenue exceptionnelle grâce au dépistage et au traitement de la maladie dans sa période initiale, connaît une recrudescence en relation avec l'infection par le VIH. Il est donc indispensable de penser à demander les

réactions sérologiques de la syphilis devant des tableaux très divers. Une neurosyphilis peut être exclue si le FTPA-ABS et le TPHA sont négatifs dans le liquide céphalorachidien.

Les manifestations neurologiques de la syphilis peuvent être précoces (méningites) ou rester latente jusqu'à l'apparition de manifestations plus ou moins tardives.

Méningite syphilitique

C'est une manifestation précoce de la neurosyphilis. Avant la pénicilline elle était fréquente, habituellement asymptomatique dépistée à la phase secondaire de la maladie par la ponction lombaire. Actuellement, la maladie, si elle n'a pas été traitée à la phase primaire, peut se révéler par une méningite s'accompagnant souvent d'atteintes des nerfs crâniens (notamment du VII, du VIII, du nerf optique, des nerfs oculomoteurs), ou d'atteintes radiculaires. L'étude du LCR montre une hypercytose lymphocytaire (100 à 300 éléments) et une hyperalbuminorachie modérée (0,40 à 0,80 g/L) avec un taux élevé de gammaglobulines et une sérologie positive dans le sang et le LCR.

Syphilis méningovasculaire

De survenue habituellement plus tardive, elle est la conséquence du développement d'une vascularite syphilitique. Son expression dépend de la topographie et du calibre des artères intéressées. Elle peut se traduire par des infarctus dans le territoire carotidien, vertébro-basilaire ou des artères spinales. Des atteintes des nerfs crâniens peuvent aussi être observées. La formule inflammatoire du liquide céphalorachidien doit faire évoquer la syphilis, facilement confirmée par les tests sérologiques. Le traitement permet d'enrayer l'évolution et souvent d'obtenir une amélioration.

« Paralyse générale »

On désignait sous ce terme, en France, les stades évolués d'une méningo-encéphalite syphilitique diffuse dont les signes cliniques apparaissaient 10 à 20 ans après le chancre. Le tableau classique, outre les troubles cognitifs, comportait des modifications de l'humeur et du comportement, des idées délirantes souvent de type expansif : délire mégalomane empreint d'absurdité et d'incohérence.

Des signes neurologiques étaient souvent associés : dysarthrie, tremblement qui prédomine dans la région labio-linguale, *signe d'Argyll-Robertson*, parfois paralysies oculomotrices ou rarement névrite optique. Des épisodes transitoires pouvaient être observés, évoquant des accidents vasculaires régressifs.

Le liquide céphalorachidien était constamment anormal : hypercytose (10 à 100 lymphocytes), élévation de la protéinorachie avec hypergammaglobulinémie, réactions sérologiques de la syphilis constamment positives.

Cette affection a disparu avec l'introduction de la pénicilline. Le traitement de cette maladie par la malariathérapie avait valu à Von Tauregg le Prix Nobel en 1927.

Tabès

Cette maladie, aujourd'hui exceptionnelle, compliquait autrefois 10 % des syphilis. Elle apparaissait 20 à 30 ans après l'infection primaire. Les lésions de la moelle

tabétiques apparaissent sous la forme d'une dégénérescence des cordons postérieurs qui prolonge la dégénérescence des racines postérieures.

Le *syndrome radiculo-cordal* du tabès mérite d'être appelé en raison de son intérêt historique et parce que des éléments peuvent en être observés dans d'autres affections, notamment des neuropathies héréditaires :

- la démarche tabétique a tous les caractères de l'ataxie sensitive, avec notamment le rôle aggravant de la fermeture des yeux. Elle est associée à un signe de Romberg ;
- les réflexes achilléens et rotuliens sont abolis ;
- les douleurs fulgurantes sont des douleurs neuropathiques survenant sous la forme d'accès localisés pouvant durer plusieurs heures ou plusieurs jours. Elles résultent d'une décharge paroxystique des neurones de la corne postérieure partiellement déafférentée. L'action favorable de médicaments tels que la carbamazépine confirme ce mécanisme ;
- les troubles neurotrophiques, liés aussi à la déafférentation, comportent les arthropathies et les maux perforants. Les arthropathies produisent une déformation marquée de l'articulation intéressée dont la mobilisation, parfaitement indolente, met en évidence une exagération considérable du jeu articulaire. La radiographie montre l'association caractéristique d'images de destruction et de construction. Les maux perforants, indolents, siègent aux points de pression ; ils sont associés à des perturbations vasomotrices (hyperpulsatilité, hypersudation) ; les maux perforants plantaires persistent aussi longtemps que la station debout et la marche sont possibles ;
- la défaillance du contrôle exercé par les afférences sur les neurones du tractus intermediolateralis de la moelle peut aussi être responsable de troubles dysautonomiques se traduisant par une impuissance, des troubles sphinctériens, une hypotension orthostatique ou des crises viscérales telles que les crises gastriques du tabès, extrêmement douloureuses ;
- le signe d'Argyll-Robertson est souvent associé au tabès ;
- les anomalies du liquide céphalo-rachidien (hypercytose jusqu'à 20 ou 30 lymphocytes, augmentation de la protéinorachie avec un taux élevé de gammaglobulines) ne se produisent qu'à la période inflammatoire relativement éphémère de la maladie. D'une façon générale, elles reflètent l'évolutivité du processus inflammatoire méningé.

Traitement de la neurosyphilis

Il repose sur la pénicilline administrée par voie intraveineuse pendant au moins 15 jours. La normalisation du LCR, y compris la négativation du VDRL, est le critère de guérison. Lorsque le tableau est celui d'une paralysie générale, le traitement initial doit être prolongé : 10 à 20 millions d'unités par jour pendant 3 semaines à 1 mois. La cure de pénicilline est associée au début aux corticoïdes pour éviter une réactivation (réaction d'Herxheimer). Dans le tabès, le traitement spécifique ne paraît pas influencer nettement l'évolution.

Neuroborréliose de Lyme

Due à un spirochète (*Borrelia burgdorferi*), la maladie de Lyme est transmise à l'homme par une tique (*Ixodes ricinus*, *I. dommini*) présente dans les régions boisées

et humides. La plupart des cas sont observés entre mai et novembre. L'érythème chronique migrant précède les signes neurologiques, mais il n'est retrouvé que chez moins de la moitié des patients. Par ailleurs, la notion de la piqûre de tique n'est retrouvée que dans une minorité de cas.

Les manifestations neurologiques sont dominées par des atteintes radiculaires ou polyradiculaires volontiers très douloureuses et asymétriques. Une atteinte des nerfs crâniens est fréquente, notamment du nerf facial dont l'atteinte est souvent bilatérale. Une méningite lymphocytaire est constante avec présence de bandes oligoclonales IgG dans 70 % des cas. Des manifestations articulaires ou cardiaques peuvent être associées. Le diagnostic nécessite une sérologie de Lyme positive en sachant que la séroconversion peut être tardive. D'un autre côté, une sérologie positive implique que le sujet a été en contact avec *B. burgdorferi* mais ne témoigne pas nécessairement d'une maladie active. L'index de synthèse intrathécale anti-*Borrelia* est l'examen le plus fidèle pour attribuer un syndrome neurologique à la borréliose de Lyme.

La neuroborréliose peut avoir d'autres présentations : méningite lymphocytaire isolée, myélite aiguë transverse, encéphalite pouvant être responsable d'un état confusionnel, neuropathie optique, accidents ischémiques cérébraux en relation avec des lésions d'artérite cérébrale.

Le traitement de première intention est la ceftriaxone par voie intraveineuse 2 g/j pendant 21 à 28 jours. L'amoxicilline et la doxycycline par voie orale peuvent être aussi utilisés.

En l'absence de traitement, la neuroborréliose peut avoir une évolution chronique pouvant se traduire par une myélopathie, des troubles cognitifs ou psychiatriques, une atteinte des nerfs crâniens.

Un syndrome post-Lyme a été décrit comportant des troubles assez vagues du type fatigue chronique-douleur chronique. Il a été montré qu'un traitement antibiotique prolongé n'a pas d'effet sur ce syndrome.

Maladie de Whipple

La maladie de Whipple est une maladie systémique rare, chronique, due à *Tropheryma whippelii* (bactérie Gram positif) se manifestant, entre autres, par une altération de l'état général, des troubles digestifs (syndrome de malabsorption), des adénopathies, des atteintes articulaires migratoires, non destructives. Une atteinte neurologique est parfois révélatrice : troubles cognitifs, encéphalopathie myoclonique, ophtalmoplégie supranucléaire, myorhythmies oculo-faciales, incoordination cérébelleuse, syndrome hypothalamique. En IRM, les lésions, visibles en T2 et souvent rehaussées par le gadolinium, siègent de façon préférentielle dans la région mésiotemporale, l'hypothalamus et le pont.

L'étude du LCR montre souvent une légère élévation de la protéinorachie et du nombre des cellules ; elle doit comporter une coloration par le PAS et une PCR pour *Tropheryma whippelii*.

La confirmation du diagnostic doit être apportée par la biopsie du duodénum ou d'une adénopathie. Les lésions histologiques sont constituées par des agrégats de macrophages spumeux contenant des inclusions en virgule colorées par

le PAS. Le traitement, qui repose sur des antibiotiques franchissant la barrière méningée (triméthoprim-sulfaméthoxazole), doit être très prolongé en raison d'un risque important de rechute.

Neurobrucellose

Des manifestations neurologiques sont fréquentes au cours de la brucellose. Elles sont parfois précoces, à la phase septicémique de la maladie ; plus souvent, elles surviennent plus ou moins tardivement, isolément ou en association avec d'autres localisations viscérales. Le tableau peut être dominé par une atteinte polyradiculaire, une atteinte des nerfs crâniens, une myélite ou des manifestations encéphalitiques. L'étude du LCR montre une hyperlymphocytose et une protéinorachie élevée. Le support de ces atteintes neurologiques est un processus inflammatoire granulomateux à prédominance périvasculaire. Certaines atteintes médullaires relèvent d'un mécanisme compressif en relation avec une spondylo-discite. Le diagnostic repose sur la notion d'une exposition possible à l'infection, notamment aux ovidés pour *Brucella melitensis*, et sur le sérodiagnostic de Wright et la PCR. Le traitement est représenté par les tétracyclines ou les fluoroquinolones, éventuellement associées à la streptomycine et aux corticoïdes.

Rickettsioses

Une atteinte du système nerveux central est fréquente au cours de certaines rickettsioses telles que la fièvre Q (*Coxiella burnetii*) et l'infection à *Rickettsia conori* (fièvre boutonneuse méditerranéenne) transmise par une tique du chien. Le traitement repose sur les cyclines ou le chloramphénicol chez l'enfant.

Infections virales

Les virus dits « *neurotropes* » se distinguent par une affinité particulière pour le système nerveux (poliomyélite, rage), mais la plupart des virus pathogènes pour l'homme peuvent, dans certaines circonstances, léser l'encéphale, la moelle ou les méninges.

La *porte d'entrée* est fonction du mode de contamination, qui peut se faire par morsure, par piqûre, par contact, par inhalation ou par ingestion.

La *propagation du virus au système nerveux* peut suivre les nerfs périphériques à partir des téguments, l'appareil olfactif à partir de la muqueuse nasale ; mais, dans la majorité des cas, l'atteinte du système nerveux se fait par voie hématogène et résulte d'une virémie.

La *répartition régionale* des lésions dépend certes de la voie de pénétration, mais l'affinité du virus pour un type cellulaire est le facteur déterminant : certains virus ont une affinité spéciale pour les cellules de l'endothélium méningé (virus ourlien) ; d'autres atteignent électivement les neurones et produisent une polio-encéphalite (encéphalite de la substance grise), voire une atteinte limitée à une variété encore plus étroite telle que les neurones de la corne antérieure de la moelle et les noyaux moteurs du tronc cérébral (poliomyélite antérieure aiguë).

Imparfaitement connu, le mécanisme de l'affinité cellulaire des virus ferait intervenir des récepteurs disposés à la surface des cellules.

L'*infection persistante* des cellules nerveuses ou gliales par un virus est une éventualité relativement fréquente, illustrée par le virus varicelle-zona (VZV). Une telle infection peut rester latente de façon très prolongée, sans aucune modification de la morphologie ou du fonctionnement des cellules parasitées, jusqu'au jour où le virus est réactivé à l'occasion d'une baisse de l'immunité.

Il est possible de distinguer schématiquement les manifestations neurologiques qui résultent d'une agression virale directe et celles qui sont la conséquence d'un processus à médiation immunologique. Dans le premier cas, les lésions touchent essentiellement la substance grise. La formule histopathologique associe des infiltrats inflammatoires, une prolifération « en bâtonnets » de la microglie avec formation de nodules de neuronophagie, des altérations des neurones, des foyers de nécrose. Les lésions à médiation immunologique prédominent sur la substance blanche (leucoencéphalites), associant des infiltrats inflammatoires et des foyers de démyélinisation périveineuse (encéphalites périveineuses). Elles sont responsables du tableau de l'encéphalomyélite aiguë disséminée, étudiée dans le [chapitre 16](#).

Entérovirus

L'infection par les entérovirus se fait par voie digestive. Ce groupe comprend les échovirus, les virus coxsackies, les poliovirus.

Méningites virales

Les entérovirus sont la cause la plus fréquente des méningites lymphocytaires aiguës se traduisant par un début rapide avec une céphalée intense, une fièvre élevée, une raideur de la nuque et fréquemment des nausées ou des vomissements, des rachialgies, des vertiges. L'association à des troubles de la vigilance, un état confusional, des signes de localisation neurologique indique une méningo-encéphalite.

Le LCR est clair, l'hypercytose est importante, atteignant souvent plusieurs centaines d'éléments. Le liquide est plus souvent panaché que purement lymphocytaire, avec souvent une prédominance de polynucléaires lorsque la ponction lombaire est précoce. La glycorachie n'est pas abaissée. La protéinorachie est normale ou très légèrement augmentée. Cette formule est très évocatrice de la nature virale de la méningite mais ne dispense pas de la suspicion d'une autre cause : méningite bactérienne ayant reçu des antibiotiques avant la PL, listériose, méningite tuberculeuse, fongique, syphilitique, maladie de Lyme.

L'évolution est favorable en quelques jours. Le LCR redevient normal en une dizaine de jours.

Dans 80 % des cas, le virus responsable est un entérovirus, mais de nombreux autres virus peuvent être en cause : virus ourlien, virus varicelle-zona, virus herpétiques, Epstein-Barr, primo-infection par le VIH, hépatite, chorioméningite lymphocytaire. La *méningite de Mollaret* est une méningite lymphocytaire multirécurrenente bénigne dont l'un des agents responsables est *Herpes simplex* type 2 restant dormant dans les ganglions rachidiens des racines postérieures sacrées.

Polyomyélite antérieure aiguë

La maladie est due au poliovirus dont il existe trois sérotypes, le type 1 étant le plus virulent. Grâce à la vaccination, elle a disparu dans les pays développés. Cependant il persiste des foyers endémiques dans des pays en voie de développement, de telle sorte qu'il est possible d'observer des cas importés.

La contamination est alimentaire ou hydrique. Dans la majorité des cas, l'infection est inapparente. Elle ne donne lieu qu'exceptionnellement à une poliomyélite paralysante traduisant l'atteinte des neurones de la corne antérieure de la moelle et des noyaux moteurs des nerfs crâniens. Les paralysies sont généralement précédées d'un épisode infectieux fébrile avec une angine, quelques troubles intestinaux, des douleurs diffuses. Elles apparaissent rapidement en quelques heures, quelques jours au plus. Elles s'accompagnent de douleurs musculaires, de signes méningés. Il s'agit de paralysies périphériques, flasques avec hypotonie et aréflexie. Elles sont distribuées de façon irrégulière et asymétrique. Elles intéressent les membres, le rachis, la musculature abdominale, mais elles peuvent aussi s'étendre aux muscles d'innervation bulbaire. À cette période aiguë de la maladie, une pléiocytose lymphocytaire du liquide céphalorachidien est constante.

Les paralysies régressent à partir du quinzième jour. Cette régression est rapide au début puis se poursuit lentement pendant 18 mois à 2 ans. Elle est totale pour certains muscles, partielle ou négligeable pour d'autres muscles où une atrophie se précise.

Syndrome postpoliomyélique

On observe parfois, plusieurs décennies après l'épisode aigu, l'aggravation d'un déficit et d'une amyotrophie résiduelle. Des territoires qui avaient été respectés lors de l'atteinte initiale peuvent être atteints. Ce syndrome pourrait traduire la défaillance du processus de dénervation-réinnervation ou la persistance de séquences génomiques virales induisant la reprise d'un processus inflammatoire. L'hypothèse la plus probable semble être la diminution du nombre de cellules de la corne antérieure de la moelle due au vieillissement dans une population de neurones déjà fortement réduite par l'infection antérieure par le poliovirus.

Encéphalites de la rougeole

Le virus de la rougeole est responsable de trois types d'encéphalites qui peuvent être prévenues par la vaccination :

- *l'encéphalite postéruptive*, qui survient 3 à 10 jours après l'éruption, appartient au groupe des encéphalomyélites aiguës disséminées para-infectieuses à médiation immunologique ;
- *l'encéphalite subaiguë à inclusions*, qui survient chez l'immunodéprimé plusieurs mois après la rougeole, a un pronostic sévère ;
- *la panencéphalite sclérosante subaiguë* (PESS), décrite initialement par Van Bogaert sous le nom de leucoencéphalite sclérosante subaiguë, est liée à une infection persistante par le virus de la rougeole. Elle survient avec un maximum de fréquence vers 7 à 8 ans, plus souvent chez le garçon, et plus souvent après une rougeole

précoce contractée avant 2 ans. Les lésions prédominent dans les hémisphères cérébraux, où elles intéressent à la fois la substance blanche et la substance grise. Elles associent des foyers de démyélinisation, des infiltrats périvasculaires, une prolifération gliale astrocytaire et microgliale. Les neurones et les cellules gliales renferment des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques avec, en microscopie électronique, les aspects tubulaires caractéristiques des nucléocapsides de paramyxovirus.

La PESS débute insidieusement par un déficit intellectuel et des troubles de la personnalité. Ensuite apparaissent des troubles de la motricité et du tonus. Des myoclonies rythmées, avec une périodicité de quelques secondes, sont très évocatrices. L'EEG montre des complexes périodiques caractéristiques. Dans le LCR, il existe une pléiocytose modérée et surtout un taux élevé de gammaglobulines. Le taux des anticorps antirougeoles est très élevé dans le sang et dans le LCR.

L'évolution se fait vers la mort, habituellement en 1 à 2 ans, mais l'existence de formes prolongées sur plusieurs années avec parfois des rémissions rend difficile l'appréciation des résultats thérapeutiques. À l'opposé, il existe des formes aiguës, « fulminantes », en particulier chez les sujets immunodéprimés ou chez les femmes enceintes. Cette affection est extrêmement rare en Europe occidentale en raison de la généralisation de la vaccination contre la rougeole.

Herpes virus

La famille des herpes virus comprend de nombreuses espèces dont certaines sont responsables de maladies humaines et ont un fort neurotropisme : virus herpes simplex 1 et 2, virus varicelle-zona, cytomégalovirus.

Virus herpes simplex

Encéphalite herpétique

- L'encéphalite herpétique est la plus fréquente des encéphalites virales primitives sporadiques. Spontanément, elle est le plus souvent mortelle. Le *virus herpes simplex 2*, en cause dans l'encéphalite herpétique du nouveau-né, n'est qu'exceptionnellement responsable des encéphalites herpétiques de l'enfant et de l'adulte. Ces dernières sont en règle dues au *virus herpes simplex 1*, responsable des infections de la sphère buccale.
- Les lésions ont une prédominance remarquable pour le lobe temporal, notamment les régions hippocampiques, l'insula, la face orbitaire du lobe frontal, la circonvolution cingulaire. Elles sont habituellement bilatérales mais souvent asymétriques. Dans les régions atteintes, le cerveau est œdémateux avec de petits foyers hémorragiques. Le gonflement cérébral peut être responsable d'un engagement temporal. L'atteinte prédominante du système limbique a suscité l'hypothèse selon laquelle le virus pourrait gagner le cerveau par voie olfactive. Une autre hypothèse s'appuie sur la fréquence avec laquelle le virus herpétique de type 1 est trouvé dans le ganglion de Gasser, suggérant que l'encéphalite résulte de la réactivation de ce virus présent à l'état latent. Histologiquement, les lésions associent des plages de nécrose, des foyers hémorragiques, des infiltrats

inflammatoires périvasculaires, des foyers microgliaux, des altérations des neurones avec des aspects de neuronophagie. Des inclusions intranucléaires sont souvent mises en évidence dans les neurones et les cellules gliales. La microscopie électronique permet d'observer les particules virales. L'agression virale est directement responsable des lésions neuronales, mais certaines évolutions prolongées, voire à rechute, pourraient résulter d'un processus immunologique surajouté impliquant des anticorps anti-NMDAR.

- La fièvre et la céphalée sont des signes précoces. Des modifications du comportement, un état confusionnel, des troubles de la mémoire et du langage sont souvent notés. Des crises d'épilepsie sont fréquentes. Il peut s'agir de crises généralisées tonico-cloniques ou de crises partielles notamment olfactives, auditives ou psychomotrices.

- L'imagerie, notamment l'IRM, montre très précocement en séquence de diffusion des anomalies significatives intéressant le cortex et la substance blanche. Plus que l'aspect des lésions, c'est leur topographie qui est évocatrice, intéressant de façon habituellement bilatérale les lobes temporaux, les régions insulaires et fronto-orbitaires (figure 23.2).

- Un liquide céphalorachidien normal au début n'élimine pas le diagnostic. Cependant, dans la très grande majorité des cas, le LCR est anormal dès la première ponction lombaire. Il existe une hypercytose modérée à prédominance lymphocytaire, avec toutefois au début la possibilité d'une prédominance de polynucléaires. La protéinorachie est élevée, mais le plus souvent inférieure à 1 g/L. La glycorachie est en règle normale. La PCR qui permet de mettre en évidence la présence de l'ADN viral, dispense actuellement le plus souvent de la pratique de la biopsie cérébrale.

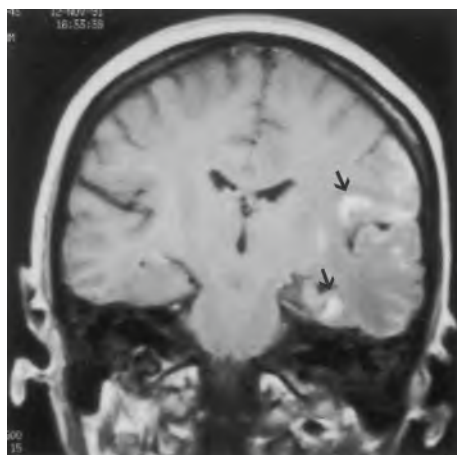


Figure 23.2. Encéphalite herpétique (IRM, coupe coronale, T1 avec injection de gadolinium). Lésions temporales gauches, hypo-intensité temporelle interne avec prises de contraste hétérogènes. IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

- L'électroencéphalogramme est constamment anormal. Sans être spécifiques, certains aspects sont évocateurs : anomalies focalisées sur la région temporale ou frontale, surtout lorsqu'elles prennent l'aspect de pointes lentes ou d'ondes lentes à front raide se répétant à la fréquence d'une à deux par seconde (PLEDS : *Periodic Lateralized Epileptiform Discharges*).
- L'évolution spontanée de l'encéphalite herpétique était le plus souvent sévère se faisant vers la mort dans plus de 70 % des cas avec, dans les autres cas, persistance habituelle de séquelles, notamment sous la forme d'un syndrome amnésique, d'une aphasie ou de troubles du comportement.
- L'aciclovir est le traitement de l'encéphalite herpétique à la posologie de 30 mg/kg par jour pendant 10 jours en perfusions. La mortalité est réduite à 20 % et une reprise des activités au sixième mois est obtenue dans plus de la moitié des cas. La précocité du traitement est essentielle. La tolérance de l'aciclovir étant excellente, il est légitime de l'instituer dès que le diagnostic est probable sur les données de la clinique, de l'imagerie et de l'examen du LCR. La lutte contre l'œdème cérébral repose sur le mannitol et les corticoïdes, lorsqu'il existe une menace d'engagement.

Méningoradiculite, myélite

- *Le virus herpes simplex type 2*, qui est responsable de l'herpès génital, persiste à l'état dormant dans les ganglions rachidiens postérieurs sacrés. Sa réactivation peut être responsable d'un syndrome de méningoradiculite se traduisant par des épisodes douloureux dans le territoire des racines lombaires ou sacrées, parfois une rétention d'urine et une faiblesse des membres inférieurs. Le LCR est inflammatoire. La PCR montre la présence du HVS 2 dans le LCR. Ce syndrome peut être récidivant, accompagné ou non d'un herpès génital. L'évolution spontanément résolutive semble favorisée par le traitement antiviral.
- Une myélite lombosacrée ascendante, parfois sévère, nécrosante, est observée presque exclusivement chez les sujets immunodéprimés.

Virus varicelle-zona (VZV)

Le Zona

Il est causé par la réactivation du virus varicelle-zona qui est un herpes virus persistant dans les ganglions sensitifs des racines postérieures et des nerfs crâniens au décours de la varicelle. Cette réactivation est observée plus souvent chez les sujets âgés et chez les sujets immunodéprimés, qui peuvent présenter une forme extensive. Il existe un vaccin indiqué chez les sujets de plus de 60 ans.

Les *lésions inflammatoires* portent sur les neurones des ganglions sensitifs correspondant au territoire de l'éruption, pouvant diffuser sur la méninge, les racines, la partie adjacente de la moelle ou du tronc cérébral.

L'*éruption*, strictement unilatérale et de topographie radiculaire, est faite d'un ou plusieurs placards érythémateux qui se couvrent de vésicules. Elle peut se localiser dans n'importe quel territoire radiculaire rachidien (90 %), principalement thoracique (68 %), mais aussi céphalique (10 %).

Les *douleurs radiculaires*, qui ont précédé l'éruption, persistent. Elles sont brûlantes, lancinantes, exacerbées par le contact (allodynie). Le territoire de l'éruption

est le siège d'une hypoesthésie. Un déficit moteur peut exister dans le territoire segmentaire correspondant, traduisant la diffusion du processus inflammatoire.

Une *réaction inflammatoire méningée* est fréquente, situant le zona parmi les causes de méningites lymphocytaires aiguës.

Les *zonas des nerfs crâniens* intéressent notamment le *territoire ophtalmique du trijumeau*. L'anesthésie cornéenne est dans ce cas l'indice d'un risque grave pour la cornée. Elle justifie des mesures de protection et une surveillance prolongée. Le *zona du ganglion géniculé*, dont l'éruption siège dans une région limitée de la conque de l'oreille (zone de Ramsay-Hunt), a pour manifestation principale une paralysie faciale périphérique, associée parfois à une hypoacousie et à un syndrome vestibulaire par atteinte du VIII.

L'*évolution* se fait vers la guérison en 2 ou 3 semaines. La persistance des douleurs au-delà de 90 jours caractérise les algies postzostériennes.

Les *algies postzostériennes* sont une complication dont le risque de survenue est plus élevé lorsque l'éruption et les douleurs à la phase aiguë ont été plus sévères, ainsi que chez les sujets âgés et/ou immunodéprimés. Permanentes, cuisantes, obsédantes, parfois aggravées par le simple contact sous forme de décharges paroxystiques, elles sont souvent rebelles à la plupart des thérapeutiques. Il est possible qu'elles soient liées à la persistance du VZV (virus varicelle-zona), entretenant une ganglionite chronique. Certaines douleurs radiculaires persistantes pourraient, en l'absence d'éruption, résulter d'une ganglionite zostérienne (*Zoster sine herpette*).

Le *traitement* repose à la période aiguë sur les antiviraux (vacyclovir). Institué très précocement, le traitement antiviral raccourcit l'évolution, notamment la durée de la période douloureuse. Le traitement des algies postzostériennes peut recourir à l'application locale de patch de lidocaïne, aux antidépresseurs tricycliques, notamment l'amitriptyline, et à certains antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline), surtout lorsqu'il existe des douleurs fulgurantes. Il existe un vaccin pouvant être proposé aux sujets âgés pour la prévention du zona.

Autres manifestations liées au VZV

Ce virus peut être responsable d'autres manifestations neurologiques : polyradiculonévrite, myélite aiguë transverse, encéphalite, artérites cérébrales. Les artérites dues au VZV sont de deux types :

- une artérite granulomateuse, ipsilatérale à l'éruption dans le territoire trigéminé, qui intéresse les grosses artères cérébrales et se manifeste par des infarctus cérébraux qui peuvent siéger dans le territoire carotidien ou vertébro-basilaire ;
- une angéite des petits vaisseaux, observée surtout chez les immunodéprimés, d'évolution subaiguë, associant des signes focaux et d'encéphalopathie diffuse, avec en IRM des lésions multifocales.

Ces manifestations surviennent habituellement au décours — parfois très à distance — d'une éruption zostérienne, mais elles peuvent être primitives. Il est important de les rattacher à leur cause par l'étude de la PCR et des anticorps dans le LCR en raison de l'indication du traitement antiviral.

Cytomégalo­virus (CMV)

Le CMV, qui persiste à l'état latent chez plus de la moitié des individus après l'exposition initiale, est souvent en cause dans les manifestations neurologiques liées aux états d'immunodépression. Le CMV est responsable d'encéphalites et de myélites. Le tableau peut être celui d'une encéphalite diffuse avec, à l'IRM, un rehaussement évocateur des parois ventriculaires après injection de gadolinium et, à la ponction lombaire, une hyperprotéinorachie, une pléiocytose pouvant comporter des polynucléaires non altérés, parfois une hypoglycorachie. Le CMV peut aussi être responsable de lésions focales, notamment du tronc cérébral, difficiles à distinguer de celles dues à *Toxoplasma gondii*.

Les atteintes médullaires peuvent réaliser un syndrome de myélite transverse d'évolution subaiguë, avec une localisation préférentielle pour la partie basse de la moelle responsable d'une myéloradiculite objectivée en IRM par une prise de contraste au niveau de la queue de cheval et du cône terminal.

En dehors des images particulièrement évocatrices de ventriculite, les éléments du diagnostic sont l'existence d'autres localisations du CMV et la positivité de la PCR dans le LCR. Le traitement, dont la précocité est essentielle, repose sur le ganciclovir ou le foscarnet, éventuellement le cidofovir.

Chez le nouveau-né, contaminé par voie transplacentaire, le cytomégalo­virus (CMV) peut donner un syndrome encéphalitique aigu ou se manifester seulement par les séquelles d'une infection fœtale précoce : hydrocéphalie, microcéphalie, calcifications intracrâniennes.

Encéphalomyéloradiculites virales transmises par des insectes

Ces encéphalites surviennent dans des foyers géographiques dépendant de l'espèce animale qui sert de réservoir de virus. Elles sont rares en France, où on observe néanmoins des « encéphalites à tiques » et des encéphalites dues au virus West Nile.

- *L'encéphalite à virus TEB (Tick Borne Encephalitis)*. Endémo-épidémique en Europe centrale et en Russie, elle est observée aussi en Autriche, en Allemagne et en Alsace. Elle survient en été. Après 8 jours d'un état fébrile peut survenir une méningo-encéphalomyélite où prédominent souvent les paralysies des derniers nerfs crâniens et l'atteinte des cornes antérieures de la moelle cervicale. Des séquelles sous forme de déficits moteurs périphériques sont possibles.
- *L'encéphalite due au West Nile virus*, transmise par un moustique, dont de nombreux cas ont été enregistrés aux États-Unis, a été aussi observée en France (en Camargue). Elle peut être responsable de méningo-encéphalites et de myélites, notamment sous une forme paralytique ressemblant à la poliomyélite antérieure aiguë.
- *L'encéphalite américaine de Saint-Louis*, transmise par un moustique, est observée en été aux États-Unis. Après une incubation de 8 à 15 jours surviennent une phase infectieuse de 4 à 5 jours, une courte rémission et, parfois, un syndrome méningo-encéphalitique sévère. L'évolution est le plus souvent favorable sans séquelle.

- *L'encéphalite japonaise*, transmise aussi par un moustique, évolue par épidémies estivo-automnales. Décrite initialement au Japon, elle est présente dans de nombreux pays asiatiques. Le syndrome encéphalitique peut comporter des manifestations traduisant l'atteinte des noyaux de la base (syndrome parkinsonien, mouvements choréo-athétosiques) ou une atteinte des cornes antérieures avec un syndrome poliomyélitique ascendant. Des séquelles neurologiques sont fréquentes.

- *Dengue, Chikungunya, Zika*. Les virus responsables de ces affections, observées dans les régions tropicales et subtropicales, sont transmis par des moustiques. Des douleurs intenses notamment articulaires sont souvent associées à la fièvre. Des complications neurologiques sont possibles : encéphalomyélite, syndrome de Guillain-Barré. Le virus Zika est une cause de microcéphalie.

Coronavirus — Covid-19

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est due au SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). L'atteinte respiratoire est au premier plan. Des signes neurologiques peuvent être observés, notamment une anosmie et/ou une aguesie, parfois un tableau de méningo-encéphalite, un syndrome de Guillain-Barré, de Miller-Fisher de myélite aiguë ou d'encéphalopathie postérieure réversible. Une médiation immunologique est probable d'autant plus que ces manifestations peuvent survenir après la vaccination anticovid-19. On observe aussi un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques qui pourrait être expliqué par un état d'hypercoagulabilité favorisant également les thromboses veineuses cérébrales. Le SARS-CoV-2 peut infecter les cellules endothéliales et un processus de vascularite a aussi été mis en cause dans la survenue des accidents ischémiques cérébraux.

Par ailleurs, existe des spéculations sur le rôle que le virus pourrait avoir à long terme sur la survenue d'une maladie neurodégénérative (tauopathie)...

Encéphalite rabique

Le virus de la rage (rhabdovirus) est extrêmement répandu dans le monde, où de nombreuses espèces animales, notamment les chiens et les chauves-souris, en assurent la présence endémique et la transmission. Une morsure est habituellement en cause, mais la transmission aérienne dans des grottes infestées par des chauves-souris a été décrite, de même qu'une transmission par greffe d'organe. Actuellement, les cas observés en France surviennent au décours d'un séjour dans une zone d'endémie.

Du point d'inoculation, le virus est transmis aux centres nerveux le long des nerfs périphériques, d'où l'incubation prolongée de 40 jours en moyenne, qui peut être mise à profit pour une vaccination. L'encéphalite rabique se caractérise par la présence dans les neurones — surtout ceux de la corne d'Ammon, des noyaux du tronc cérébral, du cervelet — d'inclusions cytoplasmiques caractéristiques : les corps de Negri.

Une fois déclarée, la maladie est toujours mortelle dans un tableau de spasmes pharyngés et d'hydrophobie (80 % des cas) ou de paralysies ascendantes (20 % des cas). Une vaccination préventive est recommandée pour les sujets exposés. Après confirmation de la maladie chez l'animal responsable de la morsure (mise en évidence des corps de Negri ou de l'antigène viral par immunofluorescence dans la corne d'Ammon), un traitement par sérum hyperimmun et vaccination doit être entrepris. Des complications (multinévrites, encéphalomyélites) ont été observées lors des vaccinations ; elles ont le caractère des polynévrites et des encéphalites allergiques expérimentales.

Virus JC — Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP a été décrite initialement chez des patients présentant une immunodépression liée à l'existence d'une maladie lymphoproliférative, d'une maladie inflammatoire chronique, ou ayant été soumis à un traitement immunosuppresseur notamment pour greffe d'organe. Elle peut aussi survenir en relation avec un traitement par des anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la sclérose en plaques (natalizumab, ocrélizumab) ou d'autres affections (efalizumab, rituximab). Le sida en est une cause fréquente, mais son incidence au cours de cette maladie a beaucoup diminué grâce aux traitements actuels.

L'agent responsable est un poliovirus, le virus JC (*John-Cunningham Virus*). Le virus est présent à l'état latent chez 75 % des adultes. Réactivé à l'occasion du déficit immunitaire, il a pour cible les oligodendrocytes et les astrocytes.

Des signes focaux sont habituellement révélateurs : hémiparésie, hémianopsie, troubles du langage, ataxie. Le scanner X montre des plages hypodenses siégeant le plus souvent dans la substance blanche hémisphérique, parfois dans le cervelet ou le tronc cérébral, ne prenant pas le contraste. En IRM, les images sont hyperintenses en T2, hypo-intenses en T1, non rehaussées par le gadolinium, sans effet de masse. Les lésions sous-corticales, habituellement bilatérales et asymétriques, intéressent les fibres en U. Plus rarement, l'imagerie montre une lésion unique de la substance blanche. Le LCR est le plus souvent normal, mais la présence de l'ADN viral est décelée par PCR.

Le diagnostic de certitude est apporté par la biopsie cérébrale qui montre des lésions caractéristiques des oligodendrocytes et des astrocytes et la présence du virus JC. Cependant, dans un contexte clinico-radiologique évocateur, le diagnostic peut être porté grâce à la mise en évidence de l'ADN viral dans le LCR. La survie moyenne est de 6 mois.

Le traitement a pour objectif de restaurer l'immunité lorsque cela est possible. Dans les cas associés à un sida, la survie peut être prolongée par un traitement antiviral hautement actif au prix parfois d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (Iris). Dans le cas d'une sclérose en plaques traitée par natalizumab, l'arrêt du traitement peut aussi provoquer un Iris. Des échanges plasmatiques,

réalisés pour éliminer plus rapidement le médicament ont été responsables d'Iris plus sévère et le pronostic vital ou fonctionnel n'a pas été amélioré.

Des traitements ayant une activité potentielle antivirale contre le virus JC ont été testés : méfloquine qui, *in vitro*, inhibe la réplication du virus JC et mirtazapine qui est un inhibiteur des récepteurs 5-HT(2A) de la sérotonine, récepteurs qui, sur les cellules gliales humaines, sont aussi des récepteurs du virus JC. Ces traitements n'ont pas fait preuve d'efficacité dans le traitement de la LEMP.

Dans les cas où la restauration de l'immunité n'est pas possible, d'autres stratégies thérapeutiques sont envisagées pour renforcer l'activité des lymphocytes T spécifiques du virus JC : transfert de lymphocytes T spécifiques du virus JC, inhibition de la *checkpoint kinase*.

Rétrovirus

Les rétrovirus pathogènes pour l'homme sont le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et le HTLV-I (*Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1*).

VIH

L'infection par le VIH expose à des complications neurologiques dont la fréquence a été réduite par l'efficacité des traitements antirétroviraux qui diminuent considérablement la charge virale. Le mécanisme de ces manifestations n'est pas univoque. On peut distinguer schématiquement des manifestations liées au VIH et des manifestations résultant de l'immunodéficience.

- Les manifestations neurologiques liées au VIH peuvent comporter :
 - une *méningite lymphocytaire* au moment de la primo-invasion du cerveau par le virus ;
 - une *polyneuropathie distale* symétrique essentiellement sensitive avec des douleurs parfois intenses des membres inférieurs, des paresthésies, une aréflexie achilléenne, une hypoesthésie distale. Cette neuropathie doit être distinguée des neuropathies iatrogènes, dose-dépendantes, liées à l'utilisation des analogues nucléosidiques ;
 - des *atteintes radiculaires et tronculaires* : mononeuropathies isolées ou multiples pouvant intéresser les nerfs crâniens, notamment le nerf facial ; polyradiculoneuropathies évoquant un syndrome de Guillain-Barré mais dans laquelle existe une hypercytose dans le LCR ;
 - une *myélopathie* se traduisant par une paraparésie spastique progressive, une ataxie sensitive, des troubles sphinctériens. Les membres supérieurs sont habituellement épargnés. Les lésions consistent en une myélopathie vacuolaire intéressant plus particulièrement les cordons latéraux et postérieurs. Il est possible qu'une carence en vitamine B12 et une co-infection VIH/HTLV-I jouent un rôle dans la survenue de ces myélopathies. Un syndrome ressemblant à la sclérose latérale amyotrophique, répondant au traitement antirétroviral, a aussi été observé ;
 - des *troubles cognitifs*. Le passage du VIH dans le système nerveux central est précoce pouvant être responsable de troubles cognitifs. En l'absence d'un traitement

efficace, l'évolution peut se faire vers une démence survenant à un stade tardif. La sémiologie est celle d'une démence sous-corticale progressive, dominée par l'apathie, le désintérêt, le ralentissement psychomoteur et l'atteinte des fonctions exécutives frontales. L'IRM montre une atrophie, des anomalies de la substance blanche visibles en T2 sous la forme d'hypersignaux punctiformes ou en plages étendues de leucoencéphalopathie. L'examen neuropathologique montre une atteinte du cortex, des noyaux de la base et de la substance blanche avec gliose astrocytaire, présence de cellules géantes multinucléées, de nodules microgliaux et d'infiltrats inflammatoires périveinulaires (encéphalite à VIH) ;

- des atteintes musculaires revêtant habituellement l'aspect d'une polymyosite sans caractère particulier. Plus rarement, la formule est celle d'une myosite à inclusions ou d'une myopathie à bâtonnets. Elles doivent être distinguées des myopathies mitochondriales toxiques résultant des traitements par les analogues nucléosidiques.

- Les manifestations liées au déficit immunitaire. Ce sont les lymphomes cérébraux primitifs et les infections opportunistes dues à des agents infectieux divers :
 - les lymphomes cérébraux primitifs sont pratiquement toujours associés au virus Epstein-Barr et ils sont plus souvent multifocaux et nécrotiques que ceux du sujet immunocompétent ;
 - les infections opportunistes sont dues à des agents divers :
 - bactéries : *Mycobacterium tuberculosis* et mycobactéries atypiques, *Treponema pallidum*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia asteroides*,
 - protozoaires : toxoplasmose,
 - mycoses : cryptococcose, aspergillose, candidiase, mucormycose,
 - virus : cytomégalovirus, herpes simplex, virus JC responsable de la LEMP.
- Le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (Iris [*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*]) peut survenir chez des patients profondément immunodéprimés après l'institution d'un traitement antiviral hautement actif (HAART) qui a obtenu la diminution de la charge virale et l'augmentation du taux des CD4. Il se traduit par une majoration ou l'apparition de symptômes nouveaux et d'images radiologiques liés à une réaction inflammatoire dirigée contre une infection préexistante, telle qu'une toxoplasmose ou une LEMP, parfois jusqu'alors asymptomatique. Des cas d'Iris dus au HIV lui-même ont été observés. Le contrôle de ces réactions inflammatoires nécessite un traitement corticoïde.

HTLV1

Le virus HTLV-I (*Human T Cell Leukemia/Lymphoma Virus Type 1*) existe à l'état endémique dans certaines régions, notamment les Antilles, l'Afrique, le Japon, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud. Il est transmis par l'allaitement, par voie sexuelle et par voie sanguine (transfusions). Il est la cause de deux maladies : la leucémie-lymphome T de l'adulte et la paralysie spastique tropicale (myélopathie associée à HTLV).

La paralysie spastique tropicale, plus fréquente chez la femme, se traduit par une paraparésie spasmodique progressive, des troubles de la sensibilité lemnisciale, des troubles sphinctériens et souvent une abolition des réflexes achilléens (il s'agit

d'une radiculo-myélopathie). Le LCR est inflammatoire, avec une synthèse intrathécale d'IgG. Des anticorps anti-HTLV-I sont présents à un taux élevé dans le sérum et le LCR. Le traitement est dans l'ensemble décevant, mais des améliorations ont été obtenues avec les corticoïdes et les immunoglobulines IV.

Orthopoxvirus simien

Ce virus responsable de la variole du singe peut être transmis à l'homme et est responsable d'une pandémie qui a débuté en mai 2022. Les complications neurologiques semblent relativement rares mais le virus a un neurotropisme potentiel et des cas d'encéphalites ont été rapportés.

Infections fongiques

Ces infections sont généralement acquises par inhalation. L'atteinte du système nerveux central survient dans la majorité des cas sur un terrain immunodéprimé. Il s'agit le plus souvent d'une méningite lymphocytaire chronique dont la cause doit être recherchée dans le LCR par examen direct après coloration par l'encre de Chine et par culture.

- *Cryptococcus neoformans*. L'agent infectant, présent dans le sol, est trouvé notamment dans les excréta des pigeons. Une atteinte parenchymateuse peut être associée à la méningite avec formation de granulomes visibles en IRM sous la forme de nodules. Le traitement repose sur l'association amphotéricine B/5-fluorocytosine.
- *Coccidioides immitis*. Cette infection est une cause de méningite chronique en zone d'endémie (Amérique du Sud).
- *Histoplasma capsulatum*. Dans sa forme disséminée, l'histoplasmosse peut donner lieu à des localisations cérébrales ou médullaires.
- *Mucormycose cérébrale*. La mucormycose est une infection due à différentes espèces de champignons, dont *Rhizopus*, *Rhizomucor* et *Mucor*, observée chez des sujets diabétiques ou immunodéprimés. Elle est caractérisée par des lésions nécrotiques extensives atteignant les structures intracrâniennes à partir d'une localisation sinusienne initiale (contamination par inhalation de spores). La sémiologie est habituellement orbitaire, en relation avec une atteinte du sinus sphénoïdal étendue au sinus caverneux. Une inoculation par voie IV (cocaïne, héroïne) peut être en cause, donnant lieu à des lésions siégeant dans les noyaux de la base. Le traitement est l'amphotéricine B et le posaconazole en cas d'échec.
- *Aspergilliose*. Elle est due à des champignons du genre *Aspergillus* dont les spores, issues de moisissures communes, polluent l'atmosphère. Un terrain immunodéprimé est nécessaire à leur développement. L'atteinte du cerveau peut se faire directement à partir des sinus de la face ou par voie hématogène à partir du poumon. Elle a pour conséquence des lésions de vascularite et la formation d'abcès. Traitement : voriconazole et l'amphotéricine B en cas d'échec.

Infections parasitaires

En dehors de la toxoplasmose cérébrale, les parasitoses du système nerveux sont rares en France. Il n'en va pas de même dans certaines régions du monde, où une

parasitose existant à l'état endémique peut se placer au premier rang de l'étiologie des troubles neurologiques. Néanmoins, le développement du tourisme et les mouvements de population effacent les frontières et certaines entités doivent être connues.

Neuropaludisme

Le neuropaludisme est l'apanage exclusif du *Plasmodium falciparum* (accès pernicieux). Les manifestations neurologiques sont la conséquence des troubles circulatoires cérébraux engendrés par la prolifération intracapillaire du cycle schizogonique. L'accès pernicieux atteint des sujets neufs, non soumis à la chimioprophylaxie, et n'ayant pas acquis d'immunité spécifique.

Le début est brutal, parfois révélateur de l'infection au décours d'une phase de primo-invasion. Dans un contexte hyperpyrétique apparaissent des céphalées, une photophobie, puis rapidement des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma. Celui-ci est souvent précédé ou entrecoupé de phases d'agitation intense et d'hallucinations. Des crises convulsives et des signes déficitaires variés peuvent être observés. Le liquide céphalorachidien est normal. Aux troubles neurologiques peuvent être associés un état de choc et une hémolyse aiguë.

La notion de séjour récent (même une très brève escale) en pays d'endémie (zone intertropicale), de l'absence de chimioprophylaxie ou de son interruption prématurée (moins de 45 jours après le retour) fait rechercher l'hématozoaire dans le sang par simple frottis ou sur une goutte épaisse. Il faut noter l'existence de formes résistantes qui font que le diagnostic ne peut être éliminé même si la chimioprophylaxie a été observée.

Le traitement associe les mesures de réanimation requises par les troubles de conscience et les diverses complications viscérales (choc, insuffisance rénale) au traitement spécifique. Le traitement classique reposait sur la *quinine en perfusion lente intraveineuse* à la dose de 1,5 à 2 g par 24 heures pendant 4 à 5 jours, tout en poursuivant la chimioprophylaxie. L'arténusate (Malacéf®) délivré actuellement seulement en ATU, en comparaison avec la quinine, réduit la mortalité et a une meilleure tolérance. Lorsqu'il est disponible, il est préférable de l'utiliser en première intention. Institué en urgence, le traitement permet le plus souvent en quelques jours une évolution favorable sans aucune séquelle, alors que tout retard expose à une issue fatale.

Au décours d'un accès palustre, on peut observer de façon retardée une ataxie cérébelleuse spontanément régressive en quelques semaines pouvant être en rapport avec un processus immunologique.

Toxoplasmose

La toxoplasmose résulte de la réactivation, à l'occasion du déficit immunitaire, d'un protozoaire, *Toxoplasma gondii* dont la sérologie est positive chez la majorité des adultes. La fréquence de cette complication a été diminuée par le traitement prophylactique, institué chez les sidéens lorsque la sérologie est positive et le taux des CD4 inférieur à 200/mm³. Les signes cliniques — fièvre modérée, céphalée, épilepsie, signes déficitaires — témoignent du développement en quelques jours

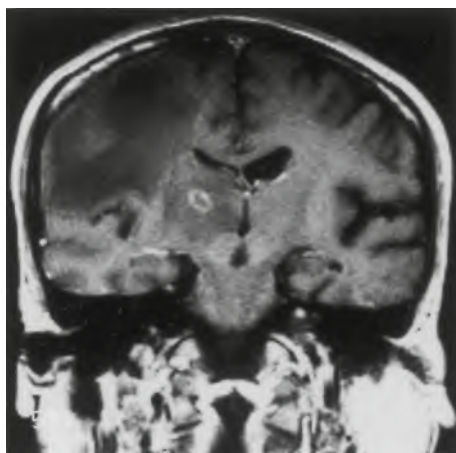


Figure 23.3. Toxoplasmose cérébrale (IRM coupe coronale T1 avec injection de gadolinium) lésion thalamique et fronto-pariétale droite.

IRM : imagerie par résonance magnétique.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

d'une ou plusieurs localisations cérébrales. L'imagerie (IRM) montre des lésions qui sont multiples dans 70 % des cas, prenant le contraste de façon nodulaire ou annulaire, entourées d'œdème, exerçant un effet de masse (figure 23.3).

Elles peuvent être localisées dans le cervelet ou le tronc cérébral, parfois la moelle, mais elles siègent le plus souvent dans les hémisphères cérébraux, notamment à la jonction de la substance blanche et du cortex ou dans les noyaux de la base. La toxoplasmose est la cause la plus fréquente des lésions expansives observées au cours du sida. Cependant, le diagnostic différentiel doit envisager d'autres lésions : lymphome, abcès tuberculeux, abcès à pyogène, cryptococcose, gomme syphilitique. La régression des lésions sous traitement d'épreuve par l'association de pyriméthamine et sulfadiazine associé à l'acide folinique est le meilleur argument diagnostique. Un traitement d'entretien est indispensable jusqu'à ce que soit obtenue la restauration immunitaire sous traitement antirétroviral. En cas d'échec du traitement d'épreuve, une biopsie cérébrale doit être discutée pour déterminer la nature du processus en cause et instituer le traitement spécifique.

La transmission peut se faire de la mère au fœtus si la mère contracte la maladie pendant sa grossesse. Les manifestations d'une toxoplasmose congénitale peuvent être présentes à la naissance ou d'apparition retardée : chorioretinite, hydrocéphalie, retard mental, calcifications intracérébrales, épilepsie.

Trypanosomiase

La maladie du sommeil est une complication évolutive de la trypanosomiase africaine (*Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense*) dont l'insecte vecteur est la mouche tsé-tsé. La dissémination du parasite se produit dès le moment de l'inoculation.

Un chancre d'inoculation est rarement observé. Les premières manifestations sont une fièvre fluctuante et des adénopathies. Les signes de méningo-encéphalite apparaissent ensuite : perturbations du cycle veille-sommeil puis de la vigilance, hyperesthésie généralisée, mouvements involontaires, rigidité parkinsonienne ; des troubles psychiatriques sont parfois au premier plan.

L'étude du LCR montre une hypercytose modérée avec présence de plasmocytes anormaux (*cellules de Mott*), une glycorachie normale et une hyperprotéinorachie modérée avec un taux très élevé de gammaglobulines et présence d'IgM. Dans le sang, il existe une augmentation importante des IgM polyclonales.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite sur un frottis sanguin ou de ganglion lymphatique. Traitement : l'éfornithine a remplacé le mëlarsoprol qui comporte un risque important d'encéphalopathie sévère.

Amibiases cérébrales

À côté de l'abcès amibien du cerveau, complication exceptionnelle de l'amibiase colique due à *Entamoeba histolytica*, il existe des *méningo-encéphalites* dues à des amibes libres.

La méningo-encéphalite à *Naegleria* a une porte d'entrée ethmoïdale et succède en règle générale à un bain en eau douce. Le tableau est celui d'une méningo-encéphalite foudroyante avec un liquide purulent contenant les amibes. Seul un traitement extrêmement précoce par l'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine peut donner une chance de survie. Les amibes libres du type *Acanthamoeba* sont responsables d'encéphalites granulomateuses observées chez les immunodéprimés.

Neurocysticercose

La neurocysticercose est liée au développement, habituellement dans l'encéphale, de la forme larvaire du *Taenia solium*. Elle est fréquente en Amérique du Sud (principale cause d'épilepsie dans certaines régions), en Europe centrale (Pologne) et dans la péninsule Ibérique. L'homme est l'hôte normal du ver adulte : il s'infeste en consommant de la viande de porc mal cuite contenant des embryons. La cysticercose survient lorsque l'homme se substitue au porc comme hôte intermédiaire, en ingérant des œufs souillant des aliments ou par auto-infestation.

Après avoir franchi la barrière intestinale, les œufs diffusent dans l'organisme et gagnent notamment les muscles et le système nerveux central où se forment les kystes matures contenant les larves. Les kystes, uniques ou multiples, peuvent siéger dans le parenchyme cérébral ou médullaire, dans le système ventriculaire ou l'espace sous-arachnoïdien. Ils peuvent rester longtemps silencieux, devenant symptomatiques lorsqu'ils dégénèrent en provoquant une réaction inflammatoire. Au terme de ce processus dégénératif inflammatoire, le kyste disparaît, laissant souvent persister un nodule calcifié.

Les manifestations les plus fréquentes sont des crises d'épilepsie, généralisées ou partielles, une hypertension intracrânienne en relation avec une hydrocéphalie, parfois des déficits focaux ou une méningite chronique. Le diagnostic doit être

envisagé systématiquement chez tout sujet originaire d'une zone endémique ; il est confirmé par la sérologie effectuée sur le sang ou le LCR. L'imagerie montre des kystes ou des calcifications intracrâniennes.

Le traitement symptomatique repose sur les antiépileptiques, associés éventuellement aux corticoïdes à la phase aiguë de dégénérescence kystique. Le traitement étiologique repose sur le praziquantel (50 mg/kg/j pendant 15 jours) ou l'albendazole (15 mg/kg/j pendant 8 jours), toujours en association avec des corticoïdes. En l'absence de kystes, ce traitement n'est pas indiqué devant des lésions calcifiées.

Échinococcose kystique (kyste hydatique)

L'échinococcose sévit surtout en Afrique du Nord, en Amérique du Sud, en Australie ou en Nouvelle-Zélande. Elle est plus rare en Espagne. Les enfants en sont les principales victimes au contact des animaux parasités par *Taenia echinococcus granulosus*, dont l'hôte définitif est le chien. L'hôte intermédiaire habituel, auquel l'homme peut se substituer, est le mouton. L'enkystement dans le parenchyme cérébral implique l'absence de filtration des larves par le foie et le poumon, qui constituent les localisations viscérales de loin les plus fréquentes. Les symptômes sont ceux d'un processus expansif intracrânien d'évolution lente. Des kystes vertébraux ou épiduraux peuvent être responsables d'une compression médullaire. Au stade kystique, l'éosinophilie est souvent normale. L'imagerie montre le kyste sous la forme d'une lésion hypodense limitée, ne prenant pas le contraste. Une évolution spontanée vers la calcification est possible. L'immunoélectrophorèse est significative si elle révèle la présence de l'arc 5 spécifique. L'exérèse totale est le seul espoir de guérison ; elle doit être conduite en tenant compte du risque grave d'essaimage. Un traitement par l'albendazole doit être systématiquement associé pour prévenir les récidives.

Échinococcose alvéolaire

Elle résulte du développement de la forme larvaire du *Taenia echinococcus multilocularis* du renard. Elle peut être observée chez l'homme dans l'est de la France, à la suite de la consommation de fruits sauvages contaminés par des déjections de renard. La forme cérébrale, sévère, se présente en imagerie sous la forme de grappes de kystes multiloculaires.

Cénurose

La cénurose cérébrale est liée au développement de la forme larvaire du *Taenia multiceps* des canidés. Elle se voit surtout en Afrique noire et en Amérique du Sud. Les manifestations neurologiques sont semblables à celles de la cysticercose, mais les calcifications intracrâniennes ne sont pas habituelles.

Bilharzioses (schistosomiase)

Les localisations nerveuses des bilharzioses sont exceptionnelles. La pénétration des œufs dans le système nerveux se fait probablement par voie veineuse par les

anastomoses entre le système porte — les vers adultes y vivent —, le système cave et les plexus vertébraux. Il en résulte une réaction inflammatoire et des obstructions capillaires pouvant être à l'origine de tableaux divers : néoformation intracrânienne, compression médullaire, notamment du cône terminal, encéphalite, myélite transverse relevant parfois d'un mécanisme ischémique.

Schistosoma mansoni (variété intestinale, antillaise) et *Schistosoma haematobium* (variété urinaire, africaine) sont surtout responsables de formes médullaires. *Schistosoma japonicum*, agent de la bilharziose spléno-portale, n'est pratiquement pas observée en France ; elle est surtout responsable de formes cérébrales.

Le diagnostic est posé sur la notion de séjour en pays d'endémie, de bains en eau douce hébergeant les hôtes intermédiaires (mollusques), sur l'existence d'une éosinophilie sanguine, et sur la découverte d'œufs de parasite dans les selles ou dans les urines. Leur mise en évidence nécessite parfois une biopsie rectale ou une cystoscopie. Les réactions sérologiques permettent un diagnostic indirect. Le traitement spécifique, inconstamment efficace, repose sur le praziquantel ou l'oxamniquine, efficaces uniquement sur *Shistosoma mansoni*, associés aux corticoïdes. Les formes tumorales, cérébrales ou médullaires nécessitent un traitement neurochirurgical.

Filarioses

L'homme est l'hôte définitif de plusieurs filaires qui lui sont transmises par des piqûres d'insectes. Selon les filaires, les vers adultes sexués siègent dans les lymphatiques ou le tissu sous-cutané pour *Onchocerca volvulus* et *Loa loa*. Ils produisent les microfilaries responsables des lésions oculaires de l'onchocercose. *Loa loa*, observée en Afrique noire, peut donner lieu à une microfilariémie importante. Une méningo-encéphalopathie d'apparition aiguë ou subaiguë, avec hyperéosinophilie sanguine importante, peut être déclenchée par le traitement lorsque la microfilariémie est intense. Pour éviter cette complication redoutable laissant souvent des séquelles, le traitement antifilarien, représenté actuellement par l'ivermectine, doit être très prudent et associé à des corticoïdes. La localisation d'une filaire adulte dans les espaces épiduraux rachidiens peut être responsable d'une compression médullaire.

Trichinoses

Les trichines absorbées sous forme larvaire dans de la viande de porc insuffisamment cuite se développent dans l'intestin et donnent naissance à des larves qui se disséminent dans l'organisme.

Après une période initiale faite de troubles digestifs, d'œdème des paupières, de douleurs musculaires avec une hyperleucocytose à éosinophiles, tout peut se réduire à la constitution de déterminations musculaires. Celles-ci peuvent être latentes, parfois démontrées radiologiquement (calcifications). Le développement de manifestations encéphaliques est plus rare : coma ou confusion mentale ; signes encéphaliques en foyer. L'évolution est généralement favorable mais il faut mentionner le risque d'épilepsie.

Larva migrans

La migration parfois prolongée dans l'organisme d'une forme larvaire de certains helminthes caractérise les *larva migrans* dont la plus fréquente est la toxocarose.

Toxocara canis vit normalement dans l'intestin du chien. Les œufs dont les jeunes chiots sont la source principale peuvent être ingérés par l'homme, notamment les jeunes enfants. En dehors des cas d'infestation massive, la localisation principale est l'œil sous la forme d'un granulome rétinien.

Les larves d'*Angiostrongylus cantonensis*, nématode du rat observé en Asie et dans le Pacifique, infestent l'homme après ingestion d'escargots, de crevettes... La méningite à éosinophiles est la manifestation neurologique la plus fréquente de l'angiostrongyloïdose, après une période d'incubation qui est en moyenne de 2 semaines.

Gnathostoma spinigerum est un nématode vivant dans l'estomac du chien, du chat et de nombreux animaux sauvages. La gnathostomiasse, endémique en Extrême-Orient, survient chez l'homme après ingestion d'une forme larvaire en consommant la chair plus ou moins crue d'hôtes intermédiaires : poissons, grenouilles, serpents... La migration de la larve peut être responsable de déterminations cutanées ou viscérales, notamment de lésions radiculaires, médullaires ou cérébrales qui peuvent avoir un caractère hémorragique.

Bibliographie

- AK AK, Mendez MD. Herpes Simplex Encephalitis. In : StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Bernard-Valnet R, Koralnik IJ, Du Pasquier R. Advances in treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2021 ; 90(6) : 837–65.
- Berzero G, Basso S, Stoppini L, et al. Adoptive transfer of JC virus-specific T lymphocytes for the treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2021 ; 89(4) : 769–79.
- Birlea M, Nagel MA, Khmeleva N, et al. Varicella-zoster virus trigeminal ganglioneuritis without rash. *Neurology* 2014 ; 82(1) : 90–2.
- Bouferraa Y, Bou Zerdan M, Hamouche R. Neurobrucellosis : Brief Review. *Neurologist* 2021 ; 26(6) : 248–52.
- Compain C, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease : clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2013 ; 92(6) : 324–30.
- Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021 ; 17(1) : 37–51.
- De Andres Crespo M, McKinnon C, Halliday J. What you need to know about brain abscesses. *Br J Hosp Med (Lond)* 2020 ; 81(8) : 1–7.
- Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol* 2014 ; 13(12) : 1202–15.
- Garcia-Monco JC, Benach JL. Lyme Neuroborreliosis : Clinical Outcomes, Controversy, Pathogenesis, and Polymicrobial Infections. *Ann Neurol* 2019 ; 85(1) : 21–31.
- Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, et al. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol* 2019 ; 29(5) : e2058.
- Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Handb Clin Neurol* 2014 ; 121 : 1473–83.

- Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol* 2021 ; 268(9) : 3059–71.
- Kennedy PGE. Update on human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *J Neurol* 2019 ; 266(9) : 2334–7.
- Koyama S, Kondo K, Ueha R, et al. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(16) : 8912.
- Méchaï F, Bouchaud O. Tuberculous meningitis : Challenges in diagnosis and management. *Rev Neurol (Paris)* 2019 ; 175(7-8) : 451–7.
- Mirakhur B, McKenna M. Recurrent herpes simplex type 2 virus (Mollaret) meningitis. *J Am Board Fam Pract* 2004 ; 17(4) : 303–5.
- Moulinier A. Atteintes du système nerveux central et infection par le VIH-1. *Rev Neurol (Paris)* 2006 ; 162(1) : 22–42.
- Nishanth G, Schlüter D. Blood-Brain Barrier in Cerebral Malaria : Pathogenesis and Therapeutic Intervention. *Trends Parasitol* 2019 ; 35(7) : 516–28.
- Pagliano P, Esposito S, Ascione T, Spera AM. Burden of fungal meningitis. *Future Microbiol* 2020 ; 15 : 469–72.
- Pastula DM, Tler K. An overview of monkeypox virus and its neuroinvasive potential. *Ann Neurol* 2022 ; 92(4) : 527–31.
- Pratt J, Lester E, Parker R. Could SARS-CoV-2 cause tauopathy? *Lancet Neurol* 2021 ; 20(7) : 506.
- Prüss H, Katchanov J, Zschenderlein R, et al. A patient with cerebral Whipple disease with gastric involvement but no gastrointestinal symptoms : a consequence of local protective immunity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78(8) : 896–8.
- Rattanawong W, Hemachudha P, Anukoolwittaya P, Pongpitakmetha T. Cerebral gnathosomiasis : A unusual course of recurrent hemorrhagic stroke. *Ann Neurol* 2022 ; 92(1) : 107–9.
- Ropper AH. Neurosyphilis. *N Engl J Med* 2019 ; 381(14) : 1358–63.
- Ross AG, McManus DP, Farrar J, et al. Neuroschistosomiasis. *J Neurol* 2012 ; 259(1) : 22–32.
- Runde TJ, Anjum F, Hafner JW. Bacterial Meningitis. In : *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia : Prevention and Management. *Am Fam Physician* 2017 ; 96(10) : 656–63.
- Schlüter D, Barragan A. Advances and Challenges in Understanding Cerebral Toxoplasmosis. *Front Immunol* 2019 ; 10 : 242.
- Sebastian AP, Basu A, Mitta N, Benjamin D. Transverse myelitis caused by varicella-zoster. *BMJ Case Rep* 2021 ; 14(8) : e238078.
- Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. In : *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Venkatesan A. Emerging infectious encephalitides. *Curr Opin Neurol* 2021 ; 34(3) : 410–6.
- Wall EC, Chan JM, Gil E, Heyderman RS. Acute bacterial meningitis. *Curr Opin Neurol* 2021 ; 34(3) : 386–95.
- Wang H, Rhoads DD, Appleby BS. Human prion diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2019 ; 32(3) : 272–6.

24 Démences neurodégénératives

On étudie sous ce terme les maladies neurodégénératives cérébrales dominées par des troubles cognitifs et/ou comportementaux dont le terme évolutif est une démence retentissant sur les activités de la vie quotidienne. Cette définition ne doit pas occulter le fait que le stade démentiel de ces affections est précédé par une phase parfois très longue au cours de laquelle les troubles restent compatibles avec la conservation de la majeure partie des activités de la vie quotidienne, et par une phase préclinique pendant laquelle les lésions restent asymptomatiques, traduisant l'existence d'une « réserve cérébrale ». Par ailleurs, le processus neurodégénératif peut être longtemps localisé (atrophies cérébrales focales) donnant lieu initialement à des troubles cognitifs spécifiques tels qu'une aphasia progressive.

Ces maladies sont la conséquence de perturbations de la maturation post-translationnelle de protéines aboutissant à la formation de protéines mal repliées (« protéinopathies »). Ces protéines qui s'accumulent sous la forme de petits agrégats non fibrillaires, les oligomères, ou de structure β -plissées formant des fibrilles amyloïdes, peuvent perdre leur fonction normale ou devenir toxiques notamment en ce qui concerne les oligomères. Ces anomalies de la structure tertiaire des protéines peuvent résulter d'une mutation du gène de la protéine ou des modifications post-translationnelles telle qu'une hyperphosphorylation.

Les protéines en cause dans les démences neurodégénératives sont notamment la protéine tau, l' α -synucléine, la TDP-43 (*Transactive Response DNA-Binding Protein*) et la protéine du prion.

Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

- Les lésions. Elles débutent de nombreuses années avant l'apparition des troubles cognitifs. La neuropathologie peut être résumée par la formule ATN : A (amyloïde) + T (tau) + N (neurodégénérescence).
- La pathologie amyloïde. Elle résulte de l'agrégation et de l'accumulation sous une forme filamentaire insoluble de peptides amyloïdes β (peptides A β). La plaque amyloïde, extracellulaire, comprend un noyau central avec en périphérie des prolongements neuronaux en dégénérescence. Une activation de facteurs intervenant dans l'inflammation est notée au sein de la plaque. Les peptides A β , constitués de 38 à 42 acides aminés, proviennent du clivage d'une protéine

transmembranaire, l'APP (*Amyloid Precursor Protein*), codée par un gène situé sur le chromosome 21. Le clivage de l'APP se fait selon deux voies :

- une voie non amyloïdogène : voie de l' α -sécrétase qui clive l'APP au sein du domaine A β , interdisant donc la production de peptides A β ;
 - une voie potentiellement amyloïdogène faisant intervenir de façon séquentielle une β -sécrétase (BACE1) et une γ -sécrétase, aboutissant à la production de peptides A β , principalement A β 40 et A β 42. Un déséquilibre entre la production et la clairance de ces peptides avec augmentation du rapport A β 42/A β 40 conduit à leur agrégation avec formation d'abord d'oligomères puis de plaques amyloïdes. Des dépôts amyloïdes sont souvent présents aussi dans la paroi des vaisseaux de la leptoméninge et du cortex. L'amyline est une hormone cosécétrée avec l'insuline par les cellules β du pancréas. On lui attribue un rôle dans la satiété et la vidange gastrique. L'obésité et la résistance à l'insuline provoquent une hyperamylinémie pouvant être amyloïdogène et toxique pour le pancréas, conduisant à un diabète de type 2. Cette amyline amyloïdogène peut aussi infiltrer les vaisseaux cérébraux.
- La pathologie tau. La protéine tau est une protéine normalement associée aux microtubules neuronaux dont elle assure la stabilité. Dans la maladie d'Alzheimer une protéine tau anormalement phosphorylée s'accumule dans les axones et les dendrites sous la forme d'amas constitués de paires de filaments hélicoïdaux constituant les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). La maladie d'Alzheimer est une tauopathie 3R et 4R, c'est-à-dire que la protéine tau en cause comporte trois ou quatre sites de liaison avec les microtubules. Il existe une corrélation entre l'extension des DNF, la déperdition neuronale et la détérioration cognitive. Des DNF sont aussi constatées dans les noyaux cholinergiques de la base (noyau basal de Meynert) projetant sur ces régions.
 - Relations entre la pathologie amyloïde et la pathologie tau. Les progrès de l'imagerie ont permis de préciser des faits établis antérieurement par la neuropathologie :
 - les dépôts amyloïdes qui sont les premiers à apparaître peuvent être présents de façon importante et étendue chez des sujets cognitivement normaux ;
 - la pathologie tau apparaît secondairement, s'étendant progressivement à partir du cortex entorhinal vers l'hippocampe, l'amygdale, le néocortex temporal, puis vers les cortex associatifs pariétal et frontal, en respectant les aires primaires. Il existe une corrélation entre l'extension de la pathologie tau d'une part et la progression des troubles cognitifs et de l'atrophie cérébrale d'autre part ;
 - ces faits ont conduit à l'hypothèse de la cascade amyloïde dans laquelle les dépôts amyloïdes extracellulaires favorisent l'agrégation intraneuronale de protéine tau hyperphosphorylée, la conjonction de ces deux processus conduisant à la dégénérescence neuronale. Cette hypothèse de la cascade amyloïde se heurte au fait que la pathologie tau survient parfois en l'absence de pathologie amyloïde : PART (*Primary Age-Related Tauopathy*) ou LATE (*Limbic Predominant Age Related TDP-43 Encephalopathy*). Ces cas sont particuliers par leur survenue plus tardive, la prédominance des lésions sur le lobe temporal médian et un déficit mnésique au premier plan. Ils rappellent ce qui avait été décrit sous le nom de presbiophrénie (Wernicke 1903).

- Composante vasculaire. Une atteinte des petits vaisseaux intracérébraux est suggérée par l'existence fréquente en IRM (imagerie par résonance magnétique) d'anomalies de la substance blanche périventriculaire. Ce fait est à rapprocher de l'angiopathie amyloïde souvent associée à la maladie d'Alzheimer, mais les autres facteurs favorisant la survenue d'une atteinte des petits vaisseaux intracérébraux doivent être pris en compte (hypertension artérielle, diabète, surcharge pondérale, tabac...).

Diagnostic

- Il est généralement évoqué devant un déficit cognitif prédominant sur la mémoire, peu ou pas amélioré par l'indiciage, tel qu'il peut être objectivé notamment par le test des cinq mots de B. Dubois (tableau 24.1). Devant un déficit mnésique de ce type, le risque de survenue d'une maladie d'Alzheimer a été évalué à 8,3 % par an versus 1,7 % par an chez les sujets normaux.
- Le MMSE (*Mini-Mental State Examination*) est un test global, largement utilisé pour détecter une détérioration intellectuelle. Un score inférieur à 27/30 est considéré comme anormal. Un score inférieur ou égal à 23/30 est obtenu dans la démence. Cependant, ce test doit être interprété en fonction du niveau d'éducation et du contexte clinique dans la mesure où il peut être perturbé chez un sujet ayant un trouble limité à une fonction instrumentale, tel qu'une aphasie ou un syndrome amnésique. Par ailleurs, ce test manque de sensibilité, en particulier pour l'évaluation des fonctions exécutives frontales qui nécessite des tests mettant en évidence des troubles de la flexibilité, des capacités d'abstraction, de prévision, de programmation, de la mémoire de travail (syndrome dysexécutif).
- L'examen neuropsychologique peut mettre en évidence des troubles plus spécifiques de nature aphasique, apraxique ou agnosique. Ces troubles sont parfois au premier plan, au moins au début, témoignant d'une certaine focalisation initiale des lésions.
- L'IRM cérébrale apporte une aide au diagnostic lorsqu'elle montre une atrophie hippocampique.

Tableau 24.1. L'épreuve des cinq mots de B. Dubois.

1. « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure : musée, limonade, sauterelle, passoire, camion. »
2. Encodage sémantique : « Pouvez-vous tout en regardant la liste me dire quel est le nom de l'ustensile de cuisine, du moyen de transport, de la boisson, du bâtiment, de l'insecte ? »
3. Contrôle de l'enregistrement par rappel libre immédiat (RLI) et, seulement pour les mots non rappelés, rappel indicé (rappel indicé immédiat : RII).
4. Score rappel immédiat : RLI + RII : 0 à 5.
5. Après une tâche cognitive intercurrente (empan des chiffres dans l'ordre), étude de la mémorisation par rappel différé : RDL puis RDI, selon la même procédure.
Score rappel différé : RDL + RDI : 0 à 5.
Le score total est normalement égal à 10.

Source : Dubois B, Touchon J, Portet F, et al. « Les 5 mots », épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Press Med.* 2002;31.

• D'autres investigations peuvent être indiquées qui permettent d'envisager le diagnostic avec une forte probabilité au stade de trouble cognitif léger, voire à la phase préclinique. On peut distinguer :

- les examens qui objectivent l'accumulation dans le cerveau du peptide A β : dosage dans le LCR (liquide céphalorachidien) du peptide A β -42 qui est diminué ; TEP (tomographie par émission de positrons) avec ligands des fibrilles amyloïdes visualisant les dépôts amyloïdes, mais cet examen peut être positif en relation avec une angiopathie amyloïde en l'absence des lésions de la maladie d'Alzheimer. La TEP-tau est plus spécifique et mieux corrélée avec le déficit cognitif ;
- les examens qui reflètent la dégénérescence neuronale : dosage dans le LCR des protéines tau totale (reflet de la dégénérescence axonale) et tau phosphorylée (reflet de la formation des trousseaux neurofibrillaires) qui sont élevées, études métaboliques montrant la diminution de la consommation du glucose dans les régions pariéto-occipitales, le précuneus et le cingulum postérieur, correspondant au *default mode network* (réseau par défaut).

Formes atypiques

Elles représentent environ 10 % des cas. Dans ces cas, les troubles mnésiques ne sont pas au premier plan. Plusieurs phénotypes peuvent être observés :

- atrophie corticale postérieure (syndrome de Benson) qui se manifeste par des difficultés visuelles en particulier dans la lecture contrastant avec un examen ophtalmologique normal. L'examen met en évidence des éléments du syndrome de Balint et du syndrome de Gerstmann. En fait, si dans l'atrophie corticale postérieure, les lésions sont le plus souvent celles de la maladie d'Alzheimer, ce phénotype peut aussi avoir pour support les lésions observées habituellement dans la dégénération frontotemporale, la dégénérescence corticobasale, la démence à corps de Lewy, voire une maladie à prions ;
- aphasie primaire progressive de type logopénique caractérisée par le manque du mot et des erreurs dans la répétition des phrases ;
- forme frontale, rare, dominée par des modifications du comportement et une atteinte des fonctions exécutives ;
- démence mixte qui associe aux lésions de la maladie d'Alzheimer des lésions de nature vasculaire : infarctus cérébraux, lacunes, leucoaraïose extensive en relation avec des maladies des petits vaisseaux. Dans ces démences mixtes, le syndrome dysexécutif frontal est souvent au premier plan.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer, et plus généralement de démence neurodégénérative, ne peut être retenu qu'après avoir éliminé les autres causes de démence.

L'âge du début, l'allure évolutive, les antécédents personnels et familiaux, les données de l'examen général et de l'examen neurologique sont des éléments importants. Un bilan biologique usuel, complété par le dosage de la calcémie, de

la vitamine B12, des folates et de la TSH doit être pratiqué. Sans être systématiques, certains examens doivent être demandés au moindre doute : EEG (électroencéphalogramme), sérologie VIH, sérologie de la syphilis, bilan immunologique, examen du LCR. L'IRM a un rôle central dans la démarche diagnostique, permettant d'éliminer des causes rares, telles qu'un processus expansif ou une hydrocéphalie. Par ailleurs, dans les maladies neurodégénératives cérébrales, le processus lésionnel intéresse essentiellement la substance grise, notamment corticale, et les lésions de la substance blanche qui restent modérées diffèrent de celles observées dans les leucodystrophies.

Les sujets âgés présentent des modifications de leurs capacités cognitives qu'il est important de connaître pour ne pas leur attribuer a priori une signification pathologique. Ces modifications portent sur la vitesse d'acquisition de nouvelles compétences, sur la vitesse de résolution des problèmes, sur les capacités conceptuelles et attentionnelles. Dans le domaine de la mémoire, les modifications portent sur la mémoire de travail et sur la mémoire épisodique ; la mémoire sémantique et la mémoire procédurale résistent mieux. Parallèlement au ralentissement cognitif, on observe souvent un ralentissement dans le domaine de la motricité portant notamment sur la marche et l'équilibre. Le vieillissement des capacités cognitives est très inégal selon les individus. Un entraînement cognitif et physique permet d'en limiter les conséquences.

Évolution

Elle est progressive, l'aggravation se faisant plus ou moins rapidement avec en moyenne une dégradation du MMSE de trois à quatre points chaque année, mais avec des formes d'aggravation rapide supérieure à six points par an. Les troubles de la mémoire restent au premier plan, prédominant initialement sur la mémoire épisodique, puis s'étendant progressivement à la mémoire sémantique. Il s'y ajoute des éléments aphaso-apraxy-agnosiques. On assiste à une réduction des activités quotidiennes, à l'apparition d'erreurs dans la reconnaissance des proches et des lieux. Des troubles psychiatriques peuvent compliquer la situation : idées délirantes de persécution, délire des sosies (syndrome de Capgras), hallucinations, troubles du comportement. Tôt ou tard survient une perte d'autonomie conduisant souvent à une institutionnalisation. Des crises d'épilepsie, des myoclonies peuvent être observées tardivement. Le terme évolutif est un état grabataire avec une perte totale de communication. Ce schéma évolutif correspond à l'extension progressive des lésions. Toutefois, certains sujets âgés ont à l'autopsie une charge élevée en plaques amyloïdes alors que des troubles cognitifs n'avaient pas été notés de leur vivant. La notion de réserve cognitive liée notamment au niveau éducatif ou au multilinguisme est évoquée pour rendre compte de ces faits.

Étiologie

- **Formes familiales.** Les formes familiales, dont le début est précoce, avant 60 ans, ne représentent qu'une minorité de cas (environ 5 %). Leur transmission

est autosomique dominante. Trois gènes différents peuvent être en cause. Une mutation du gène codant le précurseur de la protéine β -amyloïde (APP) sur le chromosome 21 est responsable de seulement 2 à 3 % des formes familiales de maladie d'Alzheimer. La surexpression de ce gène dans la trisomie 21 rend compte de la quasi-constance de lésions de type Alzheimer chez ces sujets dès l'âge de 35 ou 40 ans. Un gène, sur le chromosome 14 (gène de la préséniline 1 : *PS1*), est responsable de 70 à 80 % des cas familiaux ; un gène sur le chromosome 1 (gène de la préséniline 2 : *PS2*) est en cause dans plus de 20 % des cas. *PS1* et *PS2* sont liés à l'activité catalytique de la γ -sécrétase et leur mutation conduit à un excès d'oligomères $A\beta$ toxique.

• **Formes sporadiques.** Les formes sporadiques constituent la grande majorité des cas. Les principaux facteurs de risque sont l'âge et l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (APOE).

La prévalence de la maladie est de 5 % après 65 ans et de 20 % après 80 ans ; le vieillissement de la population rend compte de la prévalence croissante de la maladie.

L'allèle E4 de l'apolipoprotéine E (APOE) est un facteur de risque important bien identifié. Il existe trois allèles de l'APOE : E2, E3, E4. Les sujets porteurs de l'allèle E2 ont un risque réduit de développer une maladie d'Alzheimer, surtout en cas d'homozygotie E2. Le risque est majoré chez les sujets porteurs d'un allèle E3 ou surtout E4 : il peut être multiplié par 12 dans le cas d'homozygotie E4. Il existe une interaction directe entre l'APOE et le peptide β -amyloïde ; en revanche, il ne semble pas y avoir d'interaction directe avec la protéine tau. C'est l'action synergique de l'APOE4 et de la pathologie amyloïde qui favoriserait le développement et l'extension de la pathologie tau.

Un autre facteur de risque est représenté par certains haplotypes du gène *SORL1* codant le récepteur de la sortiline. De nombreuses autres variantes génétiques augmentant faiblement le risque ont été identifiées. Inversement, une variante rare (APP A673T) du gène codant pour le précurseur de la protéine amyloïde pourrait avoir un effet protecteur.

Divers facteurs environnementaux ont un rôle favorisant (sédentarité, syndrome métabolique, facteurs de risque vasculaire, traumatismes crâniens, pesticides) ou protecteur (exercice physique, activités socioculturelles, stimulations cognitives).

Traitement

- La prise en charge non pharmacologique de ces patients est importante, visant à maintenir leur insertion dans l'environnement familial et social. L'activité physique et la stimulation cognitive semblent ralentir l'évolution.
- Des inhibiteurs de la cholinestérase centrale (donépézil, rivastigmine, galantamine) ont à court terme une efficacité modeste sur les troubles cognitifs et les troubles du comportement. À long terme, il est possible qu'ils favorisent l'accumulation de protéine tau phosphorylée. Ces médicaments ne bénéficient plus d'un remboursement par la sécurité sociale.

- La correction des facteurs de risque vasculaire est nécessaire dans la mesure où l'expression de la maladie d'Alzheimer est favorisée par une pathologie vasculaire associée et notamment par une maladie des petits vaisseaux se traduisant sur l'IRM en T2 par l'accumulation d'hypersignaux dans la substance blanche (« démence mixte »).
- Divers traitements sont basés sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, visant à réduire la charge cérébrale en peptide β -amyloïde ou en protéine tau phosphorylée :
 - inhibition de la γ -sécrétase qui est une enzyme de clivage de l'APP conduisant à la production de peptide $A\beta$;
 - potentiation de l' α -sécrétase ;
 - utilisation d'anticorps spécifiques dirigés contre le peptide β -amyloïde ou la protéine tau phosphorylée ;
 - manipulations portant sur l'APOE.

Démence à corps de Lewy

C'est la cause de démence la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Elle appartient avec la maladie de Parkinson au groupe des synucléinopathies. Elle est définie par la présence de corps de Lewy dans le tronc cérébral, les noyaux de la base, le cortex limbique et le néocortex. Une copathologie tau est souvent présente, contribuant à l'atteinte cognitive et posant la question du rôle inducteur d'un type de pathologie sur l'autre.

Quelques éléments permettent d'orienter le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer : détérioration cognitive initialement de type frontal, fluctuations importantes dans les troubles cognitifs avec des épisodes confusionnels, hallucinations notamment visuelles, troubles du comportement en sommeil paradoxal, présence de signes parkinsoniens moteurs et non moteurs.

Le risque de développer une démence est plus élevé chez les parkinsoniens que dans la population générale. Le diagnostic de démence avec corps de Lewy est retenu lorsque les troubles cognitifs apparaissent avant ou en même temps qu'un syndrome parkinsonien. Le diagnostic de démence associée à une maladie de Parkinson correspond aux cas où le syndrome démentiel se constitue après plusieurs années d'évolution du syndrome parkinsonien.

En fait, les constatations neuropathologiques sont à peu de chose près les mêmes dans la démence de la maladie de Parkinson et dans la démence à corps de Lewy. Dans les deux cas, le DAT scan qui étudie le déficit présynaptique en transporteur de la dopamine au niveau du striatum est déficitaire alors qu'il est normal dans la maladie d'Alzheimer.

Les inhibiteurs de la cholinestérase centrale semblent avoir une certaine efficacité sur les troubles cognitifs et les hallucinations visuelles. Lorsqu'il existe un syndrome parkinsonien, sa sensibilité à la L-dopa est modérée. Les neuroleptiques classiques et les anticholinergiques doivent être évités.

Dégénérescence frontotemporale (DFT)

L'ancêtre de la DFT est la maladie de Pick qui est une atrophie cérébrale circonscrite progressive intéressant le lobe préfrontal et la partie antérieure du lobe temporal. Dans la DFT, à la différence de la maladie d'Alzheimer dans laquelle les lésions débutent au niveau de l'hippocampe, les troubles de la mémoire épisodiques sont absents ou tardifs et les manifestations initiales sont habituellement des troubles du comportement (variante comportementale) ou des troubles du langage (aphasies primaires progressives).

Variante comportementale

Des troubles du comportement évoquant une affection psychiatrique sont au premier plan. Il s'agit de modifications de la personnalité, de l'affectivité (perte de l'empathie), du comportement social, des habitudes alimentaires avec hyperoralité, de préoccupations obsessionnelles, de comportements stéréotypés. La présentation peut être désinhibée, pseudo-maniaque, ou inhibée, pseudo-dépressive, dominée par l'apathie. La forme désinhibée peut être inaugurée par des actes médico-légaux.

Les troubles cognitifs sont longtemps au second plan. Le MMSE est initialement peu modifié. En ce qui concerne la mémoire, le rappel immédiat est satisfaisant, le rappel différé libre est déficient, mais les performances sont très améliorées par l'indigage et en reconnaissance.

Un syndrome frontal dysexécutif est mis en évidence par la batterie rapide d'efficacité frontale explorant les similitudes, l'évocation lexicale, les séquences motrices, les consignes conflictuelles, le test *go/no go*, les comportements de préhension, d'imitation, d'utilisation.

L'IRM cérébrale montre une atrophie prédominant dans les régions frontales et paralimbiques droite et/ou gauche. L'évolution se fait progressivement vers un état d'apathie profonde confinant au mutisme akinétique. À la phase initiale, il peut exister un problème de diagnostic différentiel avec des modifications du comportement liées à un état dépressif ou chez des patients ayant des traits de personnalité pouvant évoquer un syndrome frontal.

Variante aphasie primaire progressive

Ces formes sont définies par une altération progressive du langage en l'absence de démence pendant au moins 2 ans. Il en existe trois variétés :

- la variété non fluente/agrammatique est caractérisée par un trouble prédominant sur l'expression : parole laborieuse (« apraxie de la parole »), agrammatisme, compréhension relativement conservée. Sa formule est proche de celle de l'aphasie de Broca. On peut en rapprocher l'anarthrie primaire progressive avec apraxie buccofaciale ;
- la variété fluente (démence sémantique) est caractérisée par un déficit progressif de la dénomination, orale ou écrite, quel que soit le mode de présentation des

items. Il s'y ajoute un trouble de la compréhension de la signification des items, portant non seulement sur les mots mais aussi sur les objets. Ce trouble de la mémoire sémantique contraste avec la conservation de la mémoire épisodique. Le langage, peu informatif, reste fluent, phonologiquement et syntaxiquement correct. La résolution des problèmes non verbaux, les capacités perceptives et visuospatiales sont conservées. La plupart de ces cas sont TDP-43 positifs ;

- la variété logopénique est caractérisée par une difficulté à trouver les mots dans le langage spontané et en dénomination et un déficit dans la répétition de phrases. L'émission de la parole est lente sans difficultés arthriques et sans agrammatisme mais avec des erreurs phonologiques.

L'imagerie permet d'établir des corrélations entre la formule clinique et la topographie prédominante de l'atrophie : fronto-insulaire gauche dans l'aphasie primaire progressive non fluente ; périsylvienne postérieure ou pariétale gauche dans la forme logopénique ; temporale prédominant sur la région inféro-latérale du lobe temporal gauche dans la démence sémantique.

La dégénérescence frontotemporale est la cause la plus habituelle de ces aphasies primaires progressives, mais ce syndrome peut aussi être observé dans la maladie d'Alzheimer, notamment sous la forme logopénique.

On peut rapprocher de ces aphasies progressives d'autres syndromes neuropsychologiques progressifs en relation avec des atrophies circonscrites : apraxie progressive, agnosie progressive.

Association à la sclérose latérale amyotrophique

La DFT peut être associée à une atteinte du neurone moteur central et/ou périphérique. Les critères diagnostiques d'une sclérose latérale amyotrophique sont présents dans 15 % des cas de dégénérescence frontotemporale, auxquels s'ajoutent 30 % de cas ayant des signes plus discrets d'une atteinte du motoneurone. Des troubles moteurs liés à une participation des noyaux de la base peuvent aussi être présents sous la forme d'un syndrome parkinsonien ou d'une dystonie.

Lésions de la dégénérescence frontotemporale

Les lésions corticales associent perte neuronale, gliose et spongieuse. Les techniques immuno-histochimiques montrent la présence d'inclusions protéiques qui permettent de reconnaître trois types principaux :

- TDP-43 (*Transactive Response DNA-Binding Protein 43*) ~ 50 % des cas ;
- MAPT (*Microtubule Associated Protein Tau*) ~ 45 % des cas ;
- FUS (*RNA-Binding Protein Fused in Sarcoma*) ~ 5 % des cas.

Parfois, en particulier dans les aphasies progressives de type logopénique, les lésions sont celles de la maladie d'Alzheimer.

Génétique

La DFT peut survenir de façon sporadique ou familiale. Une histoire familiale est trouvée dans 25 à 40 % des cas. La transmission, lorsqu'elle peut être précisée, est autosomique dominante. Trois gènes principaux sont en cause :

- le gène *MAPT* codant la protéine tau a été le premier gène identifié ;
- le gène *PGRN* (progranuline) : le marqueur de ces formes est la présence d'inclusions positives pour l'ubiquitine et la protéine TDP-43 ;
- le gène *C9orf72* (*Chromosome 9-Open Reading Frame 72*) : l'expansion de la répétition de l'hexanucléotide GGGGCC dans la région non codante de ce gène est en cause dans 8 à 25 % des formes familiales de démence frontotemporale et dans 65 % des formes familiales de l'association SLA (sclérose latérale amyotrophique)/démence frontotemporale.

Encéphalopathies à prions — Maladie de Creutzfeldt-Jakob

La protéine du prion (PrP) est un constituant normal (PrPc — « c » de cellulaire) de la membrane cellulaire, codé par le gène *PRNP* situé sur le chromosome 20. L'agent responsable des encéphalopathies spongiformes est une isoforme anormale, PrPsc (« sc » de scrapie), protéase-résistante, dont la configuration spatiale est différente de celle de la PrPc.

Les encéphalopathies à prions sont transmissibles de l'homme à l'animal, de l'animal à l'animal et de l'animal à l'homme, comme l'a montré l'apparition de la variante due à l'agent de l'encéphalopathie spongiforme bovine. La transmission de l'homme à l'homme, suggérée par le kuru qui touchait une peuplade de Nouvelle-Guinée, en relation avec le cannibalisme rituel, a trouvé sa confirmation dans les formes iatrogènes.

Le prion anormal introduit dans l'organisme peut modifier la conformation de la PrPc synthétisée par l'hôte, aboutissant secondairement à l'accumulation de l'isoforme anormale. Il faut noter que la survenue de l'encéphalopathie, le délai d'incubation et le phénotype peuvent être influencés par le génotype du codon 129 du gène *PRNP* qui est le siège d'un polymorphisme (Met/Met, Met/Val ou Val/Val).

Les lésions, dépourvues de caractère inflammatoire, intéressent le cortex, les noyaux gris centraux, le cervelet. Elles associent une dégénérescence spongiforme du neuropile, une perte neuronale, une gliose astrocytaire et parfois des dépôts amyloïdes. En immuno-histochimie, il est possible de mettre en évidence la PrPsc sous forme de plaques ou d'un marquage diffus. Il existe en fait une variété d'isoformes anormales qu'il est possible d'identifier et de mettre en relation avec les différents profils cliniques et neuropathologiques.

Maladie de Creutzfeldt-Jakob

C'est la plus fréquente des encéphalopathies à prions humaines, avec une incidence d'un à deux cas par an par million d'habitants. Elle peut survenir comme une maladie sporadique, comme une maladie génétique, ou comme une maladie « infectieuse » d'origine iatrogène ou liée à la consommation de viande provenant d'animaux atteints d'encéphalopathie spongiforme.

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (85 à 90 % des cas). Elle débute le plus souvent entre 60 et 70 ans et l'évolution est fatale en 6 mois. Le tableau clinique

associe de façon variable une démence, des myoclonies, des troubles visuels (syndrome de Balint, cécité corticale dans le type Heidenhain), un syndrome cérébelleux ou extrapyramidal, parfois une atteinte des cornes antérieures de la moelle. L'EEG est évocateur lorsqu'il montre des complexes périodiques, habituellement bi- ou triphasiques, d'une fréquence d'un cycle par seconde environ. Ces complexes sont présents dans environ 60 % des cas. En IRM, les séquences Flair montrent des lésions hyperintenses dans le cortex et les noyaux de la base, notamment le striatum. Les lésions sont particulièrement bien objectivées par les séquences de diffusion, avec une réduction du coefficient apparent de diffusion. La présence dans le LCR de la protéine 14.3.3 est un marqueur non constant et non spécifique de la maladie ; la NSE (neuronal specific enolase) est un autre indicateur de destruction neuronale massive. La mise en évidence de la protéine anormale du prion à partir d'un brossage nasal est plus sensible et plus spécifique. Dans ces formes sporadiques comme dans les formes iatrogènes, l'homozygotie du codon 129 (Val/Val ou Met/Met) du gène du prion est plus fréquente que dans la population générale.

- Nouvelle variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. L'agent pathogène est celui de l'encéphalopathie spongiforme bovine. Cette variante a été décrite notamment au Royaume-Uni. Elle est particulière par l'âge jeune du début, l'évolution plus lente, la précession des signes cérébelleux sur la démence, la présence en IRM d'hypersignaux particulièrement intenses et symétriques dans les pulvinars, et la présence de l'isoforme anormale de la PrP dans les tissus périphériques (biopsie de l'amygdale). Tous ces cas sont homozygotes pour la méthionine au codon 129 et aucun n'a une mutation du gène *PRNP*. Cette forme a pratiquement disparu.

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob iatrogène. Elle débute chez des sujets plus jeunes et a une évolution plus longue. Des troubles psychiques et cérébelleux précèdent la démence. Les causes sont diverses : greffe de dure-mère humaine, greffe de cornée, chirurgie stéréotaxique, hormone de croissance préparée à partir d'hypophyses humaines... L'incubation est plus longue lorsqu'il existe une hétérozygotie Met/Val au codon 129.

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique (10 à 15 % des cas). La maladie de Creutzfeldt-Jakob est alors la conséquence d'une mutation ponctuelle pouvant porter sur les codons 182, 200 (la plus fréquente), 210, 232, 178 du gène *PRNP*. Dans le cas de la mutation 178, le phénotype résultant de la mutation dépend du génotype du codon 129 de l'allèle muté. Si ce codon code Val, le phénotype est celui de la maladie de Creutzfeldt-Jakob ; s'il code Met, le phénotype est celui de l'insomnie familiale fatale.

Insomnie familiale fatale

Elle, d'évolution rapidement mortelle, autosomique dominante, liée à une mutation du codon 178 du gène du prion, est toujours associée à un génotype méthionine du codon 129 de l'allèle muté. Le début est marqué par des modifications de la personnalité (indifférence, apathie) évoluant vers une tendance à la

somnolence et à la confusion, avec des comportements automatiques et souvent des myoclonies provoquées. Des signes dysautonomiques sont la règle. Le fait caractéristique, mis en évidence par la polysomnographie de 24 heures, est la disparition progressive du sommeil profond à ondes lentes, alors que le sommeil paradoxal (REM *sleep*) peut être conservé. Les lésions prédominent sur les noyaux ventral antérieur et médio-dorsal du thalamus.

Syndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

C'est une affection familiale, autosomique dominante. La sémiologie est le plus souvent dominée par un syndrome cérébelleux associé de façon variable à une démence, à des signes extrapyramidaux, à une atteinte de la corne antérieure. L'évolution se fait sur plusieurs années. Les lésions sont particulières par la présence de plaques amyloïdes multicentriques marquées par les anticorps anti-PrP. Des mutations diverses du gène *PRNP* ont été trouvées, dont les plus fréquentes sont P102L et G131V.

Kuru

C'est une encéphalopathie à prions appartenant à l'histoire. Observé dans la population fore de Papouasie-Nouvelle-Guinée, il était dû à un cannibalisme rituel. Il a disparu avec l'interdiction de cette pratique. Sa transmissibilité au chimpanzé avait été démontrée.

Bibliographie

- Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol* 2022 ; 13 : 1003056.
- Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia : Review. *JAMA* 2019 ; 322(16) : 1589-99.
- Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, et al. Advances and controversies in frontotemporal dementia : diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(3) : 258-72.
- Cordts I, Wachinger A, Scialo C, et al. TDP-43 proteinopathy specific biomarker development. *Cells* 2023 ; 12(4) : 597.
- Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease : Promises and challenges. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179(3) : 161-72.
- Dev SI, Dickerson BC, Touroutoglou A. Neuroimaging in Frontotemporal Lobar Degeneration : Research and Clinical Utility. *Adv Exp Med Biol* 2021 ; 1281 : 93-112.
- Frisoni BG, Altomare D, Thal DR, et al. The probalistic model of Alzheimer disease : the amyloid hypothesis revisited. *Nat Rev Neurosci* 2022 ; 23(1) : 53-66.
- Goel A, Sugumaran R, Narayan SK. Zonisamide in Parkinson's disease : a current update. *Neurol Sci* 2021 ; 42(10) : 4123-9.
- Gupta R, Sahu M, Srivastava D, et al. Post-translational modifications : Regulations of neurodegenerative proteinopathies. *Ageing Res Rev* 2021 ; 68 : 101336.
- Hickman RA, Flowers XE, Wisniewski T. Primary Age-Related Tauopathy (PART) : Addressing the Spectrum of Neuronal Tauopathic Changes in the Aging Brain. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2020 ; 20(9) : 39.

- Hur JY. γ -Secretase in Alzheimer's disease. *Exp Mol Med* 2022 ; 54(4) : 433–46.
- Jongsiriyanong S, Limpawattana P. Mild Cognitive Impairment in Clinical Practice : A Review Article. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2018 ; 33(8) : 500–7.
- Klyucherev TO, Olszewski P, Shalimova AA, et al. Advances in the development of new biomarkers for Alzheimer's disease. *Transl Neurodegener* 2022 ; 11(1) : 25.
- Koychev I, Hofer M, Friedman N. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Staging with Amyloid and Tau Scintigraphic Imaging Biomarkers. *J Nucl Med* 2020 ; 61(10) : 1413–8.
- Ly H, Verma N, Wu F, et al. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol* 2017 ; 82(2) : 208–22.
- Magno MA, Canu E, Agosta F, Filippi M. Measuring social cognition in frontotemporal lobar degeneration : a clinical approach. *J Neurol* 2022 ; 269(4) : 2227–44.
- Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, Amat-Villegas I, et al. Amylin as a potential link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2019 ; 86(4) : 539–51.
- Méndez-Guerrero A, Laespada-Garcia MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following SARS-CoV-2 infection. *Neurology* 2020 ; 95(15) : e2109–18.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001 ; 49(4) : 425–32.
- Nelson PT, Schneider JA, Jicha GA, et al. When Alzheimer's is LATE. *Ann Neurol* 2023 ; 94(2) : 211–22.
- Noor A, Zafar S, Zerr I. Neurodegenerative Proteinopathies in the Proteoform Spectrum-Tools and Challenges. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22(3) : 1085.
- Ossenkoppele R, van der Kant N, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease : towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(8) : 726–34.
- Polsinelli AJ, Apostolova LG. Atypical Alzheimer Disease Variants. *Continuum (Minneapolis)* 2022 ; 28(3) : 676–701.
- Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, et al. Distinct subtypes of behavioral variant fronto-temporal dementia based on patterns of network degeneration. *JAMA Neurol* 2016 ; 73(9) : 1078–88.
- Serrano-Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease : advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(1) : 68–80.
- Taylor JP, McKeith IG, Burn DJ, et al. New evidence on the management of Lewy body dementia. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(2) : 157–69.
- Tomé SO, Tsaka G, Ronisz A, et al. TDP-43 pathology is associated with increased tau burdens and seeding. *Mol Neurodegener* 2023 ; 18(1) : 71.
- Vallabh SM, Minikel EV, Schreiber SL, Lander ES. Towards a treatment for genetic prion disease : trials and biomarkers. *Lancet Neurol* 2020 ; 19(4) : 361–8.
- Wang J, Wang B, Zhou T. The Advance on Frontotemporal Dementia (FTD)'s Neuropathology and Molecular Genetics. *Mediators Inflamm* 2022 ; 2022 : 5003902.
- Zattoni M, Legname G. Tackling prion diseases : a review of the patent landscape. *Expert Opin Ther Pat* 2021 ; 31(12) : 1097–115.
- Zerr I. Laboratory Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med* 2022 ; 386(14) : 1345–50.

25 Traumatismes craniocérébraux

Les populations les plus exposées sont les très jeunes enfants et les personnes très âgées chez lesquelles ils sont souvent la conséquence de chutes ; chez les adultes jeunes, il s'agit surtout d'accidents de la circulation.

La gravité d'un traumatisme crânien dépend de l'intensité de son retentissement sur le cerveau. À ce titre, il faut distinguer :

- les traumatismes crâniens légers, examinés aux urgences sans être hospitalisés, qui sont de beaucoup les plus fréquents ;
- les traumatismes crâniens sévères et modérés nécessitant une hospitalisation dont l'incidence annuelle est de l'ordre de 200 à 300 pour 100 000. Les traumatismes crâniens sévères sont la première cause de mortalité entre 15 et 24 ans, surtout chez les hommes.

Les conséquences cérébrales des traumatismes crâniens comportent de nombreux aspects allant de la commotion cérébrale légère à la mort cérébrale.

Commotion cérébrale

Résultant de l'ébranlement en masse du cerveau, elle détermine une perturbation de la conscience qui peut aller d'une brève confusion passagère à un coma profond durable. Une classification de la gravité de la commotion cérébrale en fonction de la durée du trouble de la conscience est indiquée dans le [tableau 25.1](#).

Les commotions cérébrales légères (brain concussion des auteurs anglo-saxons) traduisent des perturbations réversibles de la fonction des canaux ioniques. Une classification proposée dans le cadre de la médecine du sport est la suivante : grade I : pas de perte de connaissance, état confusionnel durant moins de 15 minutes ; grade II : pas de perte de connaissance, confusion durant plus de 15 minutes ; grade III : toute perte de connaissance. Les troubles régressent en règle en quelques jours ou quelques semaines mais dans environ 15 % des cas les symptômes persistent au-delà de 1 an, réalisant le syndrome postcommotionnel.

Tableau 25.1. Évaluation de la gravité de la commotion cérébrale.

Commotion	Perte de conscience (durée)	Amnésie post-traumatique (durée)	Échelle du coma de Glasgow (voir chapitre 8)
Sévère	> 24 h	> 7 j	3-8
Modérée	30 min à 24 h	1 à 7 j	9-12
Légère	0 à 30 min	< 24 h	13-15

Il est important de noter qu'une commotion cérébrale même légère peut être compliquée secondairement par la constitution d'une collection hémorragique.

Les commotions cérébrales sévères sont la conséquence de lésions axonales diffuses résultant d'un mécanisme de cisaillement. Elles sont responsables d'un coma prolongé parfois irréversible.

Contusions cérébrales

Elles peuvent ajouter leurs effets à la commotion cérébrale. Ce sont des foyers de dilacération et de nécrose hémorragique auxquelles se surajoute de l'œdème (figure 25.1). Elles peuvent siéger en regard du point d'impact du traumatisme ou du côté opposé par un mécanisme de contrecoup. Elles se traduisent sur le scanner X par des zones d'hyperdensité correspondant à des hémorragies, séparées par des zones d'hypodensité représentant l'œdème. Après plusieurs jours, l'aspect devient celui d'aires d'hypodensité homogène. Leur gravité peut tenir à leur étendue, à leur multiplicité ou à leur localisation dans le tronc cérébral. Une hémorragie sous-arachnoïdienne est souvent associée, parfois une hémorragie intraventriculaire exposant au développement d'une hydrocéphalie.

Les foyers de contusion cérébrale sont responsables de signes de localisation neurologiques qui peuvent n'être apparents que secondairement, lorsque les troubles de la conscience résultant de la commotion cérébrale se dissipent. La régression des déficits neurologiques est souvent remarquable, bien supérieure à ce que l'on observe dans les accidents vasculaires cérébraux.

Hématomes intracrâniens

Ils peuvent se constituer précocement, décelés sur le scanner initial ou, secondairement, évoqués sur une aggravation des troubles de la conscience, des troubles neurologiques, ou décelés grâce à la surveillance radiologique.



Figure 25.1. Contusion bifrontale.

Source : Courtesy of Dr. Rancesco Gaillard, Melbourne.

Hématome extradural

Il s'agit d'un épanchement sanguin se constituant entre l'os et la dure-mère (figure 25.2). L'hémorragie résulte habituellement d'une déchirure d'une branche de l'artère méningée moyenne, mais elle est parfois d'origine veineuse, à partir des veines du diploé ou de la lésion d'un sinus veineux. Les hématomes extraduraux précoces sont les plus graves en raison de leur évolution rapide. La localisation la plus habituelle est la fosse cérébrale moyenne, mais ils peuvent aussi siéger dans la région frontale ou dans la fosse postérieure.

Hématome sous-dural (figure 25.3)

La collection hémorragique siège entre la dure-mère et l'arachnoïde, provenant de la déchirure des petites veines qui traversent l'espace sous-dural. Cette hémorragie d'origine veineuse se fait sous une pression relativement faible, ce qui explique que la tolérance puisse être longue (hématomes sous-duraux tardifs). La bilatéralité n'est pas exceptionnelle, car l'hématome sous-dural peut survenir aussi bien en regard du point d'impact du traumatisme qu'à distance par un mécanisme de contrecoup. Surtout, le traumatisme causal peut avoir été discret et ne pas avoir entraîné de perte de connaissance initiale, en particulier chez certains sujets : sujets âgés, alcooliques, soumis à un traitement anticoagulant. Parfois même, la notion d'un traumatisme crânien peut être difficile à établir.

- *Hématome sous-dural aigu, précoce.* Il se révèle dans les jours succédant au traumatisme qui, dans cette variété, a souvent été important, entraînant des lésions associées de contusion cérébrale.
- *Hématome sous-dural chronique, tardif.* Sa symptomatologie ne se précise que des semaines ou même des mois après le traumatisme causal qui peut avoir été oublié. Il est probable que la décompensation tardive de ce type d'hématome sous-dural correspond à une collection hémorragique initialement peu importante et qui ensuite augmente progressivement de volume, soit par reprise de l'hémorragie à partir de capillaires néoformés, soit parce que la pression osmotique

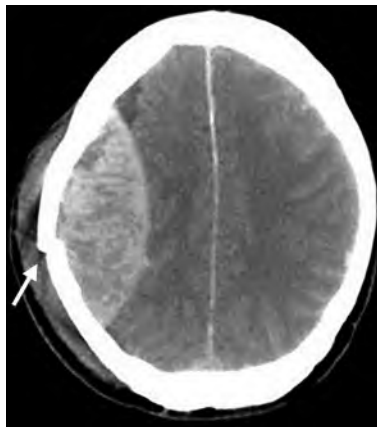


Figure 25.2. Hématome extradural.

Source : WikipediaCommons/Hellerhoff.



Figure 25.3. Hématome sous-dural.

Source : Imagerie médicale : Radiologie et médecine nucléaire, 2e édition, 9782294772245, Collège des Enseignants de Radiologie de France, Elsevier Masson SAS, 2019.

augmente au sein de la collection sous-durale du fait de la dégradation des protéines qu'elle contient. Habituellement, le tableau clinique est dominé par la céphalée et des modifications psychiques, les signes de localisation neurologique étant tardifs. — L'indication du traitement chirurgical d'un hématome sous-dural dépend de l'importance de l'effet de masse et de l'existence ou non de signes de souffrance cérébrale.

Hématome intracérébral

Les hématomes intracérébraux, le plus souvent frontaux ou temporaux, sont constitués par la confluence des hémorragies liées à la contusion. La détérioration de l'état neurologique ou l'existence d'une hypertension intracrânienne non contrôlable par le traitement médical peuvent imposer leur évacuation. Une hémorragie intracérébrale à l'occasion d'un traumatisme crânien apparemment peu grave peut survenir chez certains patients soumis à un traitement antithrombotique ou ayant une mutation du gène *COL4*.

Examen initial

Il permet d'apprécier la gravité de la situation et de décider les mesures thérapeutiques urgentes éventuellement nécessaires. Il comprend :

- l'évaluation des constantes vitales : respiration et circulation. Le maintien de la perméabilité des voies aériennes et la correction d'une hypotension artérielle sont des gestes essentiels pour éviter qu'une hypoxémie ne vienne aggraver les lésions cérébrales initiales ;
- la recherche de lésions associées qui doit être systématique dans la mesure où il s'agit souvent de patients polytraumatisés : examen du rachis cervical, des

membres, de l'abdomen, du thorax (pneumothorax, hémithorax, volet costal). L'existence ou la survenue secondaire d'un état de choc doit faire suspecter une hémorragie interne ;

- l'évaluation de l'état de conscience en utilisant l'échelle de Glasgow. Certains blessés, alors qu'ils n'ont pas ou plus de troubles manifestes de la vigilance, présentent un niveau de conscience anormal se traduisant par un état confusionnel et oublient au fur et à mesure les événements auxquels ils participent : souvent méconnu, ce trouble se manifestera ultérieurement par une période d'amnésie post-traumatique parfois prolongée. L'examen neurologique est limité lorsqu'il existe des troubles de la conscience. On peut cependant observer le caractère symétrique ou non de la motilité tant spontanée que provoquée par les stimulations douloureuses, la posture du blessé, qui peut être celle d'une rigidité de décérébration plus ou moins typique ; l'existence d'une paralysie faciale, centrale ou périphérique, peut être reconnue grâce à la grimace provoquée par la manœuvre de Pierre Marie et Foix. L'examen des yeux doit rechercher une asymétrie pupillaire, une mydriase uni- ou bilatérale, le réflexe photomoteur direct et consensuel. La lésion d'un nerf optique peut être reconnue précocement, en l'absence de coopération du blessé, lorsque d'un côté l'abolition du réflexe photomoteur direct contraste avec la conservation du réflexe consensuel. Même s'il existe des troubles importants de la vigilance, l'observation des mouvements spontanés et réflexes des yeux peut permettre de déceler une paralysie oculomotrice ;
- la radiographie du crâne est inutile, mais le scanner X doit être systématique lors de tout traumatisme crânien grave. La répétition de l'examen est indiquée lors de l'apparition de signes de détérioration clinique ou en l'absence d'amélioration clinique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'a pas fait la preuve de son intérêt à la phase aiguë du traumatisme crânien. L'examen radiologique du rachis s'impose pour tout traumatisme crânien grave ;
- dans l'immédiat, le problème thérapeutique est dominé par une lésion associée (hémorragie interne, lésion abdominale ou thoracique) ou par l'existence d'une collection hémorragique intracrânienne. Une fracture de la voûte avec enfoncement justifie généralement une intervention qui peut habituellement être différée de quelques jours. Les lésions du scalp doivent être explorées, nettoyées et suturées dès que l'état du blessé le permet, mais s'il existe une plaie craniocérébrale, généralement par arme à feu, l'intervention doit être pratiquée en milieu neurochirurgical. En dehors de ces cas particuliers, il n'y a pas d'indication opératoire immédiate.

Facteurs d'aggravation secondaire

La surveillance, si nécessaire dans une unité de soins intensifs doit permettre de les déceler et de les traiter.

- Une diminution de la pression de perfusion cérébrale est le principal facteur d'aggravation secondaire. Elle peut être due à une chute de la pression artérielle systémique et/ou à l'augmentation de la pression intracrânienne liée au développement d'un œdème cérébral précipitant l'évolution vers un engagement cérébral. La mise en place de capteurs permet de mesurer et de suivre la pression intracrânienne, la pression de perfusion cérébrale et la saturation en oxygène de

la veine jugulaire interne, conduisant parfois à poser l'indication d'une craniectomie décompressive.

- *Des crises d'épilepsie* partielles ou généralisées peuvent survenir précocement, dans les heures ou les premiers jours suivant un traumatisme crânien. Elles succèdent parfois à un traumatisme crânien léger, notamment chez l'enfant, mais on les observe le plus souvent à la suite des traumatismes graves. Il est important de les contrôler rapidement car elles contribuent à aggraver la situation en majorant les besoins métaboliques du cerveau.
- Des épisodes décrits par Penfield sous le nom de crises mésencéphaliques et rapportés actuellement sous la dénomination « hyperactivité sympathique paroxysmique » associent tachycardie, polypnée, élévation thermique et souvent anomalies posturales. Ces épisodes sont déclenchés par des stimulations même non douloureuses. Ils sont attribués à une perte du contrôle inhibiteur sur les centres activateurs sympathiques.
- *Des complications infectieuses* sont à craindre tout particulièrement dans les plaies pénétrantes et dans certaines variétés de fracture : fracture d'un sinus frontal ouverte dans les cavités nasales, fracture du rocher ouverte dans l'oreille moyenne et communiquant avec le rhinopharynx par la trompe d'Eustache, parfois avec l'oreille externe par une déchirure du tympan. L'existence d'un trait de fracture intéressant un sinus, d'une *rhinorrhée*, d'une *otorrhée* ou encore d'une *aérocèle* nécessite la mise en œuvre d'un traitement antibiotique préventif. Si la fistule persiste, ou en cas d'aérocèle, une intervention peut être nécessaire vers la deuxième ou la troisième semaine.
- *Des complications vasculaires* peuvent être observées : infarctus cérébral résultant de la thrombose ou de la dissection d'une artère cérébrale, notamment de l'artère carotide, parfois constitution d'une fistule artério-veineuse : fistule carotidocaverneuse, fistule durale.

Séquelles neurologiques des traumatismes crâniens

Dans les cas les plus sévères, la sortie du coma se fait au prix d'un état végétatif persistant ou dans un état de mort cérébrale. Le plus souvent l'état de conscience s'améliore suffisamment pour qu'un bilan précis des séquelles neurologiques puisse être fait comportant l'évaluation d'un déficit moteur, de troubles de la coordination, de troubles de l'équilibre, d'une altération du champ visuel, de troubles du langage et de troubles cognitifs. Les constatations faites lors de ce bilan initial doivent être tempérées par la possibilité de récupérations à long terme.

Certains *nerfs crâniens* sont particulièrement vulnérables et peuvent être lésés d'une manière parfois définitive. Une *anosmie* devra être recherchée dès que l'état de conscience le permet. Constaté seulement plus tard, au moment où se posent les problèmes d'indemnisation, ce signe, purement subjectif, peut être d'interprétation difficile. Une paralysie oculomotrice, lorsqu'elle persiste après plusieurs mois, peut nécessiter une intervention correctrice en raison de la diplopie ou du préjudice esthétique. Une paralysie faciale périphérique survient habituellement en association avec une fracture du rocher ; son évolution est souvent régressive,

surtout lorsqu'il s'agit d'une paralysie faciale apparue secondairement. Une surdité de perception, un syndrome vestibulaire peuvent être la conséquence d'une atteinte du VIII ou, plus souvent, de l'oreille interne.

Le retentissement hypothalamique du traumatisme peut avoir pour conséquence la persistance d'un diabète insipide ou d'une hypersomnie.

Séquelles cognitives

Au décours immédiat d'une commotion cérébrale, il existe une période d'amnésie antérograde pendant laquelle l'acquisition et la rétention d'informations nouvelles sont défaillantes, ce qui donne lieu à une amnésie lacunaire. Cette période, qui n'est pas toujours reconnue, doit être détectée et sa durée doit être mesurée, car elle est une indication sur le degré du retentissement cérébral du traumatisme. Par ailleurs, il existe une amnésie rétrograde portant sur l'accident, mais parfois aussi sur des faits survenus longtemps auparavant. L'étendue de l'amnésie rétrograde tend ensuite à diminuer.

Les déficits cognitifs observés après un traumatisme crânien portent le plus souvent sur l'attention, la vitesse de traitement des informations, la mémoire de travail et la mémoire proactive. La formule réalisée est souvent celle d'un syndrome dysexécutif frontal. Ces déficits résultent principalement de lésions axonales sous-corticales résultant de la commotion cérébrale. Toutefois, il faut penser à la possibilité d'une hydrocéphalie communicante post-traumatique qui peut être traitée efficacement par une dérivation ventriculaire.

Une contusion bilatérale des pôles temporaux peut laisser persister un syndrome amnésique korsakovien, tandis qu'une contusion bilatérale des pôles frontaux entraîne des modifications du comportement qui peuvent être à type de désinhibition pseudo-maniaque ou d'inhibition avec apathie pseudo-dépressive.

Les examens neuropathologiques, ainsi que les imageries utilisant des marqueurs des dépôts amyloïdes effectués chez des sujets ayant eu un traumatisme crânien de modéré à sévère, montrent que des dépôts amyloïdes peuvent apparaître dès les jours suivant le traumatisme. Ces constatations suggèrent que ces traumatismes peuvent être un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

Épilepsie post-traumatique

L'épilepsie post-traumatique doit être distinguée des crises précoces, survenant à la phase aiguë du traumatisme crânien. Elle débute dans la majorité des cas au cours des deux années qui suivent le traumatisme, après un temps de latence qui n'est que rarement inférieur à 3 mois. Passé le délai de 2 ans, le risque de voir survenir une épilepsie post-traumatique, tout en restant présent, devient beaucoup plus faible. D'un autre côté, le risque d'épilepsie est faible (1 %) dans les traumatismes crâniens non compliqués ayant entraîné un trouble de la conscience de moins de 1 heure ; il devient élevé si l'on considère les sujets ayant présenté des crises d'épilepsie précoces ou chez lesquels la sévérité du traumatisme s'est marquée par un trouble de la conscience prolongé, une fracture avec enfoncement

ou un hématome intracrânien. Pour ce groupe de traumatismes crâniens comportant un risque important d'épilepsie tardive, certains auteurs conseillent l'instauration systématique d'un traitement antiépileptique poursuivi au moins un an. L'efficacité d'un tel traitement prophylactique n'a cependant pas été démontrée.

Syndrome postcommotionnel

Ce syndrome peut être observé après des traumatismes crâniens de toute gravité, y compris après des traumatismes crâniens légers. Les symptômes constitutifs de ce syndrome sont indiqués dans le [tableau 25.2](#). Il s'agit d'un syndrome non spécifique pouvant être observé au décours de nombreux épisodes pathologiques.

Tableau 25.2. Symptômes du syndrome postcommotionnel.

symptômes « physiques »	symptômes cognitifs	symptômes émotionnels
Céphalées Vertiges Fatigue Troubles visuels Intolérance au bruit/à la lumière Troubles du sommeil	Troubles de la mémoire Troubles de l'attention, de la concentration déficit des fonctions exécutives	Irritabilité Anxiété, attaques de panique État de stress post-traumatique État dépressif

Source : D'après AA Sayegh, et al.

- Les *céphalées post-traumatiques* sont très fréquentes au décours immédiat du traumatisme, mais elles tendent ensuite à s'espacer et finissent généralement par disparaître. Cependant, il existe un risque de passage à la chronicité sous la forme d'accès migraineux ou, plus souvent, d'une *céphalée de tension*.
- Les *vertiges* réalisent parfois le tableau du vertige positionnel paroxystique bénin, mais plus souvent il s'agit de sensations vertigineuses avec impression de « tête vide », de déséquilibre, parfois de perte de connaissance imminente, souvent déclenchées par les changements de position, les mouvements brusques de la tête. Un examen vestibulaire peut montrer des anomalies de l'excitabilité vestibulaire.
- Les *plaintes cognitives durables* après un traumatisme crânien léger concernent le plus souvent la mémoire, l'attention et la concentration.
- L'*anxiété*, les *attaques de panique*, l'*état de stress post-traumatique* (défini par le fait que le patient revit de façon répétitive son traumatisme et craint qu'il ne se reproduise) ne sont pas corrélés à la gravité du traumatisme. Ces troubles peuvent s'intégrer dans un état dépressif qu'il faut reconnaître et traiter.
- Des facteurs existentiels jouent parfois un rôle important dans la pérennisation d'un syndrome postcommotionnel après un traumatisme crânien léger. Parmi ces facteurs, il faut noter des difficultés de réinsertion liées à un environnement socioprofessionnel défavorable et les tensions en rapport avec l'évaluation médico-légale du traumatisme.

Ces faits rendent compte du caractère souvent décevant du traitement du syndrome postcommotionnel. Pour tenter de prévenir l'évolution vers la chronicité,

il faut établir dès les premiers jours des relations compréhensives et sécurisantes, en informant les patients du caractère bénin et transitoire des sensations vertigineuses et des céphalées qu'ils peuvent ressentir. La reprise de l'activité physique et intellectuelle doit être progressive, mais l'objectif est de permettre à ces sujets de reprendre le plus rapidement possible leur activité professionnelle, parfois d'abord à mi-temps.

Encéphalopathie traumatique chronique

Décrite initialement chez les boxeurs (*punch drunk syndrome*, démence pugilistique), cette encéphalopathie est une maladie neurodégénérative qui peut être en fait observée chez tous les sujets pratiquant des sports « de contact », les exposant de façon répétée à des commotions cérébrales.

Les troubles, qui surviennent souvent après une période de latence, ont une évolution progressive. Ils comportent des modifications de l'humeur et du comportement, des déficits cognitifs, des troubles de la parole et de la marche (« parkinsonisme »). L'IRM montre une atrophie cérébrale. Les lésions post-mortem observées chez ces sujets prédominent sur les lobes frontaux et temporaux où l'on trouve de nombreuses dégénérescences neurofibrillaires (tauopathie) dans la profondeur des sillons. Une réaction inflammatoire gliale persistante semble jouer un rôle dans l'encéphalopathie post-traumatique.

En l'absence de cette encéphalopathie caractérisée, des études systématiques ont montré qu'il existe chez les sujets pratiquant un sport de contact un risque de troubles cognitifs habituellement légers associés à des lésions de la substance blanche objectivées par l'IRM en diffusion de tension.

Bibliographie

- Asken BM, Sullan MJ, Dekosky ST, et al. Research gaps and controversies in chronic traumatic encephalopathy : a review. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(10) : 1255–62.
- Coughlin JM, Wang Y, Minn I, et al. Imaging of glial cell activation and white matter Integrity in brains of active and recently retired National Football League players. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(1) : 67–74.
- Diaz-Arrastias R, Perl D. Cognitive dysfunction and contact sports. *JAMA Neurol* 2013 ; 70(3) : 301–2.
- Gatson J, Diaz-Arrastia R. Tau as a biomarker of concussion. *JAMA Neurol* 2014 ; 71(6) : 677–8.
- Georges A, Das JM. Traumatic Brain Injury. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Howlett JR, Nelson LD, Stein MB. Mental Health Consequences of Traumatic Brain Injury. *Biol Psychiatry* 2022 ; 91(5) : 413–20.
- Huw W, Potter S, Ryland H, et al. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome : a neuropsychological perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81(10) : 1116–22.
- Inserra CJ, DeVrieza BW. Chronic Traumatic Encephalopathy. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *J Neurol* 2019 ; 266(11) : 2878–89.

- Levin HS, Diaz-Arrastia RR. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2015 ; 14(5) : 506–17.
- Meehan W, Mannix R, Zafonte R, Pascual-Leone A. Chronic traumatic encephalopathy and athletes. *Neurology* 2015 ; 85(17) : 1504–11.
- Meyfroidt G, Baguley IJ, Menon DK, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity : the storm after acute brain injury. *Lancet Neurol* 2017 ; 16(9) : 721–9.
- Reams N, Eckner JT, Almeida AA, et al. A Clinical Approach to the Diagnosis of Traumatic Encephalopathy Syndrome : A Review. *JAMA Neurol* 2016 ; 73(6) : 743–9.
- Van der Naalt J, Timmerman ME, de Koning ME, et al. Early predictors of outcome after mild traumatic brain injury (UPFRONT) : an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2017 ; 16(7) : 532–40.
- Wiles MD. Management of traumatic brain injury : a narrative review of current evidence. *Anaesthesia* 2022 ; 77(Suppl 1) : 102–12.
- Wilson L, Stewart W, Dams-O'Connor K, et al. The chronic and evolving neurological consequences of traumatic brain injury. *Lancet Neurol* 2017 ; 16(10) : 813–25.
- Yuh EL, Jain S, Sun X, et al. Pathological Computed Tomography Features Associated With Adverse Outcomes After Mild Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(9) : 1137–48.

26 Maladies neurologiques dues à une erreur innée du métabolisme

Les erreurs innées du métabolisme peuvent concerner tous les tissus de l'organisme. Seules seront envisagées dans ce chapitre celles concernant de façon élective le système nerveux, et notamment le cerveau qui constitue une cible privilégiée. Les pédiatres, notamment les neuropédiatres, sont en première ligne dans le dépistage et le traitement de ces anomalies qui sont présentes dès la naissance. Toutefois, le neurologue d'adultes peut être confronté à ces maladies du fait de l'amélioration de la prise en charge de ces enfants et parce que les conséquences de l'anomalie génétique peuvent être différées.

Physiopathologie

Le mécanisme physiopathologique permet de distinguer :

- les troubles liés à l'accumulation de métabolites toxiques en amont d'un blocage enzymatique. Cette catégorie comprend les aminoacidopathies, les aciduries organiques, les anomalies du cycle de l'urée et du métabolisme des purines ;
- les troubles portant sur la synthèse ou la dégradation des molécules de structure complexe. Cette catégorie comprend les maladies lysosomales et peroxysomales ;
- les anomalies du métabolisme énergétique : maladies de la chaîne respiratoire mitochondriale, glycogénoses, déficit en pyruvate déshydrogénase. Ces maladies comportent souvent des troubles systémiques associés aux manifestations cérébrales.

Modes de révélation

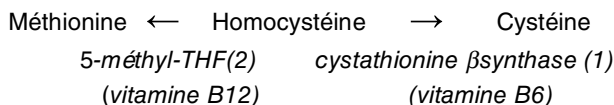
La formule des manifestations neurologiques révélatrices dépend dans une large mesure de l'âge du début qui est lui-même conditionné par la voie métabolique concernée et par le degré du déficit enzymatique.

- *Chez l'enfant*, et notamment dans la période néonatale, la présentation peut se faire sur un mode aigu, mettant en jeu le pronostic vital dans un tableau d'encéphalopathie sévère comportant des crises d'épilepsie, des troubles du tonus, des difficultés nutritionnelles et respiratoires. C'est dans l'urgence qu'il convient de définir les stratégies diagnostiques permettant de reconnaître précocement le trouble métabolique en cause de façon à mettre en jeu des mesures spécifiques pouvant permettre d'éviter la constitution de lésions irréversibles et de préserver l'avenir.

- Chez l'enfant plus âgé, l'adolescent et l'adulte, voire le sujet âgé, les troubles neurologiques s'installent plus progressivement, pouvant évoquer une affection neurodégénérative. Les troubles moteurs, notamment les troubles de la marche et/ou de la coordination des mouvements, sont souvent au premier plan. Il peut s'y associer des mouvements anormaux, une neuropathie périphérique, des troubles sensoriels portant sur la vue ou l'audition. Des épisodes encéphalopathiques survenant à l'occasion de circonstances déclenchantes diverses sont parfois observés. Des présentations psychiatriques sont possibles, marquées par des modifications du comportement, parfois des troubles psychotiques qui peuvent faire errer le diagnostic si des signes neurologiques discrets ne sont pas pris en compte.

Aminoacidopathies

- La *phénylcétonurie* résulte d'un trouble de la conversion de la phénylalanine en tyrosine en relation avec un déficit en *phénylalanine hydroxylase*. L'apparition d'acide phénylpyruvique dans l'urine peut être retardée. Le dépistage de masse repose sur la mise en évidence de l'hyperphénylalaninémie, notamment par le test de Guthrie. Un régime sans phénylalanine doit être institué précocement pour prévenir un déficit intellectuel.
- L'*homocystinurie* résulte d'un déficit homozygote en *cystathionine β , synthase* entraînant une élévation des taux plasmatiques de l'homocystéine et de la méthionine. Le phénotype présente des ressemblances avec le syndrome de Marfan (anomalies squelettiques, subluxation du cristallin). Des manifestations neurologiques variées peuvent être observées : retard mental, épilepsie, dystonie, troubles psychiatriques. Un taux élevé d'homocystéine favorise la survenue d'accidents ischémiques cérébraux d'origine artérielle ou veineuse. Un dosage plasmatique de l'homocystéine doit être effectué devant un infarctus cérébral du sujet jeune. Le traitement vise à réduire le taux plasmatique de l'homocystéine par l'administration de vitamine B6, de folates et de vitamine B12 (figure 26.1).
- La *maladie de Hartnup* est due à une anomalie du transport des acides aminés neutres dont l'absorption intestinale est diminuée et l'élimination urinaire augmentée. Le tableau est évocateur lorsqu'il associe des signes cutanés évoquant la



Déficit (1) : homocystéine élevée, méthionine normale ; déficit (2) : homocystéine élevée, méthioninémie basse.

Figure 26.1. Élévation de l'homocystéine.

Déficit (1) : homocystéine élevée, méthionine normale ; déficit (2) : homocystéine élevée, méthioninémie basse.

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

pellagre, expliqués par un déficit de la formation de la nicotinamide à partir du tryptophane, et des signes neurologiques : ataxie cérébelleuse, spasticité. L'évolution peut être marquée par des épisodes encéphalopathiques avec confusion, crises convulsives, troubles psychotiques. Le traitement comprend un régime enrichi en protéine, en tryptophane, en nicotinamide, et la prévention solaire.

Acidémies/aciduries organiques

Elles résultent de blocs situés sur le métabolisme des acides aminés ramifiés (leucine, isoleucine, valine). Elles se révèlent habituellement dans la période néonatale par une encéphalopathie sévère en relation avec une acidémie organique pouvant générer une odeur particulière. Les plus fréquentes sont :

- *la maladie du sirop d'érable*, ou leucinose (odeur de sucre brûlé) ;
- *l'acidémie isovalérique* : déficit en isovaléryl-CoA déshydrogénase (odeur de sudation des pieds) ;
- *l'acidémie propionique* : déficit en propionyl-CoA-carboxylase ;
- *l'acidémie méthylmalonique* : déficit en méthylmalonyl-CoA mutase ;
- *l'acidémie glutarique de type I* : déficit de l'enzyme mitochondriale *glutaryl-CoA déshydrogénase*. Elle peut se compliquer d'un dysfonctionnement en relation avec nécrose striatale bilatérale.

Anomalies du cycle de l'urée

Ce cycle assure la transformation en urée des produits provenant de la déamination ou de la transamination des acides aminés. Il est à peu près exclusivement hépatique, impliquant six réactions enzymatiques s'effectuant successivement dans la mitochondrie puis le cytosol. Une *hyperammoniémie* est le trouble biologique commun aux divers déficits enzymatiques intéressant cette voie de détoxication. Un dosage de l'ammoniémie doit être pratiqué devant une encéphalopathie inexplicable.

Le déficit le plus souvent observé porte sur l'*ornithine transcarbamylase*, enzyme mitochondriale dont le gène est situé sur le chromosome X. Les formes sévères débutant dans l'enfance sont observées chez les garçons hémizygotés, mais l'affection peut se révéler seulement chez l'adulte. Les femmes, hétérozygotés, conductrices, peuvent développer des symptômes, habituellement à l'âge adulte. Le diagnostic est posé lors d'un épisode d'encéphalopathie aiguë traduisant la décompensation du trouble métabolique à l'occasion d'une surcharge protéique, d'un épisode infectieux ou d'un traitement par le valproate de sodium. Des troubles d'allure psychotique peuvent être au premier plan. Une alcalose respiratoire est habituelle lors de ces épisodes aigus. Le dosage de l'ammoniémie est essentiel pour le diagnostic. En l'absence de traitement, l'évolution est souvent fatale. Le traitement d'urgence peut nécessiter une hémodialyse. Le traitement d'entretien repose sur un régime hypoprotidique. Une transplantation hépatique est parfois nécessaire.

Anomalies du métabolisme des purines

La maladie de Lesch-Nyhan est due à un déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase. Liée à l'X, elle atteint uniquement les garçons. L'anomalie biochimique la plus apparente est l'hyperuricémie responsable de manifestations rénales et articulaires. Le syndrome neurologique associe une arriération intellectuelle, de la dystonie et une tendance à l'automutilation par morsures des lèvres, des joues, des doigts : il s'agit d'un comportement compulsif survenant en l'absence de déficit sensitif.

Anomalies du métabolisme des neuromédiateurs

- Le déficit en *tyrosine hydroxylase* est responsable de la dystonie dopa-sensible.
- Le déficit en GABA (acide gamma-aminobutyrique) *transaminase* qui assure la dégradation du GABA est un trouble extrêmement rare, caractérisé par une encéphalopathie épileptique néonatale ou infantile sévère.
- Le déficit en *monoamine oxydase A*, qui a pour effet d'augmenter la concentration des monoamines, est un trouble très rare se manifestant par une déficience intellectuelle légère, une agressivité et parfois un comportement violent.
- Le déficit en *acide L-aminé aromatique décarboxylase*, impliqué notamment dans la synthèse de la dopamine et de la sérotonine, entraîne un retard sévère du développement.
- Le déficit en *dopamine bêta-hydroxylase* a pour principale manifestation une hypotension orthostatique. La maladie est présente dès la naissance, mais le diagnostic peut être tardif. Le taux sanguin de la noradrénaline est indétectable, celui de la dopamine est très élevé.

Déficit héréditaire en cuivre : la maladie de Menkes

La maladie de Menkes résulte d'un trouble portant sur le transport du cuivre, avec en particulier un déficit de l'absorption intestinale. La transmission est récessive, liée au chromosome X. Le gène responsable code une ATPase (*ATP7A*). Le début est précoce, chez des garçons âgés de quelques mois, marqué par des crises d'épilepsie et une arriération psychomotrice. L'aspect des cheveux est évocateur : pâles, fragiles, spiralés (*kinky hair disease*). Les taux dans le sérum du cuivre et de la céruloplasmine sont bas.

Déficits héréditaires en lipoprotéines

- *Maladie de Bassen-Kornzweig (a-bétalipoprotéïnémie)*. Autosomale récessive. Le syndrome neurologique, proche de celui de la maladie de Friedreich, est associé à une rétinite pigmentaire et à un aspect anormal des hématies (acanthocytes). Il existe une malabsorption des graisses avec absence dans le plasma des lipoprotéines de faible densité. La malabsorption vitaminique associée, notamment en vitamine E, pourrait jouer un rôle dans la constitution du syndrome neurologique.

- *Maladie de Tangier (a-alpha-lipoprotéinémie)*. Autosomale récessive. Il existe une infiltration viscérale, notamment des amygdales, par des esters du cholestérol. Sur le plan neurologique, il s'agit d'une neuropathie périphérique progressive ou récidivante. L'anomalie biochimique est un taux faible des lipoprotéines de densité élevée et du cholestérol plasmatique. La maladie résulte de mutations du gène *ABCA1* (*ATP-Binding Cassette*) qui entraînent une diminution sévère de la concentration plasmatique de HDL-cholestérol.
- *Xanthomatose cérébro-tendineuse*. Cette affection autosomique récessive résulte d'un déficit en stérol 27-hydroxylase avec pour conséquence un trouble de la synthèse des acides biliaires et une accumulation de cholestanol. Une cholestase néonatale et une cataracte précèdent l'apparition plus tardive des xanthomes tendineux et des troubles neurologiques qui peuvent comporter une détérioration intellectuelle, un syndrome pyramidal, une ataxie cérébelleuse. L'imagerie montre des lésions pouvant intéresser de façon symétrique la substance blanche sus- et sous-tentoriale, les noyaux dentelés du cervelet, les cordons postéro-latéraux de la moelle. Le diagnostic, qu'il est important de reconnaître tôt en raison des possibilités thérapeutiques, repose sur la mise en évidence d'un taux plasmatique de cholestanol élevé. Le traitement par supplémentation orale d'acide chénodésoxycholique permet d'arrêter la progression de la maladie et même d'observer une amélioration neurologique significative.

Anomalies du métabolisme énergétique

Glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies autosomiques récessives dues à des déficits enzymatiques conduisant à une surcharge en glycogène en particulier dans les muscles et le cœur. Leur expression clinique résulte d'un déficit énergétique. Elles sont étudiées avec les myopathies (voir [chapitre 27](#)).

Déficit en pyruvate déshydrogénase

La pyruvate déshydrogénase (PDH) est un complexe enzymatique mitochondrial catalysant la décarboxylation oxydative du glucose. La transmission du déficit, liée à l'X, entraîne habituellement une encéphalopathie précoce en relation avec une acidose lactique sévère. Chez la femme hétérozygote, le déficit peut aussi s'exprimer par des phénomènes dystoniques/dyskinétiques ou par une ataxie spinocérébelleuse.

Mitochondriopathies

Les maladies mitochondriales résultent d'un déficit de la phosphorylation oxydative assurée par la chaîne respiratoire qui est essentielle pour la production aérobie d'ATP. La chaîne respiratoire comprend quatre complexes enzymatiques (I à IV) et deux petits transporteurs d'électrons : le coenzyme Q et le cytochrome c.

- *Hétérogénéité génétique*. Une centaine de gènes participent à la constitution de la chaîne respiratoire. La majorité des sous-unités de ces chaînes est codée par

l'ADN nucléaire (ADNn), mais 13 sous-unités sont codées par l'ADN mitochondrial (ADNmt). La mutation responsable d'une maladie mitochondriale peut donc porter sur l'ADNmt ou l'ADNn. Par ailleurs, la maintenance de l'ADNmt est aussi sous la dépendance de gènes nucléaires. Les maladies mitochondriales peuvent donc avoir une hérédité mendélienne classique ou une transmission purement maternelle puisque l'ADNmt est hérité seulement de la mère. Par ailleurs, dans une même cellule, toutes les mitochondries peuvent être identiques (homoplasmie), ou peuvent coexister des mitochondries normales et des mitochondries mutées (hétéroplasmie), la proportion de mitochondries saines et de mitochondries mutées variant d'un tissu à l'autre.

- **Hétérogénéité phénotypique.** L'expression neurologique peut comporter des troubles moteurs (dystonie, parkinsonisme, paralysies oculomotrices), des épisodes aigus (crises épileptiques, épisodes pseudo-vasculaires, migraines avec aura), des troubles sensoriels (surdité de perception), des atteintes périphériques (myopathies, neuropathies). Le diagnostic peut être orienté par d'autres anomalies phénotypiques : petite taille, surdité, diabète, cardiomyopathies, troubles digestifs. L'élévation du taux des lactates dans le sang et le LCR (liquide céphalo-rachidien), et l'existence d'un pic lactate à la spectroscopie IRM (imagerie par résonance magnétique) au niveau des lésions cérébrales sont des marqueurs des mitochondriopathies. De nouveaux biomarqueurs plus sensibles et plus spécifiques ont été identifiés : les concentrations sériques de FGF21 (*Fibroblast Growth Factor 21*) et de GDF15 (*Growth Differentiation Factor 15*) qui sont élevées chez les patients atteints de mitochondriopathie primitive.

- Un dysfonctionnement mitochondrial peut être un chaînon physiopathologique dans des pathologies diverses, notamment neurodégénératives, et dans le vieillissement. Il peut aussi être secondaire à une agression virale ou toxique. Les mitochondriopathies primaires sont la conséquence de mutations dans les gènes codant les protéines mitochondriales. Plus de 350 gènes d'origine mitochondriale ou nucléaire peuvent être à l'origine de ces mitochondriopathies. Plusieurs syndromes sont bien individualisés.

Syndrome MELAS

Le syndrome MELAS (*Mitochondrial Myopathy, Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes*) est génétiquement hétérogène : au moins 14 mutations distinctes de l'ADN mitochondrial ont été identifiées. La plus fréquente (80 % des cas) est la mutation 3243A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu).

Des mutations de gènes nucléaires à l'origine de délétions multiples de l'ADNmt peuvent aussi être en cause dans des syndromes MELAS dont la transmission peut être autosomique dominante ou récessive.

L'affection débute habituellement chez l'enfant ; mais le diagnostic est souvent fait plus tardivement à l'occasion d'épisodes cérébraux aigus d'allure vasculaire. Ces épisodes aigus sont généralement précédés par d'autres manifestations : céphalées et vomissements récidivants, déficit musculaire, crises d'épilepsie focales ou généralisées, détérioration intellectuelle, surdité de perception.

L'atteinte musculaire peut être responsable d'un déficit myopathique. Elle est souvent infraclinique, objectivée par la biopsie musculaire qui montre la présence de fibres déchiquetées, *ragged red fibers*, avec mise en évidence en microscopie électronique d'agrégats sous-sarcolemmiques de mitochondries anormales.

Les épisodes « *stroke-like* » constituent l'élément le plus caractéristique de la maladie. Le début des épisodes est souvent marqué par une céphalée ayant des caractères migraineux : pulsatile, accompagnée de nausées, de vomissements, parfois de phénomènes visuels. L'évolution est celle d'une « migraine compliquée », marquée par la constitution d'un déficit neurologique témoignant habituellement d'une souffrance cérébrale à prédominance postérieure, se traduisant souvent par une hémianopsie, voire une cécité corticale. Des crises d'épilepsie sont fréquentes, pouvant être inaugurales ou survenir au cours de l'évolution de l'épisode.

L'IRM, effectuée lors de ces épisodes, objective des images anormales, en règle générale unilatérales, atteignant de façon préférentielle les régions temporo-pariéto-occipitales. Les séquences de diffusion sont en faveur d'un œdème vasogénique. Les anomalies ne sont pas systématisées dans un territoire artériel. Elles ne sont jamais limitées à la substance blanche : une atteinte du cortex est constante, associée à celle de la substance blanche. Des calcifications des noyaux de la base sont fréquentes. Malgré une présentation qui peut être sévère, l'évolution se fait habituellement vers la résolution des troubles après que les crises d'épilepsie, qui réalisent parfois un état de mal, ont été contrôlées.

L'hypothèse physiopathologique généralement admise est qu'il s'agit d'une crise métabolique liée à la défaillance de la chaîne de transport des électrons.

Syndrome de Leigh

Le syndrome de Leigh, ou encéphalomyélopathie subaiguë nécosante, débute typiquement chez le nourrisson ou l'enfant par une régression psychomotrice, des troubles respiratoires, une ataxie, de la dystonie, des troubles oculomoteurs. Le début chez l'adulte est exceptionnel. Les lésions, bien mises en évidence par l'IRM, intéressent le putamen, le noyau caudé, le thalamus et le mésencéphale dorsal. Elles peuvent intéresser aussi la partie inférieure du tronc cérébral et les cordons postérieurs de la moelle. À l'examen microscopique, elles associent spongieuse, démyélinisation, gliose et prolifération capillaire. Il existe une hétérogénéité génétique ; la transmission peut être autosomique récessive ou maternelle (MILS : *Maternal Inherited Leigh Syndrome*). Les mutations les plus fréquentes sont 8993T>G ou 8993T>C du gène *MTATP6* codant pour l'une des sous-unités de l'ATP synthétase. Un syndrome anatomo-clinique proche du syndrome de Leigh, décrit sous le nom de *maladie des ganglions de la base sensible à la biotine*, est dû à des mutations dans le gène *SLC19A3* qui code pour un transporteur de la thiamine. En l'absence de traitement, ces enfants développent une nécrose bilatérale de la tête des noyaux caudés et des putamens. Les lésions peuvent aussi intéresser les thalamus et le mésencéphale. Le traitement qui doit être très précoce repose sur l'association biotine et thiamine.

Syndrome NARP (Neurogenic Ataxia and Retinitis Pigmentosa)

Ce syndrome associe une neuropathie, une ataxie cérébelleuse, et une rétinite pigmentaire. Le syndrome NARP, à hérédité maternelle, est dû à la mutation 8993T>G dans le gène *MTATP6* de l'ADN mitochondrial. Cette mutation est aussi responsable de cas de maladie de Leigh à hérédité maternelle.

Syndrome MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers)

Ce syndrome (*myoclonus epilepsy with ragged red fibers*) associe des crises d'épilepsie, des myoclonies, un syndrome cérébelleux, une faiblesse musculaire, une détérioration intellectuelle. On peut aussi observer une baisse de l'audition, une atrophie optique, une petite taille. La mutation 8344A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la lysine (*ARNt Lys*) est responsable de plus de 80 % des cas de la maladie. Une lipomatose cervicale associée à une myopathie est une autre expression phénotypique de cette mutation.

Ophtalmoplégie externe progressive

L'ophtalmoplégie externe progressive se traduit par une parésie progressive des muscles oculomoteurs limitant les mouvements des deux yeux dans toutes les directions, associée à un ptosis, sans diplopie. Elle est isolée ou associée à d'autres manifestations, notamment une ataxie cérébelleuse. Elle peut être la conséquence de mutations ponctuelles de l'ADNmt, telles que la mutation 3243A>G dans le gène de l'ARN de transfert de la leucine (*ARNt Leu*) en cause aussi dans MELAS. Mais il peut aussi s'agir de mutations de gènes de l'ADN nucléaire, tels que *POLG* (polymérase mitochondriale) ou *Twinkle* (hélicase mitochondriale) codant des facteurs nécessaires à l'intégrité de l'ADNmt avec pour conséquence des délétions ou une déplétion de l'ADN mitochondrial.

Syndrome de Kearns-Sayres

Ce syndrome est une affection multisystémique comportant, outre une ophtalmoplégie, une rétinopathie pigmentaire, des signes d'atteinte du système nerveux central, un bloc auriculo-ventriculaire, une atteinte de l'audition, une petite taille, un diabète et d'autres signes endocriniens. L'IRM montre des lésions de la substance blanche. Le syndrome dont la transmission est autosomique dominante est dû à une mutation de l'ADN nucléaire responsable de délétions multiples de l'ADN mitochondrial.

Syndrome MNGIE

Le syndrome MNGIE (*Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalomyopathy*) débute généralement tôt dans l'existence par un syndrome de pseudo-obstruction intestinale chronique. Il s'y associe une neuropathie périphérique à prédominance démyélinisante, une ophtalmoplégie et, en imagerie, une leucoencéphalopathie asymptomatique. La biopsie musculaire montre des fibres déchiquetées. L'hérédité est autosomique récessive, liée à des mutations du gène de la thymidine phosphorylase avec un taux élevé de thymidine entraînant des mutations, des délétions et une déplétion de l'ADN mitochondrial.

Ataxies mitochondriales

Deux syndromes en relation avec des mutations de *POLG* sont décrits dans lesquels l'ataxie est au premier plan : SANDO (*Sensory Ataxic Neuropathy, Dysarthria, Ophthalmoplegia*) ; MIRAS (*Mitochondrial Recessive Ataxic Syndrome*). Dans ces affections, l'ataxie est liée, au moins en partie, à l'existence d'une neuropathie sensitive sévère.

Neuropathie optique de Leber

Cette affection est étudiée dans le [chapitre 5](#) avec les autres neuropathies optiques.

Maladies lysosomales

Les lysosomes sont des vésicules contenant un grand nombre d'enzymes hydrolytiques dont le déficit conduit à l'accumulation de métabolites. En fonction du matériel « stocké », on distingue les sphingolipidoses, les oligosaccharidoses, les sialidoses, les mucosaccharidoses. La transmission est habituellement autosomique récessive, parfois récessive liée à l'*X* comme dans la maladie de Fabry. Les lésions peuvent prédominer sur la myéline donnant lieu à une leucodystrophie (leucodystrophie métachromatique, maladie de Krabbe) ou sur les membranes neuronales (gangliosidoses), ou avoir un caractère multisystémique (maladie de Fabry, maladie de Gaucher, maladie de Niemann-Pick). D'une manière générale, la sévérité de l'atteinte phénotypique dépend de l'activité enzymatique résiduelle. Des possibilités thérapeutiques existent : enzymothérapie substitutive, greffe de cellules hématopoïétiques, inhibition de la synthèse des substrats, utilisation de molécules chaperones. Plusieurs dizaines de maladies lysosomales ont été décrites : elles ne sont pas toutes envisagées ici.

Sphingolipidoses

Les sphingolipidoses sont causées par des déficits enzymatiques conduisant à l'accumulation de phospholipides complexes contenant de la sphingosine.

- *Leucodystrophie métachromatique*. Autosomique récessive, elle est due au déficit en arylsulfatase A (ASA), provoquant une accumulation de sulfatides dans le système nerveux et dans différents viscères dont le rein. L'expression neurologique de la maladie résulte d'une démyélinisation progressive dans le système nerveux central et périphérique. Les formes à début tardif, chez l'adolescent et l'adulte, correspondent à une activité ASA résiduelle. Des modifications de la personnalité et des troubles cognitifs de type frontal précèdent souvent les signes neurologiques dominés par les troubles de la marche qui est spastique et/ou cérébelleuse. Une forme purement psychiatrique pseudo-schizophrénique a été observée chez des sujets porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote. Une neuropathie périphérique, souvent asymptomatique, est objectivée par l'examen électrophysiologique. L'IRM montre une démyélinisation périventriculaire symétrique à prédominance frontale, respectant les fibres en « U ». Un taux faible de l'activité

ASA dans les leucocytes supporte le diagnostic, mais il faut tenir compte de l'existence de pseudo-déficits justifiant l'étude de l'excrétion urinaire des sulfatides.

- *Maladie de Fabry*. Affection liée à l'X, touchant essentiellement les hommes hémizygotés, plus rarement et de façon plus tardive et moins sévère les femmes hétérozygotés. Elle est due à des mutations du gène codant l' α -galactosidase A, qui provoquent l'accumulation de céramides trihexosides, principalement le globotriaosylcéramide. Cette surcharge se produit principalement dans les lysosomes de l'endothélium vasculaire. Des douleurs souvent très intenses des extrémités, en relation avec une neuropathie des petites fibres, sont habituellement la manifestation initiale. Ensuite apparaissent des manifestations cutanées (angiokératomes) prédominant sur la partie inférieure du tronc et les cuisses, une néphropathie, une cardiomyopathie et une atteinte vasculaire cérébrale prédominant sur le système vertébro-basilaire. Cette atteinte vasculaire intéresse les petits vaisseaux, responsables d'accidents ischémiques transitoires ou constitués et d'une leucoencéphalopathie. On peut aussi observer une dilatation de grosses artères, notamment sous la forme d'une dolichoectasie du tronc basilaire. L'examen ophtalmologique montre souvent des dépôts cornéens en rayons de roue (cornée verticillée). Le diagnostic repose sur le dosage de l' α -glucosidase leucocytaire, éventuellement sur la présence de globotriasosylcéramides dans les urines. L'existence d'un traitement par des perfusions d' α -galactosidase recombinante souligne l'importance d'un diagnostic précoce. Une molécule chaperone, le migalastat, susceptible de restaurer au moins partiellement l'activité de l' α -galactosidase A, pourrait être une alternative à ce traitement.

- *Maladie de Krabbe*. Autosomique récessive, due à un déficit en galactocérobrosidase conduisant à l'accumulation de galactosylcéramide, elle donne lieu à une leucodystrophie à cellules globoides associée à une atteinte des nerfs périphériques. Elle débute habituellement dans la première année, associant des troubles du tonus, de la motricité, des myoclonies, une atrophie optique. L'affection peut débuter plus tardivement, voire exceptionnellement chez l'adulte, revêtant le plus souvent l'aspect d'une paraparésie spastique isolée, avec en IRM une leucoencéphalopathie et des hypersignaux sur le trajet des faisceaux pyramidaux que l'on peut suivre des centres semi-ovales jusqu'au mésencéphale.

- *Maladie de Niemann-Pick type C*. Autosomique récessive, due à des mutations dans les gènes *NPC1* ou *2*, elle entraîne l'accumulation de cholestérol dans de nombreux tissus. À côté de la forme infantile conduisant rapidement au décès, il existe des formes juvéniles qui peuvent être dominées par des manifestations neurologiques : ataxie cérébelleuse, dysarthrie, épilepsie, paralysie des saccades vers le bas, dystonie, cataplexie, démence. Les formes de l'adulte ont souvent une présentation psychiatrique.

- *Maladie de Gaucher*. Autosomique récessive, causée par un déficit en glucocérobrosidase entraînant l'accumulation de glucocérobroside avec une atteinte multiviscérale le plus souvent sans atteinte neurologique dans le type 1 d'évolution chronique. L'atteinte neurologique est au premier plan dans le type 2 d'évolution aiguë (enfant) et le type 3 d'évolution subaiguë (adolescent ou adulte). Les formes à début

tardif ont une expression neurologique variable : épilepsie myoclonique progressive, apraxie oculaire, ataxie cérébelleuse, syndrome parkinsonien. Les possibilités thérapeutiques sont représentées par l'enzymothérapie et le miglustat qui inhibe la synthèse du glycosylcéramide. Ces traitements sont inefficaces dans la maladie de Gaucher de type 2.

- *GM1 gangliosidoses*. Autosomiques récessives, elles résultent de mutations sur le gène codant pour la β -galactosidase. Les formes infantiles (type I) et juvéniles (type II) associent un retard mental sévère, des crises d'épilepsie, une atrophie optique responsable d'une cécité, parfois une surdité et des anomalies morphologiques et squelettiques expliquées par le fait que la β -galactosidase est aussi impliquée dans le métabolisme des mucopolysaccharides. Le type III débute chez l'enfant ou l'adolescent et se présente sous la forme d'une maladie neurologique progressive où les mouvements anormaux de type athétosique ou dystonique peuvent être au premier plan. Ils sont parfois associés à un syndrome parkinsonien akinéto-rigide. L'IRM peut montrer en T2 un hypersignal de la partie inféro-postérieure du putamen. L'inhibition de la voie de synthèse des GM1 gangliosides est une piste thérapeutique.

- *GM2 gangliosidoses*. Autosomiques récessives, elles sont dues à un déficit en hexosaminidase A (maladie de Tay-Sachs) ou à un déficit combiné en hexosaminidase A et hexosaminidase B (maladie de Sandhoff). Elles peuvent être secondaires à un déficit en une protéine nécessaire à l'hydrolyse des GM2 par l'hexosaminidase A (*GM2 activator protein*). La forme infantile classique débute habituellement avant l'âge de 6 mois et associe un retard mental et moteur, des clonies déclenchées par le bruit, des crises d'épilepsie et une cécité. L'infiltration des cellules ganglionnaires de la rétine lui confère un aspect grisâtre, sauf au niveau de la macula, ce qui donne lieu à l'aspect de la tache rouge cerise maculaire décrite dans la maladie de Tay-Sachs mais pouvant être observée dans d'autres gangliosidoses. Le décès survient habituellement après 3 à 5 ans d'évolution. Des débuts plus tardifs chez l'adolescent ou l'adulte jeune sont possibles. L'expression clinique peut alors être trompeuse, évoquant une maladie neurodégénérative telle que SLA (sclérose latérale amyotrophique), amyotrophie spinale, ataxie cérébelleuse, démence, voire une affection psychiatrique. L'inhibition de la voie de synthèse des GM2 gangliosides est une perspective thérapeutique.

Céroïdes-lipofuscinoses neuronales

Les céroïdes-lipofuscinoses neuronales sont caractérisées par une accumulation dans les lysosomes de lipofuscine. Ce matériel est PAS positif et autofluorescent. Ces affections comportent souvent une épilepsie myoclonique progressive (voir [chapitre 11](#)). L'étude en microscopie électronique d'une biopsie de peau met en évidence des inclusions osmiophiles curvilignes évoquant des empreintes digitales. Plus de dix gènes ont été identifiés ; la transmission est autosomique récessive dans la majorité des cas.

Sialidoses

Le déficit en *NEU1* (α -N-acétyl neuraminidase-1) responsable de la *sialidose de type 1* conduit à une accumulation d'oligosaccharides. Elle se traduit chez le sujet jeune par des myoclonies souvent associées à des crises d'épilepsie et une rétinopathie (syndrome myoclonus-macula rouge cerise). Le diagnostic repose sur le dosage de la neuraminidase leucocytaire, l'augmentation de l'élimination urinaire d'oligosaccharides sialylés.

Mucopolysaccharidoses

Les mucopolysaccharides, résultant de la polymérisation d'unités d'acide hexurique et d'hexosamine, sont un des constituants principaux de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Diverses affections lysosomales à transmission autosomique récessive (*maladies de Hurler, de Sanfilippo, de Morquio, de Maroteaux-Lamy*) ou liées au chromosome X (*maladie de Hunter*) sont en relation avec une surcharge en mucopolysaccharides. Elles se manifestent avant tout par un syndrome dysmorphique (« gargoylisme »), des dysostoses multiples, une opacification de la cornée. L'infiltration de la dure-mère peut être responsable d'une pachyméningite hypertrophique avec compression médullaire. Dans le syndrome de Sanfilippo (accumulation d'héparane sulfate), les troubles dysmorphiques peuvent être absents, avec au premier plan une arriération mentale, des troubles du comportement, un syndrome autistique.

Maladies peroxysomales

Certaines étapes du métabolisme se font exclusivement dans les peroxysomes. L'anomalie peroxysomale peut être structurelle, provoquant des déficits enzymatiques multiples comme dans le syndrome cérébro-hépto-rénal de Zellweger, l'adrénoleucodystrophie néonatale et la maladie de Refsum infantile qui sont du domaine de la neuropédiatrie, ou limitée à un déficit enzymatique spécifique comme dans l'adrénoleucodystrophie liée à l'X et la maladie de Refsum classique dont la révélation peut être plus tardive.

Adrénoleucodystrophie/Adrénomyéloneuropathie

Ces maladies liées à l'X sont causées par des mutations du gène *ABCD1* provoquant un déficit de la β -oxydation des acides gras à très longue chaîne (> C 22). Elles sont plus graves chez les garçons hémizygotés que chez les filles hétérozygotes. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un taux élevé des acides gras à très longue chaîne et sur le test génétique. On distingue deux phénotypes.

- *L'adrénoleucodystrophie*, forme cérébrale de la maladie, la plus grave, est caractérisée par une démyélinisation inflammatoire progressive des hémisphères cérébraux prédominant sur les régions temporo-pariéto-occipitales et une insuffisance surrénale (« maladie bronzée de Schilder »). Elle débute le plus souvent entre 4 et 8 ans, habituellement par des troubles visuels, et évolue en quelques

années vers un état de décortication. L'insuffisance surrénale peut être franche et initiale, voire isolée, ou au contraire latente. La transplantation faite très précocement de cellules souches hématopoïétiques peut avoir un effet favorable. Les formes tardives cérébrales peuvent se révéler par un tableau psychiatrique.

- *L'adrénomyélonéuropathie*, de survenue plus tardive, se présente comme un processus dégénératif prédominant sur les voies longues de la moelle, donnant lieu à une spasticité progressive associée à des troubles sensitifs et sphinctériens. L'insuffisance surrénale fait souvent défaut. Les femmes hétérozygotes peuvent être symptomatiques, sous la forme d'une paraplégie spasmodique à début tardif.

Maladie de Refsum

Transmise de façon autosomique récessive, elle résulte de mutations dans un gène codant une enzyme nécessaire à l' α -oxydation d'un acide gras ramifié d'origine exogène, l'acide phytanique, qui s'accumule dans l'organisme. L'âge de début est variable, de l'enfance à l'âge adulte. Les principaux éléments du tableau clinique sont une rétinopathie pigmentaire avec héméralopie et rétrécissement du champ visuel, une anosmie, une polyneuropathie avec dissociation albumino-cytologique du LCR, un syndrome cérébelleux, une surdité, des manifestations cutanées de type ichtyosique. Une stabilisation peut être obtenue par un régime pauvre en acide phytanique car l'acide phytanique ne se trouve que dans l'alimentation.

Leucodystrophies

Les leucodystrophies sont des maladies dégénératives primitives de la myéline déterminées génétiquement. La dégradation de la myéline peut survenir alors que la myélinisation a été initialement insuffisante (hypomyélinisation) ou quantitativement normale (leucodystrophie démyélinisante). Le terme leucodystrophie n'est pas équivalent à celui de leucoencéphalopathie dont les causes sont très diverses : ischémique, inflammatoire, toxique...

La sémiologie associe de façon variable spasticité, ataxie, syndrome bulbaire ou pseudobulbaire, démence et, parfois, neuropathie périphérique. En IRM, les anomalies de la substance blanche sont habituellement bilatérales et symétriques, en hypersignal T2, hyposignal T1. Chez le très jeune enfant, l'IRM doit être interprétée en fonction du processus de myélinisation qui se déroule pendant les deux premières années.

Les leucodystrophies appartenant à la famille des maladies lysosomales (*leucodystrophie métachromatique*, *maladie de Krabbe*) ou peroxysomales (*adrénoleucodystrophie*) ont été envisagées ci-dessus.

- *La maladie de Pelizaeus-Merzbacher* est une maladie du garçon liée au gène de la PLP1 (*Proteolipid Protein*) sur le chromosome X. Les formes débutant chez le petit enfant donnent lieu à une encéphalopathie sévère avec nystagmus, retard du développement, ataxie et spasticité. Les formes débutant chez l'adulte, parfois tardivement, se manifestent par une paraparésie spastique. Les femmes hétérozygotes sont parfois symptomatiques.

- *La maladie de Canavan*, autosomique récessive, atteint de façon largement prédominante les juifs ashkénazes. Elle se traduit précocement par une macrocéphalie, une perte du contrôle de la tête, un retard du développement et des crises épileptiques. Le gène en cause, *ASPA*, code l'aspartoacylase qui assure la dégradation de l'acide N-acétylaspartique. Le diagnostic repose sur un taux très élevé de l'acide N-acétylaspartique dans l'urine.
- *La maladie d'Alexander*, dont la transmission est autosomique dominante, a été décrite initialement chez de jeunes enfants. En IRM, elle apparaît comme une leucoencéphalopathie frontale diffuse associée à une mégalencéphalie. La présence de fibres de Rosenthal, constituées de prolongements astrocytaires dégénérés, est le critère neuropathologique de la maladie. L'identification du gène en cause, codant la protéine gliofibrillaire acide, a permis la reconnaissance de cas débutant chez des adultes parfois âgés. La symptomatologie comporte une paraparésie spastique, des signes bulbaires ou pseudobulbaires, parfois des myoclonies du voile. En IRM, les lésions prédominent sur la partie supérieure de la moelle et le bulbe qui sont atrophiés, contrastant avec le respect du pont donnant lieu à l'aspect de têtard.
- *La leucoencéphalopathie héréditaire diffuse de l'adulte avec corps sphéroïdes axonaux*, autosomique dominante, survient habituellement chez l'adulte, sous la forme d'une démence de type frontal rapidement progressive associée à des manifestations neurologiques diverses : crises épileptiques, spasticité, ataxie, dystonie, parkinsonisme. La démyélinisation, à prédominance frontale, intéresse de façon symétrique les hémisphères cérébraux et souvent le corps calleux. Les lésions associent à la démyélinisation des gonflements axonaux (sphéroïdes) et parfois la présence de pigments dans les cellules gliales. Des mutations ont été trouvées dans le gène *CSF1R* (*Colony Stimulating Factor 1 Receptor*) impliqué dans le développement de la microglie.
- *Les leucodystrophies cavitaires* :
 - *la leucodystrophie CACH/VWM*, autosomique récessive, décrite sous les acronymes CACH (*Childhood Ataxia with CNS Hypomyelination*) ou VWM (*Leucoencephalopathy with Vanishing White Matter*), est liée à des mutations portant sur *eIF2B* (*Eucariotic Initiation Factor 2B*), essentiel pour la régulation de la synthèse des protéines. L'évolution peut être très rapide dans les formes d'apparition précoce, alors que les formes d'apparition tardive peuvent rester longtemps paucisymptomatiques avec une évolution parfois fluctuante. Des épisodes de migraine hémiplegique peuvent être observés. L'association d'une insuffisance ovarienne est fréquente (« ovario-leucodystrophie ») ;
 - *la leucoencéphalopathie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux*. C'est une leucodystrophie débutant tôt. Une macrocéphalie précède l'apparition des signes neurologiques : ataxie cérébelleuse, syndrome pyramidal et souvent crises d'épilepsie. En IRM, la particularité est la présence de dégénérescences kystiques prédominant sur les pôles temporaux. La transmission est autosomique récessive ; le gène responsable (*MLC1*) est localisé sur le chromosome 22.
- *Leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et de la moelle avec élévation des lactates*. La sémiologie associe une ataxie cérébelleuse progressive, de la spasticité

et des troubles du sens de position. Les troubles apparaissent dans l'enfance, parfois seulement chez l'adulte. Des épisodes encéphalopathiques peuvent être déclenchés par des traumatismes crâniens mineurs. L'IRM objective les anomalies de la substance blanche hémisphérique, du tronc cérébral et des cordons postéro-latéraux de la moelle. La transmission est autosomique récessive, liée à des mutations dans le gène *DARS2* encodant la synthase aspartyl RNAt mitochondriale.

- *Leucodystrophie 4H*. Hypomyélination, hypodontie, hypogonadisme et hypogonadotrophique sont les éléments caractéristiques de cette affection dont les manifestations neurologiques sont le retard du développement et des troubles moteurs, notamment une ataxie cérébelleuse. Des mutations ont été trouvées dans *POLR3A* et *POLR3B* qui codent pour des sous-unités de la RNA polymérase III.

Bibliographie

- Abed Rabbo M, Khodour Y, Kaguni LS, Stiban J. Sphingolipid lysosomal storage diseases : from bench to bedside. *Lipids Health Dis* 2021 ; 20(1) : 44.
- Bennett MJ, Rakheja D. The neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Dev Disabil Res Rev* 2013 ; 17(3) : 254-9.
- Blair NF, Cremer PD, Tchan MC. Urea cycle disorder : a life-threatening yet treatable cause of metabolic encephalopathy in adults. *Pract Neurol* 2015 ; 15(1) : 45-8.
- DeBarber AE, Duell PB. Update on cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol* 2021 ; 32(2) : 123-31.
- Finsterer J, Löscher WN, Wanschitz J, Iglseider S. Orphan Peripheral Neuropathies. *J Neuromuscul Dis* 2021 ; 8(1) : 1-23.
- Gras D, Roze E, Cailliet S, et al. GLUT1 deficiency syndrome : an update. *Rev Neurol* 2014 ; 170(2) : 91-9.
- Häberle J, Boddaert N, Burlina A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2012 ; 7 : 32.
- Harris JC. Lesch-Nyhan syndrome and its variants : examining the behavioral and neuro-cognitive phenotype. *Curr Opin Psychiatry* 2018 ; 31(2) : 96-102.
- Hoshino H, Kubota M. Canavan disease : clinical features and recent advances in research. *Pediatr Int* 2014 ; 56(4) : 477-83.
- Lamichhane A, Cabrero FR. Metachromatic Leukodystrophy. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023 Jan.
- Lotun A, Gessler DJ, Gao G. Canavan Disease as a Model for Gene Therapy-Mediated Myelin Repair. *Front Cell Neurosci* 2021 ; 15 : 661928.
- Mandia D, Shor N, Benoist JF, Nadjar Y. Adolescent-onset and adult-onset vitamin-responsive neurogenetic disease. *JAMA Neurol* 2021 ; 78(4) : 483-90.
- Matsumoto S, Häberle J, Kido J, et al. Urea cycle disorders-update. *J Hum Genet* 2019 ; 64(9) : 833-47.
- Nanagiri A, Shabbir N. Lesch-Nyhan Syndrome. [Updated 2022 May 8]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023 Jan.
- Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults : recent advances and future promise. *Lancet Neurol* 2021 ; 20(7) : 573-84.
- Orsucci D, Caldrazzo Ienco E, Rossi A, et al. Mitochondrial Syndromes Revisited. *J Clin Med* 2021 ; 10(6) : 1249.
- Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency : clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012 ; 106(3) : 385-94.

- Pearson TS, Pons R, Engelstad K, et al. Paroxysmal eye-head movements in Glut1 deficiency syndrome. *Neurology* 2017 ; 88(17) : 1666–73.
- Pia S, Lui F. Melas Syndrome. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022 Jul 4.
- Rahman S. Leigh syndrome. *Handb Clin Neurol* 2023 ; 194 : 43–63.
- Resende LL, de Paiva ARB, Kok F, et al. Adult Leukodystrophies : A Step-by-Step Diagnostic Approach. *Radiographics* 2019 ; 39(1) : 153–68.
- Santos R, Amaral O. Advances in Sphingolipidoses : CRISPR-Cas9 Editing as an Option for Modelling and Therapy. *Int J Mol Sci* 2019 ; 20(23) : 5897.
- Sarret C. Leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies in children. *Rev Neurol* 2020 ; 176(1-2) : 10–9.
- Saudubray JM, Garcia-Cazorla A. An overview of inborn errors of metabolism affecting the brain : from neurodevelopment to neurodegenerative disorders. *Dialogues Clin Neurosci* 2018 ; 20(4) : 301–25.
- Schubert Baldo M, Vilarinho L. Molecular basis of Leigh syndrome : a current look. *Orphanet J Rare Dis* 2020 ; 15(1) : 31.
- Stabile C, Taglia I, Battisti C, et al. Hereditary diffuse leukoencephalopathy with axonal spheroids (HDLS) : update on molecular genetics. *Neurol Sci* 2016 ; 37(9) : 1565–9.
- Tuncel AT, Boy N, Morath MA, et al. Organic acidurias in adults : late complications and management. *J Inherit Metab Dis* 2018 ; 41(5) : 765–76.
- van der Knaap MS, Bugiani M. Leukodystrophies : a proposed classification system based on pathological changes and pathogenetic mechanisms. *Acta Neuropathol* 2017 ; 134(3) : 351–82.
- van der Veen SJ, Hollak CEM, van Kuilenburg ABP, Langeveld M. Developments in the treatment of Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2020 ; 43(5) : 908–21.
- Van Haren K, Engelen M. Decision making in adrenoleukodystrophy. *JAMA Neurol* 2017 ; 74(6) : 641–2.
- Vanderver A, Prust M, Tonduti D, et al. Case definition and classification of leukodystrophies and leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab* 2015 ; 114(4) : 494–500.

27 Maladies du muscle

Les maladies du muscle, « myopathies », constituent un ensemble très hétérogène comprenant des maladies dégénératives (dystrophies musculaires progressives), inflammatoires (polymyosites et dermatomyosites), métaboliques, toxiques, et des canalopathies musculaires.

Sémiologie générale

Les myopathies atteignent le muscle indépendamment de son innervation, échappant à la systématisation en unités motrices à la différence de ce que l'on observe dans les processus neurogènes.

La faiblesse musculaire est au premier plan. Sa topographie est variable. Elle est le plus souvent bilatérale, à prédominance proximale, mais il existe des myopathies distales et certaines dystrophies peuvent avoir une distribution asymétrique. Il peut exister une atteinte des muscles respiratoires et du muscle cardiaque.

Une amyotrophie plus ou moins marquée accompagne habituellement la faiblesse musculaire. Elle est parfois très spectaculaire car l'amyotrophie de certains chefs musculaires peut coexister avec le respect de chefs musculaires voisins, voire avec un aspect hypertrophique de certains muscles, notamment des mollets.

L'absence de fasciculations est un élément distinctif avec les processus neurogènes, de même que l'abolition précoce de la réponse idiomusculaire à la percussion directe du muscle qui contraste avec sa conservation, voire son exagération, dans les atteintes neurogènes.

La présence d'une *myotonie*, de *rétractions tendineuses précoces*, voire congénitales, est en faveur d'un processus myogène. *Des douleurs*, notamment à la pression, orientent vers un processus inflammatoire.

L'électromyogramme montre un tracé de type myogène caractérisé par la possibilité d'obtenir, en dépit de la faiblesse musculaire, un tracé riche, interférentiel, qui traduit la conservation d'un grand nombre d'unités motrices. La dégradation des unités motrices se manifeste par la diminution d'amplitude et de durée des potentiels d'unité motrice, et par leur caractère polyphasique. Il est aussi possible d'observer une activité spontanée : potentiels de fibres isolées (fibrillations) et décharges myotoniques.

L'élévation du taux sanguin de diverses enzymes (créatine kinase, lactico-déshydrogénase, aldolase) chez un sujet n'ayant pas eu récemment une activité physique importante reflète dans une large mesure l'évolutivité du processus myopathique. Au cours des amyotrophies neurogènes, le taux sanguin des enzymes reste habituellement normal ou peu élevé.

L'IRM musculaire peut contribuer au diagnostic en objectivant une dégénérescence graisseuse des muscles intéressés et en précisant la topographie de l'atrophie

musculaire qui peut être évocatrice d'un type particulier de myopathie. L'amyotrophie peut en effet avoir un caractère très sélectif avec atteinte, au sein d'un muscle, de certains chefs musculaires alors que d'autres sont respectés.

La *biopsie musculaire* est souvent nécessaire pour préciser la nature de la myopathie. À côté des techniques histologiques et histoenzymologiques usuelles, l'examen doit habituellement être complété par des techniques immunohisto-chimiques, biochimiques, éventuellement ultrastructurales.

Dystrophies musculaires progressives

Il s'agit d'un ensemble de maladies génétiquement déterminées, caractérisées par une dégradation progressive des fibres musculaires. L'examen histologique met en évidence divers types d'anomalies : inégalités de taille des fibres dont certaines sont atrophiques et d'autres très hypertrophiques, présence de fibres hyalines et de fibres nécrotiques, aspects de régénérescence sous la forme de petites fibres basophiles, dispersion des fibres musculaires par du tissu conjonctif et du tissu adipeux, présence de vacuoles, d'inclusions, parfois réaction inflammatoire.

La classification des dystrophies musculaires progressives a été élaborée initialement par les cliniciens en tenant compte de divers critères : distribution de l'atteinte musculaire, âge de début, allure évolutive, existence éventuelle d'une myotonie, modalités de la transmission familiale. Les données de la biologie moléculaire et de la génétique ont bouleversé la situation. Toutefois, il existe une hétérogénéité phénotypique et une hétérogénéité génétique telles qu'il n'est pas possible de proposer une classification basée exclusivement sur la biologie moléculaire.

Dystrophie de Duchenne

La dystrophie de Duchenne atteint un garçon sur 3 000 à 5 000 naissances masculines. Récessive, liée à l'X, elle est due à des mutations du gène *DMD* codant pour une protéine du sarcolemme : la dystrophine. Divers types de mutations peuvent être en cause : délétions, duplications, mutations faux sens, non sens. Les mutations de novo sont fréquentes.

La dystrophine est une protéine liant le cytosquelette à la matrice extracellulaire permettant au muscle de tolérer les modifications conformationnelles liées à la contraction. Chez les sujets atteints de maladie de Duchenne, la dystrophine est indétectable ou présente à un taux très faible dans le muscle. Chez les conductrices, l'aspect histologique peut être celui d'une mosaïque avec juxtaposition de fibres positives et négatives pour la dystrophine.

Un diagnostic précoce est important pour le conseil génétique. Chez ces enfants, normaux à la naissance, un retard de l'acquisition de la marche doit attirer l'attention et faire doser la créatine kinase dont le taux est très élevé dès la période néonatale, de 30 à 300 fois la normale. C'est parfois un retard plus global du développement qui attire l'attention. Le diagnostic devient évident entre 3 et 5 ans. L'atteinte de la ceinture pelvienne précède celle de la ceinture

scapulaire. La démarche est dandinante, la course impossible ; lorsqu'ils tombent, ces enfants doivent, pour se relever, se mettre à quatre pattes, puis se hisser le long des membres inférieurs (signe de Gowers). Il existe une hyperlordose. Un aspect hypertrophique des mollets est la règle.

Après une légère amélioration fonctionnelle au cours de la croissance, l'aggravation reprend son cours. Le déficit diffuse à l'ensemble des membres et du tronc, avec apparition d'une cyphoscoliose et de rétractions tendineuses. Un retard mental est observé dans environ 30 % des cas (la dystrophine est exprimée au niveau du cerveau). Le décès survient vers l'âge de 20 ans, lié à un déficit respiratoire et à une cardiomyopathie, mais grâce à une prise en charge la meilleure possible, l'évolution se prolonge souvent à l'âge adulte.

Le traitement comprend la prévention et la correction des déformations, des troubles nutritionnels, le traitement de la cardiomyopathie, la ventilation non invasive. Il a été montré qu'un traitement corticoïde ralentit l'évolution de la maladie. Les traitements visant à restaurer une dystrophine fonctionnelle restent du domaine des essais cliniques.

Le conseil génétique repose sur l'identification des femmes conductrices. La mère d'un garçon atteint n'est pas nécessairement conductrice : un tiers des cas correspondent à de nouvelles mutations. Une élévation des CPK est observée chez les deux tiers des mères conductrices. En outre, chez un petit nombre de conductrices, il existe des anomalies cliniques mineures telles qu'une hypertrophie du mollet ou un léger déficit moteur. Les femmes conductrices développent parfois une cardiomyopathie.

Dystrophie de Becker

Il s'agit aussi d'une dystrophinopathie liée à l'X, plus rare que la dystrophie type Duchenne. À la différence du type Duchenne, la dystrophine est présente, mais qualitativement anormale et en quantité moindre que normalement. Le phénotype est moins sévère, avec un début plus tardif et une évolution beaucoup plus prolongée. Il est aussi plus variable, l'affection pouvant se révéler par une myopathie quadricipitale, par une cardiomyopathie ou par un épisode d'hyperthermie maligne avec rhabdomyolyse.

Dystrophie myotonique de type 1 : maladie de Steinert

C'est la plus fréquente des dystrophies musculaires de l'adulte : sa prévalence est 1 pour 20 000, son incidence de 13,5 pour 100 000 naissances. Sa transmission est autosomique dominante. Le début survient le plus souvent entre 20 et 30 ans, mais parfois dans l'enfance ou très tardivement. La singularité de cette dystrophie tient à l'association d'une myotonie à la faiblesse musculaire et à l'amyotrophie.

La *myotonie* est souvent la manifestation initiale, mais elle est assez bien tolérée et ne constitue pas de façon habituelle le motif de la consultation. Bien mise en évidence au niveau de la main, elle consiste en un retard de la décontraction musculaire après une contraction volontaire ou après une stimulation mécanique (percussion de l'éminence thénar). Sur l'EMG, elle se traduit par une salve de

potentiels d'action de fréquence et d'amplitude décroissantes au cours de la relaxation. Elle résulte du dysfonctionnement d'un canal chlore (*CLCN1*). La myotonie peut être améliorée par divers médicaments tels que la mexilétine et la diphénylhydantoïne. Toutefois la myotonie n'est pas le problème majeur car l'incapacité chez ces patients résulte essentiellement de la faiblesse musculaire.

Le déficit moteur et l'amyotrophie ont une topographie distale au niveau des membres : flexion/extension du poignet, des doigts, releveurs du pied (steppage). Ils intéressent aussi de façon caractéristique les sternocléidomastoïdiens (flexion du cou), le releveur des paupières (ptosis), l'orbiculaire des paupières (faiblesse de l'occlusion des yeux), les muscles masticateurs et de la face (bouche entrouverte, émaciation et aspect atone du visage, évernement des lèvres, dysarthrie) et le diaphragme.

Le taux sérique de la créatine kinase peut être modérément élevé. La biopsie musculaire, qui n'est pas nécessaire au diagnostic, montre des fibres musculaires de taille inégale, une centralisation des noyaux, des myofibrilles disposées en anneau.

Il existe des manifestations systémiques qui comprennent :

- une calvitie précoce pratiquement constante chez l'homme ;
- des troubles cardiovasculaires qui constituent une cause importante de mortalité : anomalies de la conduction, troubles du rythme, dysfonctionnement ventriculaire gauche ;
- une participation du système nerveux central qui peut se traduire par une hypersomnie diurne, un déficit cognitif, un retard psychomoteur dans les formes à début précoce, et sur l'IRM (imagerie par résonance magnétique) par une atrophie cérébrale et des anomalies de la substance blanche ;
- une cataracte qui peut être la manifestation initiale de la maladie ;
- une atrophie testiculaire primaire avec un taux de FSH élevé, une résistance à l'insuline ;
- une atteinte des muscles lisses : diminution de la motilité digestive (dysphagie, reflux gastro-œsophagien, lithiase biliaire) ; troubles vésicaux ; problèmes obstétricaux.

L'évolution est plus ou moins rapidement invalidante : dans les formes habituelles débutant chez l'adulte, elle est compatible avec une survie prolongée mais le pronostic vital peut à tout moment être mis en jeu en raison d'une atteinte cardiaque avec un risque de mort subite : une surveillance cardiologique est nécessaire. L'implantation d'un pacemaker peut être indiquée. Si une intervention chirurgicale est nécessaire, l'anesthésiste doit être informé de l'existence de la maladie en raison d'un risque anesthésique accru.

La maladie est due à une augmentation du nombre de répétition d'une séquence cytosine-thymidine-guanine dans le gène *DMPK* (chromosome 19) codant une protéine kinase : normalement moins de 50 répétitions, chez les malades jusqu'à plusieurs milliers. Il existe une corrélation entre le nombre des répétitions et la gravité de la maladie. Les ARMm anormalement longs sont séquestrés dans le noyau formant des agrégats qui perturbent l'épissage alternatif d'autres ARMm qui sont aussi séquestrés dans le noyau.

Il existe une instabilité génétique qui est responsable du phénomène de l'anticipation avec tendance à un début plus précoce et à une augmentation de la gravité dans les générations successives traduisant une amplification de la répétition du triplet CTG. En relation avec ce phénomène de l'anticipation, des formes frustes à début tardif peuvent être découvertes par l'examen d'ascendants de malades ayant une forme typique.

Une transmission purement maternelle est observée dans les formes néonatales caractérisées par une hypotonie majeure, des troubles de la succion et de la déglutition. Ces formes sont létales dans 20 % des cas et ont une espérance de vie réduite.

Dystrophie musculaire myotonique de type 2

Cette forme (PROMM pour *Proximal Myotonic Myopathy*) est liée à une expansion d'un quadruplet CCTG sur le chromosome 3 dans le gène *ZNF9* (*Zinc Finger Protein 9*). Elle est particulière par la prédominance proximale du déficit, une évolution moins sévère et l'absence de formes congénitales.

Dystrophie facio-scapulo-humérale

La prévalence de cette dystrophie est de 1 pour 20 000. La transmission est autosomique dominante. La cause, dans 95 % des cas, est une dérégulation du gène *DUX4* (chromosome 4) avec pour conséquence une délétion de la zone D4Z4, région constituée de la répétition d'un fragment d'ADN dont la répétition devient inférieure à 10 (normalement entre 11 et 100).

Le début est marqué par un déficit facial intéressant l'orbiculaire des paupières et les muscles péribuccaux. Dans une famille atteinte, une inoclusion des paupières pendant le sommeil peut retenir l'attention. L'affection n'est reconnue en général que chez l'adulte jeune devant l'apparition insidieuse d'un déficit et d'une atrophie des muscles de la ceinture scapulo-humérale en règle asymétrique. L'abduction du membre supérieur sous l'action du deltoïde est possible mais le déficit des muscles fixateurs de l'omoplate provoque une surélévation et un décollement de cette dernière. Ultérieurement le déficit s'étend aux membres inférieurs prédominant sur les loges antérieures des jambes entraînant un steppage. L'atteinte des muscles abdominaux peut se traduire précocement par le signe de Beevor : surélévation de l'ombilic lors de la flexion de la tête en décubitus dorsal traduisant le déficit des muscles sous-ombilicaux. Le phénotype peut aussi comporter une surdité et des téléangiectasies rétinienues.

L'évolution est lente et la maladie est classiquement longtemps compatible avec une vie sociale sensiblement normale, d'autant plus qu'il y a peu d'atteinte respiratoire ou cardiaque. En fait, il existe d'importantes variations, parfois au sein d'une même famille.

Dystrophies des ceintures

On regroupe sous cette dénomination un ensemble de dystrophies musculaires débutant habituellement dans l'enfance et ayant en commun la prédominance proximale du déficit (LGMD : *Limb Girdle Muscular Dystrophy*). Il s'agit en fait d'un

tableau non spécifique qui peut être réalisé aussi par des maladies métaboliques du muscle. La biopsie musculaire est nécessaire au diagnostic, permettant souvent de préciser par immuno-marquage la protéine spécifique en cause.

Plus de 30 gènes ont été identifiés. La transmission peut être autosomique dominante (LGMD1), mais elle est le plus souvent autosomique récessive (LGMD2). Les sous-types sont désignés par une lettre. Certains de ces sous-types comportent un risque élevé de manifestations respiratoires (atteinte diaphragmatique) et cardiaques (troubles du rythme, cardiomyopathies), pouvant être révélatrices. Seuls quelques sous-types sont mentionnés ici :

- LGMD1A : myotilinopathie. Elle peut être associée à une atteinte des cordes vocales et à une neuropathie périphérique ;
- LGMD1B : laminopathie. Une variante allélique est en cause dans la dystrophie de type Emery-Dreifuss ; une duplication du gène est responsable d'une leucodystrophie autosomale dominante de l'adulte ;
- LGMD1C : cavéolinopathie ; présence fréquente d'ondulations musculaires ;
- LGMD2A : calpaïnopathie, forme la plus fréquente de dystrophie des ceintures ;
- LGMD2B : dysferlinopathie (*DYSF*) ; atteinte précoce des muscles du mollet ; une variante allélique est responsable de la dystrophie distale de type Miyoshi ;
- LGMD2D : α -sarcoglycanopathie (*SGCA*) ; phénotype proche de celui des dystrophinopathies (les sarcoglycanes font partie de complexes dystrophine-glycoprotéine) ;
- LGMD2I : mutations de *FKRP* codant la fukutine, en cause dans les dystroglycanopathies (phénotype proche de celui des dystrophinopathies) ;
- LGMD2J : titinopathie (*TTN*) ; une variante allélique est responsable d'une dystrophie tibiale (Udd [dystrophie musculaire tibiale] myopathie) ;
- LGMD2L : anoctaminopathie ; mutations de *ANO5* codant pour l'anoctamine 5, en cause dans des dystrophies des ceintures mais aussi dans des dystrophies distales de type Miyoshi ;
- des mutations du gène codant la plectine sont responsables d'un syndrome de dystrophie des ceintures autosomique récessif, associée à une épidermolyse bulleuse simple et parfois à une atrophie pylorique. La plectine est une protéine liant les filaments intermédiaires à diverses structures intracellulaires.

Dystrophie type Emery-Dreifuss

Le phénotype de cette dystrophie est un déficit scapulo-huméro-péronéal avec des contractures précoces au niveau du coude, de la cheville et des muscles paravertébraux responsables d'un syndrome de la colonne raide. La plupart des patients développent des troubles de la conduction ou du rythme cardiaque, avec un risque important de mort subite imposant un bilan cardiologique et éventuellement des mesures préventives. Plusieurs gènes ont été identifiés, dont *LMNA* codant les lamines A/C (transmission autosomique dominante) et *EMD* codant l'émérine (transmission liée à l'X). Dans les formes liées à l'X, les femmes n'ont habituellement pas d'atteinte musculaire mais peuvent avoir une cardiopathie.

Dystrophies musculaires distales

- Le *type Miyoshi* est le plus fréquent. Il débute au niveau des muscles du mollet. Les mutations en cause portent sur le gène de la dysferline qui est une protéine du sarcolemme ou sur le gène de l'anoctamine 5. Ces mutations peuvent aussi être en cause dans des myopathies des ceintures.
- Le *type Welander*, observé dans les pays nordiques, est caractérisé par un début tardif et une atteinte initiale des mains. Plusieurs gènes ont été impliqués, dont le gène *TIA1* qui code pour une protéine qui est un composant clé des granules de stress.
- Le *type Laing* est lié à des mutations du gène *MYH7* codant la chaîne lourde bêta de la myosine. Le déficit porte initialement sur les extenseurs des orteils donnant lieu au signe du gros orteil tombant.
- Le *type Udd* (dystrophie musculaire tibiale) est lié à des mutations dans *TTN* codant la protéine géante titine. Le début est tardif avec une atteinte initiale du muscle tibial antérieur.

Dystrophie oculopharyngée

Elle est caractérisée cliniquement par l'association d'un ptosis et de troubles de la déglutition, et histologiquement par la présence de vacuoles bordées intracytoplasmiques et d'inclusions tubulo-filamentaires particulières dans les noyaux des fibres musculaires. Son début est tardif (cinquième ou sixième décennie). Lorsque le trouble de la déglutition devient invalidant, une amélioration partielle peut être obtenue par la myotomie du sphincter supérieur de l'œsophage. La transmission est autosomique dominante. La cause est une expansion de triplets GCG dans le gène *PABPN1* (*Poly[A] Binding Protein Nuclear 1*).

Myopathies myofibrillaires

Sous ce terme sont regroupées des dystrophies caractérisées par la désintégration des myofibrilles débutant au niveau du disque Z avec accumulation de produits de dégradation protéique. Le phénotype peut être celui d'une dystrophie des ceintures ou d'une dystrophie distale. Il arrive qu'une atteinte diaphragmatique ou une cardiomyopathie précède l'atteinte des muscles squelettiques.

L'hérédité est habituellement dominante. Des mutations ont été identifiées sur différents gènes dont les suivants : *DES*, encodant la desmine qui est le principal filament intermédiaire du muscle ; *CRYAB* codant l'alpha β -cristalline qui est une molécule chaperonne empêchant l'agrégation de la desmine ; *MYOT* codant la myotiline ; *FLNC* codant pour la filamine C.

Dystrophies musculaires congénitales et myopathies congénitales

Ces affections, dont l'hérédité est le plus souvent autosomale récessive, sont caractérisées par la précocité du début. Elles se manifestent par une hypotonie

congénitale associée à une faiblesse musculaire et parfois à des rétractions tendineuses réalisant au maximum le tableau de l'arthrogrypose congénitale. On distingue les *dystrophies musculaires congénitales* dans lesquelles les fibres musculaires présentent les signes usuels de dystrophie (images de nécrose et de régénération, variabilité de la taille des fibres, augmentation du tissu conjonctif péri- et endomy-sial) et les *myopathies congénitales* dans lesquelles manquent les signes dystrophiques et sont présentes des anomalies structurales particulières dans les fibres musculaires.

Dystrophies musculaires congénitales

On distingue des formes syndromiques dans lesquelles la dystrophie musculaire est associée à d'autres manifestations qui peuvent être au premier plan : retard mental, troubles de la migration neuronale, malformations oculaires et cérébrales plus ou moins complexes (syndrome muscle-œil-cerveau). Dans les formes non syndromiques, l'atteinte musculaire est isolée, avec toutefois la possibilité d'observer en IRM des anomalies du signal de la substance blanche.

Un nombre considérable de gènes a été identifié, un même gène pouvant être en cause dans des phénotypes très différents et certains gènes pouvant être en cause dans des dystrophies des ceintures d'apparition tardive. Le diagnostic génétique peut être orienté par des particularités du phénotype et surtout par l'immuno-marquage, avec une série d'anticorps permettant d'identifier la protéine musculaire en cause et de distinguer :

- les *alpha-dystroglycanopathies* qui résultent de mutations dans les gènes codant pour des enzymes intervenant dans la glycosylation de l'alpha-dystroglycane. Ce groupe comprend notamment : la dystrophie de Fukuyama, la maladie muscle-œil-cerveau, le syndrome de Walker-Warbourg ;
- le *déficit en mérosine* résulte de mutations dans *LAMA2* codant pour la chaîne alpha 2 de la laminine. Des anomalies de la substance blanche sont fréquentes ;
- des mutations dans l'un des trois gènes codant pour le collagène VI sont en cause dans la maladie d'Ulrich et dans la myopathie de Bethlem associant hyperlaxité distale et rétractions proximales ;
- des mutations dans le gène *SEPN1* codant la sélénoprotéine sont particulièrement évoquées devant des contractures à prédominance axiale réalisant un syndrome de la colonne raide.

Myopathies congénitales

On réunit sous ce terme un ensemble de myopathies caractérisées par des marqueurs histopathologiques qui ne sont pas absolument spécifiques. Cet ensemble est hétérogène sur le plan clinique et génétique. La présentation clinique peut être une simple hypotonie congénitale, « l'enfant mou », avec un faible potentiel évolutif, mais il existe des formes néonatales sévères avec défaillance respiratoire, et inversement des formes ne se révélant que tardivement chez l'adulte. Dans l'ensemble, l'évolution est moins sévère que dans les dystrophies musculaires progressives. Les marqueurs structuraux permettent de distinguer :

- la *myopathie à bâtonnets (nemaline myopathy)* caractérisée par la présence dans les fibres musculaires d'inclusions en forme de bâtonnets formés d'actine,

provenant de la zone Z. Des mutations ont été trouvées dans des gènes codant des composants des filaments fins du muscle, notamment dans les gènes de la tropomyosine, de la nébuline, et de l'alpha-actine. Une forme sporadique tardive est une affection totalement différente, souvent associée à une gammapathie monoclonale, accessible à un traitement immunosuppresseur ;

- la *myopathie centronucléaire* caractérisée par la disposition centrale des noyaux rappelant celle des myotubes embryonnaires. Plusieurs gènes ont été mis en cause dont : *MTM1* codant pour la myotubularine dans des formes sévères liées à l'X qui posent un problème diagnostique avec la maladie de Steinert congénitale ; *DNM2* codant la dynamine 2 dans les formes autosomiques dominantes (des mutations de ce gène sont aussi responsables de la maladie de Charcot-Marie-Tooth type 2B) ;
- la *myopathie à axe central* (*central core disease*) autosomique dominante : il existe au centre des fibres musculaires une zone amorphe dépourvue d'activité enzymatique. Les mutations portent sur le gène du récepteur à la ryanodine (*RYR1*). Le spectre clinique est étendu : myopathie congénitale, prédisposition à l'hyperthermie maligne déclenchée par des anesthésiques, myopathie tardive à prédominance axiale pouvant donner lieu à une camptocormie.

Myopathies métaboliques

Ces myopathies sont dues à une anomalie de la production énergétique du muscle pouvant porter sur les glucides, les lipides ou la chaîne respiratoire mitochondriale. Leur expression habituelle est un *syndrome d'intolérance à l'effort* se traduisant par des myalgies déclenchées par l'exercice physique souvent associées à une faiblesse musculaire. Une épreuve d'effort est en faveur d'une anomalie de la glycogénolyse ou de la glycolyse lorsqu'elle montre une absence d'élévation de la lactacidémie. À distance d'un effort, l'examen clinique peut être normal, mais un déficit proximal peut apparaître après une longue évolution.

L'évolution peut être émaillée par des épisodes de rhabdomyolyse avec élévation massive des enzymes musculaires et émission d'urines rouges (myoglobinurie). Il arrive rarement qu'une symptomatologie identique soit observée au cours de dystrophies musculaires. Par ailleurs, une intolérance à l'effort peut être observée, en l'absence d'une maladie musculaire préexistante, chez le sportif, résultant d'un syndrome des loges ou survenant lors de la reprise de l'activité après une interruption prolongée.

Glycogénoses musculaires

Elles sont caractérisées par une accumulation de glycogène dans les cellules, en relation avec des déficits enzymatiques spécifiques qui peuvent porter sur la glycogénolyse (glycogène → glucose-1-phosphate) ou la glycolyse (glucose-1-phosphate → pyruvate et lactate). Ces affections ont une transmission autosomique récessive. Certaines peuvent se présenter sous une forme musculaire prédominante.

- La *maladie de Mac Ardle* (glycogénose de type V) est la plus fréquente des glycogénoses musculaires. Elle est due à un déficit en phosphorylase musculaire. Des

crampes douloureuses survenant à l'effort contraignent le patient à interrompre son activité qui peut ensuite être reprise (« second souffle ») par mise en jeu de l'utilisation des lipides. La biopsie musculaire objective l'accumulation de glycogène sous la forme de vacuoles PAS positives et le déficit en phosphorylase. Tardivement peuvent se développer un déficit permanent et une amyotrophie. Un tableau voisin de la maladie de Mac Ardle est réalisé par la glycogénose de type VII (déficit en phosphofructokinase).

- La *maladie de Tarui* dans laquelle l'association à une anémie hémolytique est évocatrice et le type VIII (déficit en phosphorylase kinase).
- La *glycogénose de type II* (maladie de Pompe) est due à des mutations du gène codant l' α -glucosidase lysosomale (maltase acide) avec pour conséquence une accumulation de glycogène dans les lysosomes. La forme infantile classique est une affection sévère associant cardiomyopathie, hypotonie et défaillance respiratoire. L'évolution spontanée se fait vers le décès avant l'âge de 2 ans. Les cas dont le début est plus tardif, parfois seulement chez l'adulte, ont une évolution lentement progressive. La présentation est une myopathie des ceintures avec une atteinte du diaphragme qui en est la manifestation initiale dans 30 % des cas. Le diagnostic repose sur la mesure de l'activité de l' α -glucosidase dans le sang. Un traitement par remplacement enzymatique est disponible.
- D'autres glycogénoses peuvent comporter une myopathie plus ou moins sévère :
 - type III : déficit en enzyme débranchante du glycogène (maladie de Cori) ;
 - type IV : déficit en enzyme branchante du glycogène (maladie d'Andersen).
- Le déficit en amylo-1,6-glucosidase (enzyme débranchante) comporte une forme à début tardif dominée par des manifestations neurologiques : neuropathie périphérique et leucoencéphalopathie. Il en est de même pour le déficit de l'enzyme branchante du glycogène qui conduit à une accumulation de polyglucosan.

Myopathies lipidiques

Lors du jeûne ou d'un exercice prolongé, la bêta-oxydation des acides gras dans les mitochondries des fibres musculaires est une source importante d'énergie. Pour passer à l'intérieur de la mitochondrie, les acides gras doivent être couplés à la carnitine. La carnitine-palmityl transférase, comprenant CPT1 située dans la membrane mitochondriale externe et CPT2 dans la membrane mitochondriale interne, est nécessaire à ce transfert. Le déficit en carnitine-palmityl transférase 2 se traduit par des épisodes de rhabdomyolyse induits par l'effort, le jeûne, les épisodes fébriles, survenant en l'absence du signe d'alarme que constituent les crampes conduisant à interrompre l'activité physique, ce qui le distingue du syndrome de Mac Ardle. Il existe une élévation anormale des lactates à l'effort.

Une myopathie avec accumulation de lipides neutres dans les cellules musculaires et présence de vacuoles lipidiques dans les granulocytes périphériques peut être en rapport avec une mutation dans *PNPLA2*, gène codant pour ATGL (adipose triglycérides lipase).

Myopathies mitochondriales

La place de l'atteinte musculaire dans les mitochondriopathies est très variable. Elle peut être prédominante ou au second plan, voire infraclinique, lorsque l'affection est dominée par des atteintes du système nerveux central et/ou périphérique, ou des atteintes systémiques. Le début peut être précoce, voire congénital, ou tardif chez l'adulte. L'expression clinique associe de façon variable un déficit permanent, une intolérance à l'effort, des accès de faiblesse intermittents avec parfois myoglobininurie. Le diagnostic est orienté par la production exagérée de lactate à l'effort. La biopsie musculaire met en évidence des fibres « déchiquetées » (*ragged red fibers*) avec présence d'amas mitochondriaux sous le sarcolemme, un déficit de la cytochrome-c-oxydase ; elle permet l'étude de la chaîne respiratoire.

Myopathies inflammatoires

On regroupe sous ce terme des maladies auto-immunes comprenant les polymyosites, les dermatomyosites, les myosites nécrosantes, et une maladie dont la signification est discutée : la myosite à inclusion.

Polymyosites et dermatomyosites

Ce sont des myopathies inflammatoires relevant d'un mécanisme immunitaire dirigé contre les fibres musculaires dans les *polymyosites* et contre les vaisseaux endomysiaux dans les *dermatomyosites*. Plus fréquentes chez la femme que chez l'homme (2 pour 1), les polymyosites peuvent survenir à tout âge, avec deux pics, l'un vers 50 ans, l'autre entre 5 et 15 ans.

Le signe majeur est le déficit moteur, à prédominance proximale au niveau des membres, intéressant la nuque dans les deux tiers des cas et s'accompagnant d'une dysphagie dans la moitié des cas. Le déficit s'accompagne dans la moitié des cas de douleurs musculaires ou d'une sensibilité des muscles à la pression. L'amyotrophie reste souvent modérée et non parallèle au déficit.

Des manifestations systémiques associées sont fréquentes : syndrome inflammatoire biologique (VS, CRP) qui reste en règle générale modéré et fait défaut dans près de la moitié des cas ; syndrome de Raynaud dans un tiers des cas ; douleurs articulaires dans un quart des cas ; signes cutanés dans deux tiers des cas ; pneumopathie interstitielle dans environ 20 % des cas.

Les signes cutanés qui caractérisent les dermatomyosites sont d'intensité variable : l'aspect le plus caractéristique est un érythème intéressant la face en « ailes de papillon », le cou, la partie supérieure du thorax, la face d'extension des membres supérieurs ; souvent, les lésions sont discrètes, limitées à la face dorsale des articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes et à la région périunguéale. Certaines formes aiguës comportent un volumineux œdème cutané et sous-cutané.

L'association à une collagénose caractérisée (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome de Sjögren) est relativement rare.

En revanche, le bilan biologique montre assez souvent des anomalies immunologiques non spécifiques : facteur rhumatoïde, cellules LE, anticorps antinucléaires. L'association à un cancer est observée dans 10 à 15 % des cas ; cette éventualité doit être évoquée en particulier chez l'homme après 40 ans, en sachant que la polymyosite peut précéder la découverte du cancer de plusieurs années.

Dans le syndrome des antisynthétases l'anticorps est dirigé contre une aminoacyl-ARNt synthétase (anti-ARS), le plus souvent l'histidyl-ARNt synthétase (anticorps anti-Jo-1). Les manifestations les plus fréquentes sont des arthrites, une polymyosite et une pneumopathie interstitielle ; des manifestations cutanées notamment au niveau des mains (hyperkératose fissuraire : « main du mécanicien ») sont évocatrices.

L'ENMG (électroneuromyogramme), dans les cas typiques de polymyosite, associe un tracé myogène avec des potentiels polyphasiques brefs, de faible amplitude et des signes d'excitabilité anormale des fibres musculaires : potentiels de fibrillation, salves d'allure myotonique. Les enzymes musculaires qui sont élevées dans les trois quarts des cas constituent un bon reflet de l'activité de la maladie.

La biopsie musculaire apporte en règle générale les éléments décisifs en montrant : une nécrose disséminée des fibres musculaires avec des aspects de régénération, des infiltrats inflammatoires mononucléés et, dans les dermatomyosites, une atrophie périfasciculaire.

L'évolution permet de distinguer :

- des formes subaiguës, les plus fréquentes, pouvant conduire en quelques semaines à une invalidité sévère et mettre en jeu le pronostic vital du fait d'une atteinte des muscles respiratoires, d'une pneumopathie interstitielle et d'une participation cardiaque ;
- des formes chroniques, d'installation très insidieuse, pouvant faire évoquer une dystrophie musculaire en raison du début chez des sujets relativement jeunes, d'une évolution lente et d'une certaine résistance au traitement.
- des formes aiguës, observées en particulier chez l'enfant, avec des signes cutanés et inflammatoires importants, et parfois une myoglobulinurie. Les formes de l'enfant sont souvent associées à une vascularite.

Le traitement permet souvent d'obtenir une stabilisation puis une amélioration. Il repose avant tout sur les corticoïdes et les immunosuppresseurs. Un traitement d'entretien prolongé est nécessaire car le risque de rechute persiste pendant plusieurs années.

Myosites nécrosantes auto-immunes

La sémiologie de ces myosites, qui peuvent être paranéoplasiques, est proche de celle des autres polymyosites dont elles partagent le traitement. Elles s'en distinguent par une tendance à une installation plus rapide et à un déficit plus sévère, avec élévation très importante des enzymes musculaires, encore que des évolutions chroniques puissent être observées. Sur la biopsie, la discrétion des lésions inflammatoires contraste avec l'importance des lésions nécrotiques des fibres musculaires avec présence de fibres basophiles en régénération. Divers anticorps

ont été trouvés chez ces patients, notamment anti-SRP (*Anti-Signal Recognition Particule*) et anti-HMG-CoA-réductase, ce dernier anticorps étant particulièrement associé à des myosites nécrosantes liées à l'utilisation de statines.

Myosite à inclusion

C'est la plus fréquente des maladies musculaires acquises de l'adulte. Le diagnostic est évoqué sur le début tardif, après 50 ans, l'évolution lente et la topographie du déficit à la fois proximale et distale et souvent asymétrique. Il existe notamment une faiblesse des quadriceps, des fléchisseurs des doigts et des poignets, parfois des troubles de la déglutition et une atteinte du diaphragme. La biopsie montre des lésions inflammatoires et des vacuoles bordées contenant des inclusions tubulo-filamentaires et une accumulation de protéine β -amyloïde et de protéine tau hyperphosphorylée. La nature auto-immune ou primitivement dégénérative de la maladie est discutée. Les immunosuppresseurs sont peu ou pas efficaces.

Canalopathies musculaires

Des mutations portant sur des gènes codant des canaux ioniques voltage-dépendants (calcium, sodium, potassium et chlore) sont responsables de diverses affections qui se manifestent par des épisodes de paralysie dans lesquelles le trouble physiopathologique porte sur la contraction musculaire.

Paralysie périodique familiale avec hypokaliémie

Il s'agit d'une affection autosomique dominante débutant au cours de l'adolescence, caractérisée par des épisodes de faiblesse musculaire sévères intéressant habituellement les quatre membres et durant de plusieurs heures à plusieurs jours. Une atteinte de la respiration, de la déglutition, de la motilité oculaire n'est observée que dans les accès les plus sévères. Un repas riche en hydrates de carbone et/ou en sodium et le repos après une activité physique importante sont des facteurs déclenchants et le patient peut se réveiller paralysé la nuit suivante. Une hypokaliémie est notée au début de l'accès mais les paralysies compliquant les dyskaliémies acquises doivent être formellement distinguées des paralysies périodiques. Une myopathie, responsable d'un déficit permanent, peut compliquer l'évolution. La fréquence des accès diminue chez l'adulte.

Cette affection est le plus souvent liée à des mutations du gène *CACNA1S* codant pour le canal calcium du système des tubules T du muscle squelettique Cav1.1. Cependant, dans certaines familles, ce phénotype correspond à une mutation dans le gène *SCN4A* d'un canal sodium musculaire. De petits repas fréquents pauvres en hydrates de carbone et l'administration de potassium lors des accès sont conseillés. L'acétazolamide prévient habituellement les attaques de faiblesse : cependant une absence d'efficacité, voire une aggravation, a été rapportée avec ce médicament dans les cas liés à une mutation du canal sodium.

Paralysie périodique hypokaliémique thyrotoxique

Une paralysie périodique hypokaliémique doit faire chercher une hyperthyroïdie, en particulier lorsque les épisodes surviennent chez un Asiatique, chez un homme, et lorsqu'ils débutent chez un adulte. Dans ces cas l'hyperthyroïdie révèle une susceptibilité liée à des mutations portant notamment sur le gène *KCNJ18*. Le traitement repose sur les bêtabloquants, la correction de l'hyperthyroïdie et l'administration de potassium pendant les accès. Le pronostic est bon : les accès disparaissent lorsque l'état euthyroïdien est obtenu.

Paralysie périodique familiale hyperkaliémique

La paralysie périodique familiale hyperkaliémique (adynamie épisodique de Gams-torp) est une maladie autosomique dominante débutant dans l'enfance. Elle est liée à des mutations dans le gène *SCN4A* codant la sous-unité α du canal sodium Nav1.4 avec pour conséquence un déficit de l'inactivation de ce canal entraînant un excès de sodium dans la fibre musculaire avec sortie du potassium.

La maladie se traduit par des accès de faiblesse musculaire plus fréquents mais plus courts et moins sévères que dans la forme hypokaliémique. Entre les accès, l'examen électrique objective souvent une myotonie ayant parfois une traduction clinique. Le froid, le jeûne, le repos après l'exercice, une supplémentation en potassium sont des facteurs déclenchant des accès. Le traitement repose sur des repas fréquents riches en hydrates de carbone et des diurétiques réduisant le potassium sérique.

Syndrome d'Andersen

Ce syndrome associe de façon variable des paralysies périodiques, un allongement de QT, des troubles du rythme ventriculaire et des troubles dysmorphiques. Il résulte de mutations portant sur le gène codant le canal Kir2.1 (*inward-rectifying K⁺*).

Myotonies congénitales

Le phénomène myotonique (voir [chapitre 2](#)) est observé lors de dystrophies musculaires (maladie de Steinert) ou dans la paralysie périodique hyperkaliémique, mais il peut survenir de façon isolée dans les myotonies congénitales. Dans ce cas, la myotonie, plus ou moins généralisée, ne s'accompagne pas de déficit moteur, mais il peut exister une hypertrophie musculaire donnant au malade un aspect athlétique. Les formes dominantes (*maladie de Thomsen*) et les formes autosomiques récessives (*maladie de Becker*) sont liées le plus souvent à des mutations dans le gène *CLCN1* codant pour la protéine CIC-1 du canal chlore avec pour résultat une réduction de la conductance du chlore compromettant la repolarisation de la membrane musculaire. La myotonie peut être améliorée par des médicaments stabilisant le potentiel de membrane, tels que les hydantoïnes, la carbamazépine, la mexilétine.

La *paramyotonie congénitale d'Eulenburg* est une affection autosomique dominante due à une mutation dans le gène codant pour la sous-unité alpha du canal sodique voltage dépendant (*SCN4A*). Elle est particulière par le rôle déclenchant du froid et par l'aggravation lors de la répétition des contractions musculaires

(*myotonie paradoxale*). Le phénomène prédomine sur les muscles de la face, de la langue et des mains. L'ouverture des yeux après plusieurs contractions de l'orbiculaire des paupières et la déglutition d'une boisson froide sont difficiles. Une hypertrophie musculaire peut être notée.

Myopathies endocriniennes

Le système endocrinien joue un rôle important dans le contrôle de la structure et du fonctionnement du tissu musculaire. Nombre d'affections endocriniennes ont une sémilogie musculaire.

Hyperthyroïdie

Dans la maladie de Basedow, la participation musculaire se manifeste de façon habituelle par un déficit proximal des membres inférieurs : signe du tabouret. L'accentuation de ce déficit, sa diffusion aux membres supérieurs, l'association d'une amyotrophie caractérisent la myopathie thyrotoxique, corrigée par le traitement de l'hyperthyroïdie.

Les observations de myopathie thyrotoxique aiguë donnant lieu à des paralysies sévères et étendues, voire à des signes d'atteinte des muscles d'innervation bulbaire, sont plus discutées : l'hyperthyroïdie peut en effet n'intervenir qu'en aggravant ou en révélant une myasthénie, voire une paralysie périodique familiale. Les paralysies oculomotrices parfois associées à une exophtalmie basedowienne sont en relation avec un œdème et une infiltration lymphocytaire des muscles oculomoteurs.

Hypothyroïdie

Au cours de l'hypothyroïdie, le symptôme musculaire habituel est la lenteur de la décontraction mise en évidence par l'étude des réflexes tendineux et de la réponse idiomusculaire du muscle percuté. Dans certains cas, la participation musculaire se manifeste par des crampes, un enraidissement douloureux des muscles. Chez l'enfant une hypertrophie musculaire diffuse ou localisée aux mollets et aux bras peut réaliser un faux aspect athlétique (syndrome de Debré-Sémélaïne).

Hypercorticisme

L'hypercorticisme de la maladie de Cushing donne lieu à une faiblesse musculaire progressive, indolore, symétrique des muscles des ceintures, associée à une atrophie musculaire. La même altération musculaire est observée au cours des hypercorticismes thérapeutiques. Les altérations du muscle n'ont pas de caractère spécifique et paraissent liées au catabolisme protidique.

Maladie d'Addison

Au cours de cette maladie, des observations de contractures douloureuses en flexion des membres inférieurs ont été décrites. Il pourrait s'agir de l'association d'une maladie d'Addison et d'un *stiff legs syndrome* ayant un mécanisme immunologique commun.

Myopathie des affections osseuses métaboliques

Les troubles du métabolisme phosphocalcique observés dans l'hyperparathyroïdie et l'ostéomalacie peuvent donner lieu à un syndrome musculaire caractérisé par un déficit proximal avec conservation, voire exagération des réflexes tendineux. Le traitement de l'hyperparathyroïdie, ou la vitamine D dans le cas de l'ostéomalacie, assure la guérison de la myopathie.

Myopathies toxiques et médicamenteuses

Un syndrome myopathique peut être observé avec de nombreuses substances toxiques ou médicamenteuses. Parmi les substances toxiques, il faut citer l'alcool, l'héroïne, les amphétamines ; parmi les médicaments : les corticoïdes, la chloroquine, le clofibrate, la cimétidine, le lithium, les médicaments entraînant une hypokaliémie. En raison de leur très large utilisation, les statines sont actuellement la principale cause des myopathies iatrogènes. Tous les degrés de gravité peuvent être observés : élévation asymptomatique de la créatine-kinase, myalgies, déficit moteur à prédominance proximal, myopathie nécrosante à médiation immunologique nécessitant un traitement immunosuppresseur.

Syndromes musculaires aigus

La rhabdomyolyse et l'hyperthermie maligne sont des syndromes musculaires graves dont la survenue est favorisée par une pathologie musculaire préexistante.

Rhabdomyolyse

L'accès de rhabdomyolyse se traduit par des douleurs musculaires, une impotence, l'émission d'urines rougeâtres (myoglobinurie). Il existe une élévation massive du taux des enzymes musculaires dans le sérum. Le pronostic vital peut être mis en jeu par la survenue d'une insuffisance rénale aiguë et d'une hyperkaliémie.

Les causes de rhabdomyolyse sont multiples : causes toxiques et iatrogènes, lésions musculaires traumatiques (*crush syndrome*) ou ischémiques (occlusion de l'artère tibiale antérieure). La présence d'une myopathie, notamment métabolique, expose à des épisodes récidivants de rhabdomyolyse à l'occasion d'efforts physiques.

Hyperthermie maligne

Caractérisée par une susceptibilité aux anesthésiques halogénés ou aux curarisants dépolarisants, l'hyperthermie maligne associe une hyperthermie extrême et une rigidité musculaire généralisée, avec parfois rhabdomyolyse et myoglobinurie. Spontanément, l'évolution est souvent mortelle du fait de troubles du rythme cardiaque. L'arrêt immédiat de l'anesthésie, le traitement symptomatique et surtout le dantrolène permettent habituellement une évolution favorable. Transmise de façon autosomique dominante, l'hyperthermie maligne résulte d'une

accumulation anormale de calcium libre dans le sarcoplasme. Le diagnostic pré-anesthésique, chez les sujets ayant des antécédents familiaux nécessite une biopsie musculaire avec étude de la réponse à l'halothane et à la caféine. Le diagnostic génétique est possible lorsque le gène responsable a été identifié dans la famille. L'un des gènes identifiés code le récepteur à la ryanodine (*RYR1*) qui intervient dans la modulation des flux calciques.

Le spectre des myopathies liées à des mutations du récepteur musculaire à la ryanodine est en fait très large, pouvant avoir pour présentation une myopathie à prédominance axiale à début tardif, responsable d'une camptocormie.

Bibliographie

- Ahmed ST, Craven L, Russell OM, et al. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics* 2018 ; 15(4) : 943–53.
- Allenbach Y, Benveniste O. Apport des auto-anticorps au cours des myopathies auto-immunes. *Rev Neurol* 2023 ; 169(8-9) : 656–62.
- Bockhorst J, Wicklund M. Limb Girdle Muscular Dystrophies. *Neurol Clin* 2020 ; 38(3) : 493–504.
- Butterfield RJ. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy. *Continuum (Minneapolis)* 2019 ; 25(6) : 1640–61.
- Doughty CT, Amato AA. Toxic Myopathies. *Continuum (Minneapolis)* 2019 ; 25(6) : 1712–31.
- Duan D, Goemans N, Takeda S, et al. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers* 2021 ; 7(1) : 13.
- El-Wahsh S, Triplett J, Yiannikas C. Progressive Camptocormia With Head Drop and Dysphagia. *JAMA Neurol* 2023 ; 80(2) : 209–10.
- Fer F, Allenbach Y, Benveniste O. Myosites : de la classification au diagnostic. *Rev Med Interne* 2021 ; 42(6) : 392–400.
- Greenberg SA. Inclusion body myositis : clinical features and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019 ; 15 : 257–72.
- Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendro M, et al. Clinical guide for the diagnosis and follow-up of myotonic dystrophy type 1, MD1 or Steinert's disease. *Neurologia (Engl Ed)* 2020 ; 35(3) : 185–206.
- Heller SA, Shih R, Kalra R, Kang PB. Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2020 ; 61(4) : 436–48.
- Kley RA, Olivé M, Schröder R. New aspects of myofibrillar myopathies. *Current Opin Neurol* 2016 ; 29(5) : 628–34.
- Lundberg IE, Miller FW, Tjärnlund A, Bottai M. Diagnosis and classification of idiopathic inflammatory myopathies. *J Intern Med* 2016 ; 280(1) : 39–51.
- Meola G. Myotonic dystrophy type 2 : the 2020 update. *Acta Myol* 2020 ; 39(4) : 222–34.
- Mercuri E, Muntoni F. The ever-expanding spectrum of congenital muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2012 ; 72(1) : 9–17.
- Mul K. Facioscapulohumeral Muscular Dystrophy. *Continuum (Minneapolis)* 2022 ; 28(6) : 1735–51.
- Naddaf E, Barohn RJ, Dimachkie MM. Inclusion Body Myositis : Update on Pathogenesis and Treatment. *Neurotherapeutics* 2018 ; 15(4) : 995–1005.
- Oldfors A, DiMauro S. New insights in the field of muscle glycogenoses. *Curr Opin Neurol* 2013 ; 26(5) : 544–53.
- Olpin SE, Murphy E, Kirk RJ, et al. The investigation and management of metabolic myopathies. *J Clin Pathol* 2015 ; 68(6) : 410–7.

- Pénisson-Besnier I. Distal myopathies. *Rev Neurol* 2013 ; 169(8-9) : 534–45.
- Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. *Neurotherapeutics* 2018 ; 15(4) : 954–65.
- Rodolico C, Bonanno C, Pugliese A, et al. Endocrine myopathies : clinical and histopathological features of the major forms. *Acta Myol* 2020 ; 39(3) : 130–5.
- Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, et al. Malignant hyperthermia : a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015 ; 10 : 93.
- Torres PA, Helmstetter JA, Kaye AM, Kaye AD. Rhabdomyolysis : pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J* 2015 ; 15(1) : 58–69.
- Vasiljevski ER, Summers MA, Little DG, Schindeler A. Lipid storage myopathies : Current treatments and future directions. *Prog Lipid Res* 2018 ; 72 : 1–17.
- Venturelli N, Tordjman M, Ammar A, et al. Contribution of muscle MRI for diagnosis of myopathy. *Rev Neurol (Paris)* 2023 ; 179(1-2) : 61–80.
- Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol* 2019 ; 32(5) : 722–7.
- Yamashita S. Recent Progress in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *J Clin Med* 2021 ; 10(7) : 1375.
- Zanframundo G, Faghihi-Kashani S, Scirè CA, et al. Defining anti-synthetase syndrome : a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2022 ; 40(2) : 309–19.

28 Maladies de la jonction neuromusculaire

Les maladies résultant d'un trouble de la transmission chimique d'un nerf à un muscle squelettique au niveau d'une synapse sont étudiées dans ce chapitre. Les transmissions nerf-muscle cardiaque et nerf-muscle lisse s'effectuent selon des modalités différentes.

Transmission neuromusculaire

La transmission neuromusculaire se produit au niveau d'une synapse qui comprend un versant présynaptique — la terminaison axonale — et un versant postsynaptique — la plaque motrice. La plaque motrice est une région différenciée du sarcolemme présentant des replis réguliers réalisant des fentes synaptiques secondaires. Les *récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine* (RACH) sont situés au sommet des replis.

Le RACH est un complexe transmembranaire qui résulte de l'assemblage de cinq sous-unités délimitant un canal ionique central. Les sous-unités, codées chacune par un gène différent, ont la configuration 2α , 1β , 1δ , 1ϵ (récepteur de type adulte) ou 2α , 1β , 1δ , 1γ (récepteur de type fœtal ou fibre dénervée). Un site de liaison de l'*acétylcholine* (ACh) est situé sur chacune des deux sous-unités alpha. La fixation d'une molécule d'ACh sur chacune des deux sous-unités alpha provoque l'ouverture du canal ionique et une dépolarisation par entrée de Na^+ et sortie de K^+ . La liaison de l'ACh avec son récepteur est labile, et la dissociation de cette liaison est suivie de l'hydrolyse de l'ACh par l'*acétylcholinestérase* (AChE) présente dans la fente synaptique au niveau de la membrane basale qui recouvre la plaque motrice.

L'ACh, synthétisée dans les ramifications terminales de l'axone à partir de la choline et de l'*acétyl-CoA* sous l'influence de la choline acétylase, est stockée dans des vésicules présynaptiques. La transmission neuromusculaire repose sur la libération de quanta d'ACh, dont chacun correspond au contenu d'une vésicule. Au repos, la libération aléatoire d'un quantum d'ACh est responsable d'un MEPP (*Miniature End Plaque Potential*). L'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la terminaison axonale entraîne sa dépolarisation, l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, l'entrée de Ca^{++} et la sortie d'un grand nombre de quanta d'ACh. La sommation des MEPP provoque un potentiel de plaque dont la propagation (potentiel d'action musculaire) déclenche la contraction de la fibre. L'amplitude du potentiel de plaque est normalement très supérieure à celle nécessaire au déclenchement du potentiel propagé, d'où la notion de « marge de sécurité ».

Blocs neuromusculaires

Il existe plusieurs types de blocs neuromusculaires pouvant être définis par leur siège, pré- ou postsynaptiques et leur mécanisme, dépolarisation insuffisante ou excessive de la plaque motrice (tableau 28.1).

- Les blocs neuromusculaires observés en pathologie résultent d’une dépolarisation insuffisante qui peut être due :
 - à la présence d’anticorps se fixant sur les récepteurs de l’acétylcholine (myasthénie auto-immune) ou sur les terminaisons axonales interférant avec la sortie de l’acétylcholine (syndrome de Lambert-Eaton) ;
 - à des anomalies structurelles de la plaque motrice ou à des anomalies de la synthèse de l’acétylcholine : myasthénies congénitales.
- Les blocs neuromusculaires provoqués par des agents pharmacologiques utilisés en anesthésie sont de deux types :
 - les agents non dépolarisants agissent comme des antagonistes compétitifs et ne provoquent pas de potentiels d’action ;
 - les agents dépolarisants agissent comme des agonistes cholinergiques, mais la dépolarisation qu’ils produisent est durable car ils ne sont pas inactivés par la cholinestérase : un bloc de ce type peut survenir au cours d’une myasthénie en relation avec un surdosage en médicaments anticholinestérasiques.

Myasthénie auto-immune

La myasthénie (*myasthenia gravis*) est une maladie auto-immune provoquée dans la majorité des cas par des anticorps anti-RACH responsables d’un bloc neuromusculaire postsynaptique.

Tableau 28.1. Les blocs neuromusculaires.

		Causes
Dépolarisation insuffisante	<i>Blocs présynaptiques</i>	
	Déficit dans la synthèse ou le stockage de l’ACh Libération insuffisante d’ACh	Syndrome myasthénique congénital Syndrome de Lambert-Eaton ; toxine botulique
	<i>Blocs postsynaptiques</i>	
	Anticorps anti-RACH Déficit en rapsyne Pauvreté congénitale des fentes synaptiques secondaires Syndrome du canal rapide Antagonistes cholinergiques	Myasthénie auto-immune Syndrome myasthénique congénital Syndrome myasthénique congénital Syndrome myasthénique congénital Syndrome myasthénique congénital Curares non dépolarisants
Dépolarisation excessive	Surdosage en anti-AChE Déficit de la synthèse de l’AChE Syndrome du canal lent Agonistes cholinergiques	Syndrome myasthénique congénital Syndrome myasthénique congénital Curares dépolarisants (succinylcholine)

ACh : acétylcholine ; AChE : acétylcholinestérase ; RACH : récepteur nicotinique de l’acétylcholine.
Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

La prévalence de la myasthénie est d'environ 20 pour 100 000. Elle est plus fréquente chez la femme (deux pour un). Elle peut survenir à tout âge, avec deux pics d'incidence : deuxième et troisième décennies chez les femmes et septième décennie chez les hommes.

Sémiologie clinique

- La faiblesse musculaire est le fait majeur. Le déficit moteur myasthénique a la particularité d'être aggravé par une contraction soutenue ou répétée du muscle (*fatigabilité*) et de s'atténuer lors du repos, ce qui lui confère un caractère fluctuant.
- L'atteinte des muscles oculaires est la manifestation initiale la plus fréquente, révélatrice dans 50 % des cas. Elle se traduit par un ptosis et/ou une diplopie :
 - le ptosis est variable, habituellement asymétrique, avec parfois un contraste entre ptosis d'un côté et aspect rétracté de la paupière supérieure controlatérale liée à une activité neuronale accrue visant à corriger le ptosis. La surélévation passive de la paupière ptosée fait disparaître cette pseudo-rétraction ;
 - la diplopie a le même caractère de variabilité. À l'examen, la limitation de l'oculomotricité responsable de la diplopie peut être difficile à objectiver. Parfois, au contraire, le trouble oculomoteur est manifeste, pouvant simuler une paralysie de fonction. Le test au glaçon est positif lorsque l'application pendant 1 à 2 minutes d'un pack glacé sur la paupière supérieure abaissée permet de faire régresser le ptosis et/ou la diplopie. Associés ou non à des déficits dans d'autres territoires, les troubles oculomoteurs sont présents à la phase initiale de la maladie dans 75 % des cas. Au cours de l'évolution, ils sont pratiquement constants. La motilité oculaire intrinsèque est toujours respectée. On peut rapprocher de ces troubles oculomoteurs la faiblesse de l'orbiculaire des paupières (résistance à l'ouverture des yeux) qui, lorsqu'elle existe, est évocatrice.
- L'atteinte des muscles de la face peut donner un aspect de paralysie faciale ou de diplégie faciale.
- L'alimentation peut être rendue difficile en raison d'une faiblesse des muscles masticateurs s'accroissant au cours du repas et de l'atteinte des muscles pharyngolaryngés. Cette dernière peut aussi être responsable de troubles de la phonation s'accroissant au fil du discours.
- L'atteinte des muscles respiratoires se traduit par une dyspnée et une toux inefficace.
- Une faiblesse des muscles de la nuque est fréquente, donnant parfois lieu à un aspect de tête tombante.
- Au niveau des membres, le déficit myasthénique prédomine sur les muscles proximaux, n'apparaissant qu'à l'occasion d'un effort soutenu ou entravant en permanence l'activité du malade.
- La conservation des réflexes ostéotendineux et l'absence de troubles sensitifs sont des signes négatifs importants.
- On parle de *myasthénie oculaire* lorsque le déficit reste localisé aux muscles oculomoteurs après 2 ans d'évolution, ce qui représente 10 à 15 % des cas. La myasthénie

est dite généralisée lorsque le déficit intéresse d'autres territoires. La classification d'Osserman distingue plusieurs grades de gravité :

- grade I, myasthénie localisée (oculaire) ;
- grade II, myasthénie généralisée, légère (IIa) ou modérée (IIb) ;
- grade III, myasthénie généralisée sévère ;
- grade IV, crise myasthénique avec atteinte respiratoire entraînant une menace vitale.

Diagnostic électrophysiologique

Il repose sur un examen en stimulo-détection effectué habituellement avec des électrodes de surface. Le plus souvent, la stimulation porte sur le nerf cubital au coude et la réponse est détectée sur les muscles de l'éminence hypothénar. Le test peut aussi être effectué sur le nerf facial avec recueil sur l'orbiculaire des paupières. Le potentiel d'action musculaire enregistré résulte de la sommation des potentiels d'action des fibres activées à proximité de l'électrode. Avec une fréquence de stimulation de 5 Hz, le potentiel de plaque présente normalement une diminution d'amplitude entre la première et la cinquième stimulation. Chez le sujet sain, cela n'a pas de traduction sur le potentiel d'action musculaire. En revanche, chez le myasthénique, le potentiel de plaque peut chuter au-dessous de la marge de sécurité et ne pas déclencher de potentiel d'action. Le nombre de fibres activées diminue, et un *décrément* du potentiel de 10 % entre la deuxième et la cinquième stimulation est considéré comme significatif. L'examen peut être négatif en cas de myasthénie oculaire.

Test pharmacologique

Il consiste en l'injection d'un anticholinestérasique d'action rapide et brève : néostigmine (Prostigmine®). L'association à l'atropine prévient les effets muscariniques indésirables, notamment l'hypotension et la bradycardie. Le test est positif lorsqu'il montre une amélioration franche du bloc neuromusculaire évaluée sur la sémiologie clinique et sur la sémiologie électromyographique (figure 28.1).

Physiopathologie

- *Anticorps dirigés contre les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (RACH) :*
 - ces anticorps sont présents dans 80 % des myasthénies généralisées, mais dans 50 % seulement des formes purement oculaires. Ces anticorps déclenchent un processus de dégradations des RACH. À la diminution du nombre des récepteurs s'ajoutent des remaniements structurels de la fente synaptique qui est élargie et « simplifiée », ce qui expose davantage les molécules d'ACh à l'action de l'AChE. Parfois, interviennent aussi des anticorps bloquants, interférant avec le site de liaison de l'ACh. Au total, il existe une diminution de l'amplitude des MEPP dont la sommation peut devenir insuffisante pour provoquer un potentiel de plaque capable de déclencher le potentiel d'action musculaire ;
 - une *myasthénie néonatale transitoire* est présente chez environ 20 % des nouveau-nés de mère myasthénique liée au passage transplacentaire des anticorps maternels anti-RACH. Ce syndrome est réversible en quelques semaines. Ni la

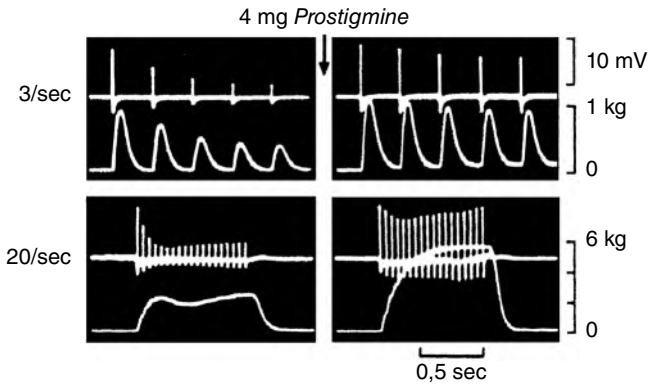


Figure 28.1. Électromyographie sous stimulation.

Myasthénie : enregistrement simultané de la réponse électromyographique et de la réponse mécanique du muscle adducteur du pouce sous stimulation du nerf cubital à la fréquence de 3 par seconde, puis de 20 par seconde. Le décrément (à gauche) est corrigé 15 minutes après l'injection intramusculaire de 4 mg de Prostigmine® (à droite).

Source : Neurologie, 9782294714511, Cambier J, Masson M, Masson C, et al., Elsevier Masson SAS, 2012.

sévérité de la myasthénie de la mère ni le taux des anticorps anti-RACH maternels ne permettent d'en prévoir la survenue ;

- une *myasthénie fœtale*, beaucoup plus rare, est liée au passage transplacentaire d'anticorps maternels dirigés contre la forme fœtale du RACH. La mère, dont les RACH sont de type adulte, peut être peu touchée ou totalement asymptomatique alors que le nouveau-né a une forme sévère à la naissance avec un début anténatal pouvant donner lieu à une arthrogrypose ;
- les traitements par la *D-pénicillamine* se compliquent parfois d'un syndrome en tous points comparable à la myasthénie auto-immune, avec présence d'anticorps anti-RACH. Ce syndrome est habituellement réversible à l'arrêt du traitement ;
- les *inhibiteurs de point de contrôle (immune checkpoint inhibitors)* peuvent induire en quelques semaines une myasthénie oculaire qui peut évoluer rapidement vers une myasthénie généralisée sévère, séropositive pour les anticorps anti-RACH. Cette myasthénie est souvent associée à une myosite ou une myocardite.
- Dans les formes séronégatives pour les anticorps anti-RACH, d'autres anticorps spécifiques de la myasthénie ont été mis en évidence :
 - des anticorps anti-MuSK sont trouvés dans 40 % des myasthénies généralisées séronégatives pour les anticorps anti-RACH (MuSK est une protéine membranaire nécessaire à l'agrégation des RACH). Les formes avec anticorps anti-MuSK sont plus fréquentes chez les femmes à tout âge. L'atteinte des muscles bulbaires et respiratoires est particulièrement marquée et une amyotrophie de la langue peut être observée. Il existe une corrélation entre le titre des anticorps anti-MuSK et la sévérité de la maladie ;

- *anticorps anti-LRP4 (Low-Density Lipoprotein Receptor)*. LRP4 est le récepteur postsynaptique de l'agrine. La liaison agrine-LRP4 active MuSk, permettant l'ancrage des récepteurs de l'ACh à la membrane postsynaptique ;
- certaines formes sont séronégatives pour ces différents anticorps.
- *Des anticorps non spécifiques peuvent être observés* : anticorps antimuscles striés présents habituellement dans les myasthénies avec thymome ; anticorps antinucléaires, antithyroïdiens, antifacteur intrinsèque devant faire suspecter une maladie auto-immune associée.

Thymus et myasthénie

- Dans 15 à 20 % des cas, la myasthénie est associée à une tumeur du thymus : il s'agit en général d'une myasthénie sévère, d'apparition tardive, sans prédominance de sexe avec de façon pratiquement constante des anticorps anti-RACH positifs. La tumeur est un lymphoépithéliome associant la prolifération des deux types principaux de cellules thymiques, lymphocytes et cellules épithéliales. La malignité de ces thymomes tient surtout à leur extension locale et à l'envahissement du médiastin.
- Dans 75 % des cas, le thymus est macroscopiquement normal, mais il existe des anomalies histologiques relativement spécifiques : follicules germinatifs à centre clair.

Il existe dans le thymus des cellules myoïdes portant des récepteurs de l'ACh : c'est à ce niveau que pourrait se produire la rupture de la tolérance du système immunitaire avec recrutement de cellules *T-helper* favorisant la production des anticorps anti-AChR par les lymphocytes.

Évolution

L'évolution de la myasthénie est irrégulière et assez imprévisible. Certaines aggravations tiennent à l'accentuation du bloc de transmission neuromusculaire par un agent médicamenteux. Les médicaments contre-indiqués ou déconseillés comprennent notamment : curarisants, quinine et dérivés, certains antibiotiques (dont les aminosides, la ciprofloxacine, les tétracyclines), bêtabloquants, diphénylhydantoïne, carbamazépine, dantrolène, D-pénicillamine, interféron alpha, benzodiazépines, neuroleptiques, magnésium, lithium. Une aggravation peut aussi être favorisée par un surmenage musculaire, un traumatisme ou une intervention, une maladie intercurrente ou divers facteurs endocriniens (hyperthyroïdie, grossesse surtout dans les premiers mois et lors du post-partum).

Les *accidents respiratoires* constituent le risque majeur lors de ces aggravations. Deux processus menacent la fonction respiratoire, d'une part l'encombrement trachéobronchique (troubles de la déglutition, hypersécrétion, inefficacité de la toux), d'autre part l'hypoventilation (paralysies des muscles intercostaux et du diaphragme). Lors de ces « crises myasthéniques », il peut être difficile de distinguer les phénomènes déficitaires relevant du bloc myasthénique et les paralysies résultant d'un bloc par dépolarisation irréversible en relation avec un excès de médication anticholinestérasique. Le traitement dans une unité de soins intensifs est impératif.

L'évolution générale de la maladie est capricieuse. D'une façon générale, on admet que le potentiel évolutif de la myasthénie est plus sévère durant les trois premières années. Bien souvent, passé ce délai, les troubles sont relativement stables. Parfois, le déficit permanent de certains muscles s'accompagne d'une amyotrophie.

Traitement

Le traitement symptomatique du bloc neuromusculaire repose sur les médicaments anticholinestérasiques.

- La néostigmine (Prostigmine®), d'action rapide et pouvant être administrée par voie parentérale, est surtout utile en début de journée si des troubles de la déglutition gênent la première prise.
- Les médicaments disponibles par voie orale sont la pyridostigmine (Mestinon®) dont la durée d'action est de 3 à 4 heures (une forme retard peut être administrée au coucher lorsque des symptômes, notamment une difficulté de déglutition, sont présents dès le réveil) et l'ambénomium (Mytelase®) dont la durée d'action est de 5 à 6 heures. Ces médicaments dont l'action est purement symptomatique n'entraînent souvent qu'une amélioration partielle, en particulier en cas de myasthénie oculaire et dans les formes avec anticorps anti-MuSK, et, en tout cas, laissent persister l'agression anti-RACH.

Le traitement de l'agression auto-immune des RACH repose à court terme sur les échanges plasmatiques ou sur les IgG IV, à long terme sur les corticoïdes, les immunosuppresseurs et la thymectomie.

- Les échanges plasmatiques et immunoglobulines IV ont un effet souvent spectaculaire, mais le résultat n'excède généralement pas quelques semaines. Ils sont surtout utiles pour le traitement des crises myasthéniques.
- Les corticoïdes et immunosuppresseurs, isolément ou en association, ont à long terme une influence favorable sur l'évolution de la myasthénie. Leur utilisation est envisagée lorsqu'il existe une gêne fonctionnelle notable résistant aux anticholinestérasiques. Lorsqu'une amélioration rapide est nécessaire, le traitement corticoïde, qui entraîne parfois une aggravation initiale, peut être débuté sous couvert d'une série d'échanges plasmatiques ou d'IgG IV. La prednisone débute à la dose initiale de 1 mg/kg par jour (0,5 mg/kg/j en cas de myasthénie oculaire) est ensuite réduite progressivement jusqu'à la posologie minimale efficace. Ce traitement pourrait diminuer le risque d'évolution d'une myasthénie oculaire vers une myasthénie généralisée. Les immunosuppresseurs (azathioprine ou mycophénolate mofétil) sont indiqués en association aux corticoïdes en cas de réponse insuffisante ou pour permettre d'en réduire la posologie, voire de les interrompre. D'autres immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes résistantes aux traitements précédents (rituximab, tacrolimus, cyclophosphamide). Les inhibiteurs du complément C5 et les anticorps monoclonaux dirigés contre les récepteurs néonataux Fc peuvent apporter un bénéfice chez les patients restant symptomatique malgré le traitement immunosuppresseur.
- Thymectomie. Il est généralement admis que cette intervention peut améliorer l'histoire naturelle de la myasthénie en termes de rémissions complètes et d'améliorations cliniques. Les résultats sont plus favorables lorsque l'exérèse du tissu

thymique est complète, lorsqu'il s'agit de sujets jeunes, de formes généralisées avec présence d'anticorps anti-RACH, et lorsque la myasthénie évolue depuis peu de temps. La thymectomie n'est pas indiquée dans les formes avec anticorps anti-MuSK. Lorsqu'il existe un thymome, l'indication opératoire est formelle pour des raisons carcinologiques, mais les résultats sur la myasthénie sont aléatoires et il arrive même qu'une myasthénie apparaisse au décours d'une thymectomie.

Syndrome de Lambert-Eaton

Le syndrome de Lambert-Eaton est une maladie auto-immune rare responsable d'un bloc neuromusculaire présynaptique le plus souvent en relation avec la présence d'anticorps anticanaux calciques voltage-dépendants (anti-CCVD). Seuls 10 à 15 % des cas sont séronégatifs.

Il se manifeste par un déficit moteur à prédominance proximale dont la caractéristique fondamentale est la potentiation. Ce phénomène se traduit cliniquement par un renforcement passager de la force musculaire lors d'un effort soutenu ou de contractions successives. La potentiation est surtout bien mise en évidence par l'électromyographie qui montre lors des stimulations à haute fréquence (50 Hz) un incrément, c'est-à-dire une augmentation de l'amplitude des potentiels d'actions moteurs, parfois de plus de 100 %. La faiblesse musculaire débute habituellement au niveau des membres inférieurs. L'atteinte des muscles oculaires et bulbaires est plus rare que dans la myasthénie. Les réflexes ostéotendineux sont diminués ou absents, mais peuvent réapparaître après un exercice musculaire. Une dysautonomie est présente chez plus de 80 % des patients ; une sécheresse de la bouche est particulièrement fréquente. Le syndrome de Lambert-Eaton est lié à un trouble de la libération de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques de la jonction neuromusculaire et du système nerveux autonome. Les anticorps anti-CCVD entraînent une perte fonctionnelle des CCVD, réduisant l'entrée du calcium dans la terminaison nerveuse et la libération de l'acétylcholine lors de l'arrivée du potentiel d'action. Le syndrome de Lambert-Eaton peut être primitif, mais dans 50 à 60 % des cas, il a la signification d'un syndrome paranéoplasique, le plus souvent un cancer bronchique à petites cellules dont il peut être révélateur. Dans ces cas paranéoplasiques, le traitement de la tumeur s'impose.

Un traitement symptomatique par la 3,4-diaminopyridine allonge la durée d'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, en bloquant les canaux potassiques voltage-dépendants, ce qui prolonge le potentiel d'action.

En l'absence de réponse à un traitement symptomatique, un traitement corticoïde ou par azathioprine doit être discuté.

Syndromes myasthéniques congénitaux non auto-immuns

- Il est essentiel de distinguer ces syndromes de la myasthénie auto-immune car la thymectomie, les immunosuppresseurs, les échanges plasmatiques, les IgG IV ne sont évidemment pas indiqués dans ces cas. Il s'agit d'un groupe très

hétérogène d'affections génétiques dans lesquelles le syndrome myasthénique, parfois très sévère dès la naissance sous la forme d'épisodes d'apnée, peut aussi apparaître plus tardivement, voire chez l'adulte chez qui il est habituellement moins sévère. Plus de 30 mutations de transmissions autosomales dominantes, récessives ou survenant de novo ont été décrites.

- On distingue des syndromes myasthéniques congénitaux dus à un dysfonctionnement présynaptique, synaptique ou postsynaptique :

- *les syndromes myasthéniques congénitaux présynaptiques* peuvent résulter d'anomalies portant sur le transport axonal, la synthèse de l'acétylcholine (déficit en choline acétyltransférase [ChAT]), l'exocytose des vésicules synaptiques ;

- *les syndromes myasthéniques congénitaux synaptiques* résultent de mutations codant pour des protéines synaptiques, notamment COLQ qui code pour une protéine jouant un rôle majeur dans l'ancrage de l'acétylcholinestérase (AChE) à la lame basale ;

- *les syndromes myasthéniques congénitaux postsynaptiques* sont les plus fréquents. Ils sont dus à des mutations portant sur des gènes codant pour les sous-unités du RACH ou sur des gènes intervenant dans le groupement et l'ancrage des RACH sur la membrane postsynaptique (protéine MuSK, agrine, rapsyne...). Les mutations de gènes codant les sous-unités du récepteur de l'acétylcholine causent des blocs postsynaptiques par deux mécanismes :

- anomalies cinétiques du RACH qui peuvent être responsables d'un syndrome du canal lent (allongement de la durée d'ouverture) ou d'un syndrome du canal rapide (raccourcissement du temps d'ouverture),

- diminution du nombre des récepteurs de l'acétylcholine.

- *Les médicaments les plus utilisés* sont les inhibiteurs de la cholinestérase et la 3,4-diaminopyridine, mais ils doivent être utilisés avec prudence car ils peuvent entraîner une aggravation notamment dans le cas d'un déficit en acétylcholinestérase (mutation COLQ) et de syndrome du canal lent.

Bibliographie

- Becquart O, Lacotte J, Malissart P, et al. Myasthenia gravis induced by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother* 2019 ; 42(8) : 309–12.
- Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* 2021 ; 39(1) : 133–46.
- Cimpoca-Raptis BA, Ciobanu AM, Gica N, et al. Fetal Surveillance in Pregnancies with Myasthenia Gravis. *Medicina (Kaunas)* 2021 ; 57(11) : 1277.
- Cron MA, Maillard S, Villegas J, et al. Thymus involvement in early-onset myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2018 ; 1412(1) : 137–45.
- Dresser L, Wlodarski R, Rezaei K, Soliven B. Myasthenia Gravis : Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med* 2021 ; 10(11) : 2235.
- Finsterer J, Oh SJ, Dimachkie MM, Barohn RJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 2018 ; 36(2) : 379–94.
- Finsterer J. Congenital myasthenic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14(1) : 57.
- Gronseth GS, Barohn R, Narayanaswami P. Practice advisory : Thymectomy for myasthenia gravis (practice parameter update) : Report of the Guideline Development, Dissemination,

- Implementation Subcommittee of the American Academy of neurology. *Neurology* 2020 ; 94(16) : 705–9.
- Huang YT, Chen YP, Lin WC, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020 ; 11 : 634.
- Jimshelishvili S, Marwaha K, Sherman AI. Physiology, Neuromuscular Transmission. 2022. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2022 Jan.
- Lisak RP, Richman DP. Thymectomy and myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci* 2020 ; 117(51) : 32195–6.
- Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostic, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022 ; 21(12) : 176–88.
- Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis : 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol* 2019 ; 18(3) : 259–68.

29 Troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux sont définis par un retard ou un déficit des acquisitions attendues normalement au cours de l'enfance dans le domaine de la motricité, de l'affectivité, des capacités cognitives. Les causes des anomalies neurodéveloppementales sont multiples, comprenant des causes acquises et des causes génétiques :

- causes acquises : carences sociales et nutritionnelles, infections, exposition à des toxiques (alcool, drogues illicites) ou à certains médicaments, traumatismes de la période périnatale et encéphalopathie hypoxique/anoxique néonatale ;
- causes génétiques : maladies héréditaires du métabolisme et anomalies de la maturation cérébrale.

Développement psychomoteur

La connaissance des étapes du développement psychomoteur normal est utile pour suspecter précocement une anomalie (**encadré 29.1**). Un examen neuropsychologique approfondi est alors nécessaire pour distinguer ce qui revient à un retard global et à des troubles spécifiques pouvant porter sur l'acquisition du langage, des praxies, des capacités spatiales et gnosiques.

Encéphalopathie hypoxique/ischémique périnatale

Cette encéphalopathie est responsable de faits regroupés sous le terme d'infirmité motrice cérébrale :

- *la diplopie spastique* (syndrome de Little) est en relation avec des lésions corticales. Une paraparésie spastique apparaît précocement. Elle retarde l'apprentissage de la marche, qu'elle perturbe par l'hyperextension et par l'adduction permanente des membres inférieurs. De façon plus exceptionnelle, le tableau peut être celui d'une tétraparésie spastique avec syndrome pseudobulbaire. Le syndrome pseudobulbaire, responsable initialement de troubles de l'alimentation et ultérieurement d'une dysarthrie, peut être au premier plan ;
- *l'athétose bilatérale* est caractérisée par des mouvements anormaux de type dystonique ou choréo-athétosique, associés souvent à une hypertonie et à de la dysarthrie. Les lésions prédominent sur les noyaux de la base. L'acquisition de la motilité volontaire et de la parole est perturbée. La responsabilité d'un ictère nucléaire est parfois démontrée. Dans d'autres cas, le syndrome d'athétose double est en relation avec des lésions prédominantes du striatum (état marbré) dont les relations avec une anoxie néonatale sont discutées ;

Encadré 29.1**Les étapes du développement psychomoteur**

- *À la naissance*, l'altération du système nerveux se révèle par des troubles de la vigilance, de la succion, de la déglutition, des fonctions végétatives (température, respiration), des anomalies oculaires. Normalement, les membres se tiennent en demi-flexion lorsque l'enfant est couché sur le dos ; si l'on déprime brusquement le matelas, il se produit un bref mouvement en extension et abduction des quatre membres (signe de Moro). Il existe normalement un réflexe de préhension (*grasping*) et un réflexe de succion. Enfin, le réflexe cutané plantaire répond en extension.
- *Vers l'âge de 2 mois*, l'enfant tient sa tête, il sourit, émet quelques sons.
- *Vers 3 ou 4 mois*, bien qu'il persiste une hypotonie de fond, les mouvements spontanés s'enrichissent de telle sorte qu'on peut reconnaître un déficit moteur.
- *À 5 ou 6 mois*, l'enfant atteint un objet à sa portée et le saisit, en même temps que le réflexe de préhension disparaît, ainsi que le signe de Moro. Le tonus musculaire s'affirme parallèlement au redressement et à l'acquisition de la position assise.
- *À 9 mois*, l'enfant porte un biscuit à la bouche, il fait des efforts pour se redresser.
- *À 1 an*, il tient debout, ce qui coïncide avec la réponse en flexion du cutané plantaire.
- *À 15 mois*, l'enfant marche seul, réclame les objets en les désignant, utilise un jargon de quelques mots.
- *À 18 mois*, la dominance manuelle se précise, l'enfant obéit aux ordres simples et utilise de courtes phrases.

• *l'hémiplégie cérébrale infantile* résulte le plus souvent d'une lésion acquise durant la première enfance. Elle se singularise par l'hypertonie marquée, les syncinésies d'imitation homolatérales, l'association fréquente de quelques manifestations dystoniques et d'une épilepsie. Parfois, la croissance des deux hémicorps est asymétrique.

L'infirmité motrice cérébrale, dans ses différents aspects, peut être remarquablement dissociée de toute atteinte des fonctions cognitives. Cependant, il est loin d'en être toujours ainsi : bon nombre d'infirmités motrices cérébrales ont un quotient intellectuel inférieur à la normale. Une prise en charge spécialisée de ces enfants, prenant en compte l'ensemble des déficits, doit être entreprise le plus précocement possible.

Agénésie du corps calleux

C'est une anomalie fréquente du développement. En l'absence du corps calleux, les fibres normalement destinées à l'hémisphère controlatéral s'orientent longitudinalement dans l'hémisphère ipsilatéral. Lorsque l'agénésie du corps calleux est isolée, son expression clinique peut se limiter à un retard des acquisitions,

notamment dans le domaine des praxies et de la reconnaissance visuelle, notamment des visages. L'agénésie peut n'être reconnue que tardivement, à l'occasion de crises d'épilepsie. Le pronostic est beaucoup plus sévère lorsque l'agénésie du corps calleux n'est qu'un élément d'un syndrome plus complexe tel que le syndrome d'Aicardi qui comporte des anomalies oculaires et dont l'hérédité est dominante liée à l'X.

Anomalies de la migration neuronale

Ces anomalies peuvent résulter de troubles portant sur la prolifération des neurones dans la zone germinale paraventriculaire, sur leur migration vers le cortex, sur leur organisation dans le cortex et sur les phénomènes d'apoptose. Leur cause peut être génétique ou acquise sous l'influence d'agressions diverses (ischémiques, toxiques, virales) survenant in utero. Elles sont parfois associées à d'autres troubles développementaux tels que l'agénésie du corps calleux, du cervelet, dysmorphie faciale (syndrome de Miller-Dieker), dystrophie musculaire congénitale (syndrome de Walker-Warburg, syndrome « muscle-œil-cerveau »). Ces anomalies peuvent être reconnues très tôt, parfois dès la naissance, sur des anomalies morphologiques, des troubles moteurs majeurs, une encéphalopathie épileptique. Elles ne sont souvent reconnues que plus tard sur la constatation d'un retard psychomoteur ou l'apparition de crises d'épilepsie souvent pharmacorésistantes.

- La *lissencéphalie* (aspect lisse du cortex) est définie par la raréfaction des circonvolutions (agyrie) et un épaississement du cortex (pachygyrie). Plusieurs gènes peuvent être en cause dont *LIS1* et *DCX* (gène de la double cortine liée à l'X).
- La *polymicrogyrie* est caractérisée par de multiples petits gyri accolés donnant un épaississement apparent du cortex qui est en fait aminci. En imagerie, l'IRM montre des sillons de petite taille, serrés les uns contre les autres, difficiles à distinguer d'une lissencéphalie. La forme périssylvienne, encore appelée dysplasie operculaire, donne lieu à un syndrome pseudobulbaire. La polymicrogyrie peut être génétique ou résulter d'agressions cérébrales prénatales de nature diverse.
- La *schizencéphalie* : c'est une fente bordée de substance grise s'étendant du cortex à la paroi ventriculaire. Les parois de la fente peuvent être fusionnées (type I) ou largement déhiscentes (type II), faisant communiquer espace sous-arachnoïdien et cavité ventriculaire. L'anomalie est souvent bilatérale et associée à une polymicrogyrie. Des mutations ont été trouvées dans le gène codant la chaîne alpha 1 du collagène de type 4 (*COL4A*). La schizencéphalie doit être distinguée de la porencéphalie dans laquelle la communication entre espace sous-arachnoïdien et cavité ventriculaire n'est pas bordée par de la substance grise.
- La *microcéphalie* est caractérisée par une réduction du périmètre crânien qui est un reflet d'un développement insuffisant du cerveau. Elle peut être constatée dès la naissance ou seulement plus tard par la surveillance du périmètre crânien. La cause peut être génétique ou acquise (rôle du virus ZIKA). La microcéphalie doit être distinguée de la craniosténose qui résulte d'une fusion prématurée des sutures crâniennes et qui est accessible à un traitement chirurgical.

- La *mégaloencéphalie*, présente à la naissance ou constatée secondairement, résulte d'une prolifération anormale des neurones. L'anomalie peut être unilatérale. La mégaloencéphalie est plus fréquente chez les garçons. L'autisme en est une manifestation fréquente. Elle doit être distinguée de la macrocéphalie sans anomalie cérébrale sous-jacente. Des mutations dans le gène *PI3K* (phosphoinositide 3-kinase) ont été trouvées.

- Les *hétérotopies de la substance grise* comprennent :
 - les *hétérotopies nodulaires périventriculaires* qui bordent la paroi des ventricules latéraux. Ce sont les plus fréquentes. Certaines sont familiales causées notamment par des mutations du gène *FLNA* (Xq28) ;
 - les *hétérotopies en bande sous-corticales* : il existe une couche de neurones située sous le cortex normal (« double cortex ») dont elle est séparée par une fine couche de substance blanche. Des mutations dans *DCX* ou dans *LIS1* sont habituellement en cause.
- Les *dysplasies corticales focales*, qui sont une cause majeure d'épilepsie, ont été étudiées dans le [chapitre 11](#).

Retards mentaux liés à l'X

Syndrome de l'X fragile

- Ce syndrome est la conséquence de l'inhibition de la transcription du gène *FMR1* (*Fragile X Mental Retardation* — Xq27.3), causée par l'expansion de la répétition de triplets CGG. Une expansion supérieure à 200, dite complète, a pour conséquence une absence de transcription du gène.
- Le syndrome de l'X fragile est la cause la plus fréquente de retard mental héréditaire. Son incidence est de 1/4 000 chez le garçon chez qui il se traduit notamment par un retard du langage pouvant être associé à un syndrome inattention-hyperactivité et à des traits autistiques. Le retard mental est plus ou moins sévère. Il est associé inconstamment à une dysmorphie faciale (visage allongé, prognathisme, grandes oreilles à implantation basse), et une macro-orchidie. La fille hétérozygote peut être asymptomatique ou présenter un retard mental léger à modéré.
- Lorsque la répétition du triplet est comprise entre 51 et 199 (« prémutation »), le gène est transcrit mais l'efficacité translationnelle du mRNA est faible. Cette prémutation est responsable chez l'homme de plus de 50 ans d'un syndrome neurodégénératif : le FXTAS (*Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome*) (voir [chapitre 18](#)).

Syndrome de Rett

Ce syndrome est une maladie dominante liée à l'X, observé chez les filles avec une incidence d'environ un pour 15 000 naissances féminines. Une mutation est trouvée le plus souvent sur le gène *MECP2* (*Methyl-CpG-Binding Protein 2*). Il s'agit habituellement de cas sporadiques traduisant une mutation de novo. Chez

le garçon la mutation est responsable d'encéphalopathies plus sévères ne ressemblant pas au syndrome de Rett.

Le développement est initialement normal. Une stagnation des acquisitions psychomotrices, du langage et de la croissance du périmètre crânien apparaît entre 6 et 18 mois, suivie d'une régression avec notamment perte de l'utilisation des mains et apparitions de stéréotypies manuelles à type de battements, de frottements, parfois automutilations.

Une stabilisation plus ou moins longue peut ensuite être observée chez des patientes qui ont un déficit intellectuel sévère et un langage très réduit. La marche est anormale, dystonique. À la différence de l'autisme, on observe une récupération du contact avec l'entourage, notamment visuel « regard perçant ». Le syndrome peut aussi comporter des épisodes d'apnée ou d'hyperventilation. L'EEG (électroencéphalogramme) est constamment anormal et des crises d'épilepsie existent dans environ 50 % des cas.

Insuffisance en créatine liée à l'X

Ce syndrome résulte de mutations du gène codant le transporteur de la créatine (Xp28). Le retard mental est associé à un retard de langage. Une épilepsie est fréquente. La spectroscopie RM montre le déficit en phosphocréatine intracérébrale. La transmission peut aussi être autosomique récessive lorsque le syndrome résulte d'un déficit en guanidinoacétate méthyltransférase ou en glycine aminotransférase.

Trisomie 21

La trisomie 21 (syndrome de Down, mongolisme), outre les anomalies morphologiques qui la caractérisent, donne lieu à une hypotonie généralisée et à un trouble sévère du développement intellectuel. Son incidence augmente avec l'âge de la mère. Une hypoplasie de l'odontoïde doit être recherchée pour prévenir une luxation atloïdo-axoïdienne et une compression médullaire.

Un retard mental, des anomalies morphologiques et souvent des crises d'épilepsie peuvent être observés en relation avec des anomalies portant sur d'autres chromosomes : trisomies, monosomies, délétions diverses.

Syndrome d'Angelman

Ce syndrome comporte un retard sévère du développement psychomoteur, une absence d'expression verbale, une microbrachycéphalie, un nez pointu, un prognathisme, une bouche large et souriante, une hypotonie axiale, une spasticité des membres à prédominance distale. Le comportement est joyeux, sociable. L'EEG est habituellement anormal et des crises d'épilepsie sont fréquentes. Le syndrome est causé par des anomalies portant sur le chromosome 15 (15q11-13) d'origine maternelle.

Des anomalies de la même région du chromosome 15 d'origine paternelle sont en cause dans le *syndrome de Prader-Willi*, associant retard mental, hypotonie, obésité, hypogonadisme.

Syndrome de Williams

Lié à une délétion en 7q11-23, ce syndrome est dominé par les difficultés visuospatiales contrastant avec de bonnes compétences dans le domaine du langage, de la musique (en dépit d'une hyperacousie avec phonophobie) et une bonne adaptation sociale. Un agrandissement du gyrus temporal supérieur et une perte de l'asymétrie entre les planum temporaux ont été notés.

Troubles spécifiques de l'acquisition du langage

Des troubles de l'acquisition du langage peuvent survenir de façon primitive, en l'absence d'une explication telle que surdité, retard intellectuel global, environnement socio-familial défavorable, autisme. Ils peuvent porter sur le langage oral ou le langage écrit (dyslexie, dysorthographe). Ces troubles, plus fréquents chez les garçons, ont souvent un caractère familial. Plusieurs loci ont été identifiés pouvant être en cause dans la susceptibilité à la *dyslexie développementale*. Des mutations du gène *FOXP2* (chromosome 7q) ont été trouvées dans un trouble particulier de l'expression verbale identifié sous le nom de *dyspraxie verbale*.

Le bégaiement est un trouble de la fluence verbale apparaissant lors de l'émission de la parole. Il se manifeste par des répétitions de sons, de mots ou des pauses entre le son et les mots. Dans sa forme développementale, il survient chez 1,4 % des enfants de moins de 10 ans, le plus souvent un garçon. Une composante génétique est fréquente. Ses répercussions sociales dépendent de son intensité et de sa persistance chez l'adulte.

Troubles du développement relationnel : « spectre de l'autisme »

L'autisme est une affection neurodéveloppementale fréquente (1 enfant sur 150) qui touche beaucoup plus souvent les garçons que les filles. Il peut être soupçonné très précocement, dès l'âge de 2 ans, sur le déficit de la communication verbale et non verbale sous toutes ses formes : regard, recherche de contact, manifestations affectives et sur une restriction des champs d'intérêt avec des comportements répétitifs. Plus tard, on note l'absence d'empathie, le retard du langage qui n'est pas tourné vers la communication. Un retard intellectuel est observé dans 70 % des cas et des crises épileptiques dans 30 % des cas : l'existence de crises d'épilepsie précoces pourrait favoriser l'émergence de traits autistiques. Des éléments du syndrome déficit de l'attention-hyperactivité peuvent être observés.

Des anomalies du développement volumétrique du cerveau ont été notées en IRM avec à un stade très précoce une croissance excessive, secondairement retour

à un volume normal, puis régression accélérée du volume cérébral. Les anomalies porteraient davantage sur la surface que sur l'épaisseur du cortex. Les études en IRM fonctionnelle de la connectivité sont en faveur d'une diminution de la connectivité à distance contrastant avec une connectivité accrue des circuits locaux. Un rôle particulier a été attribué au dysfonctionnement du système des *neurones miroirs* et du *default mode network* impliqués dans la compréhension des états mentaux d'autrui (« théorie de l'esprit ») et dans la capacité à partager les émotions d'autrui (empathie). Le rôle d'une susceptibilité génétique est généralement admis. Des *traits autistiques* peuvent être observés dans diverses affections liées à l'X : syndrome de Rett, syndrome de l'X fragile, syndrome de Turner (X0), de Klinefelter (XXY), syndrome de déficit en créatine. De façon plus générale, des traits autistiques peuvent survenir dans toutes les affections susceptibles de retentir sur le cerveau en développement qu'elles soient de nature génétique, métabolique, infectieuse ou toxique.

Syndrome d'Asperger

Il peut être rapproché de l'autisme de haut niveau sans déficience intellectuelle. Observé surtout chez les garçons, il est dominé par les anomalies des interactions sociales liées au déficit de la compréhension des aspects émotionnels de la communication.

Syndrome trouble de l'attention-hyperactivité

La prévalence de ce syndrome atteint 5 % chez l'enfant. Chez les apparentés au premier degré, le risque est multiplié par 5 à 10. Des éléments du syndrome dysexécutif frontal sont souvent présents et l'imagerie fonctionnelle montre une hypoactivation du cortex préfrontal. Le syndrome perturbe la vie familiale, l'adaptation scolaire et à terme l'insertion socioprofessionnelle avec un risque aggravé de délinquance, d'accident et de suicide. Ces enfants doivent donc bénéficier très tôt d'une prise en charge visant à adapter les conditions éducatives dans le milieu familial et scolaire associée éventuellement à un traitement psychostimulant (méthylphénidate ou dexamphétamine).

Bibliographie

- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2020 ; 6(1) : 9.
- Chahil G, Bollu PC. Rett Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Ecker C, Bookheimer S, Murphy DGM. Neuroimaging in autism spectrum disorder : brain structure and function across lifespan. *Lancet Neurol* 2015 ; 14(11) : 1121-34.
- Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010 ; 38(2) : 154-66.
- Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development : clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014 ; 13(7) : 710-26.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Hazlett HC, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2017 ; 3 : 17065.

- Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder : definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr* 2020 ; 9(Suppl 1) : S55–65.
- Jeon H, Lee SH. From Neurons to Social Beings : Short Review of the Mirror Neuron System Research and Its Socio-Psychological and Psychiatric Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018 ; 16(1) : 18–31.
- Kattuo MI, Das JM. Lissencephaly. [Updated 2022 Jul 4]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Madaan M, Mendez MD. Angelman Syndrome. [Updated 2022 Aug 8]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Mirkovic B, Gérardin P. Asperger's syndrome. *Encephale* 2019 ; 45(2) : 169–74.
- Rajaprakash M, Leppert ML. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatr Rev* 2022 ; 43(3) : 135–47.
- Ramaswami G, Geschwind DH. Genetics of autism spectrum disorder. *Handb Clin Neurol* 2018 ; 147 : 321–9.
- Sander RW, Osborne CA. Stuttering : Understanding and Treating a Common Disability. *Am Fam Physician* 2019 ; 100(9) : 556–60.
- Scott RC, Tuchman R. Epilepsy and autism spectrum disorders. *Neurology* 2016 ; 87(2) : 130–1.
- Severino M, Geraldo AF, Utz N, et al. Definitions and classification of malformations of cortical development : practical guidelines. *Brain* 2020 ; 143(10) : 2874–94.
- Singer CM, Otieno S, Chang SE, Jones RM. Predicting Persistent Developmental Stuttering Using a Cumulative Risk Approach. *J Speech Lang Hear Res* 2022 ; 65(1) : 70–95.
- Veerapaneni P, Veerapaneni KD, Yadala S. Schizencephaly. [Updated 2022]. In : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing ; 2023.
- Vriend I, Oegema R. Genetic causes underlying grey matter heterotopia. *Eur J Paediatr Neurol* 2021 ; 35 : 82–92.
- Watrin F, Manent JB, Cardoso C, Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther* 2015 ; 21(2) : 112–22.