



LE MANUEL DE NEUROLOGIE

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur YAHYAOUI ALI

Né le 01/07/1991

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME NATIONAL DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : NEUROLOGIE

Sous la direction du Professeur : ZOUHAYR SOUIRTI


Dr. ZOUHAYR SOUIRTI
Professeur de Neurologie
Chef du Centre des Consultations externes
FES

Session Juin 2023


Dr. HASSAN EL-FASSI
Chef de Service de Neurologie
FES
INPE 141062141

REMERCIEMENTS

À notre cher maître le Président et chef de service

Monsieur le Professeur Mohammed Faouzi Belahsen

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession. Veuillez, cher Maître, trouver dans ce modeste travail l'expression de notre haute considération, de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

À notre cher maître Monsieur le professeur

Zouhayr Souitri,

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires. Grâce à votre savoir-faire, vous nous avez guidé, au long des 4 années de spécialité et de façon remarquable, notre intégration dans le service et le bon déroulement de notre formation dans une ambiance d'épanouissement et de confiance. Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

À notre cher maître Madame le professeur Aouatef

El Midaoui,

Votre rigueur, votre sagesse, vos compétences ainsi que vos qualités humaines et professionnelles nous ont marqués tout au long de notre formation et ont illuminé notre chemin. Vous étiez, pour nous, l'exemple de droiture du travail et de persévérance.

Puissiez-vous trouver dans ce travail tous nos remerciements et notre gratitude le témoignage de notre grand respect. Nous espérons, cher maître, être à la hauteur de la confiance que vous avez bien voulu placer en nous.

**À notre chère maître Madame le professeur Naima
Chtaou,**

Nous tenons à vous remercier pour votre gentillesse, votre accompagnement, votre amitié, votre savoir scientifique et votre dévouement au service du malade. Vous n'avez pas cessé de nous faire participer activement dans les travaux scientifiques, les gestes pratiques, et la prise en charge des malades. Le travail à votre côté est une occasion de profiter de vos connaissances, compétences et expérience. Aucun mot ne saurait exprimer notre considération et notre gratitude envers votre dévouement. Qu'ils soient assurés de notre profonde considération. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.

**À Notre chère maître Madame le Professeur Siham
Bouchal,**

Nous avons été particulièrement impressionnés par votre gentillesse, votre accompagnement et votre amitié, votre savoir scientifique et votre dévouement au service du malade. Vous n'avez pas cessé de nous faire participer activement dans les travaux scientifiques, les gestes pratiques, et globalement la prise en charge des malades. Le travail à votre côté est une occasion de profiter de vos connaissances, compétences et expérience. Aucun mot ne saurait exprimer à votre juste valeur notre considération et notre gratitude envers vos dévouements. Qu'ils soient assurés de notre profonde considération. Puisse Dieu vous récompenser pour la gentillesse, le soutien et la sollicitude que vous avez toujours manifestés à notre égard.

PLAN

SOMMAIRE

1- Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë	11
2- L'Épilepsie	22
3- Myasthénie	44
4- Maladie d'Alzheimer	65
5- Les neuropathies périphériques.....	74
6- Les myélopathies	85
7- Neuro Behçet	94
8- Neuromyéélite optique	108
9- SLA.....	122
10 - Introduction aux mouvements anormaux	142
11 - Tuberculose du système nerveux central	145
12 - Méningo-encéphalite herpétique.....	160
13- VIH	165
14- La sclérose en plaque.....	180
15 - Maladie de parkinson.....	204
16 - Thromboses veineuses cérébrales	219

17- RESUME 230

1 – Accident vasculaire cérébral ischémique à la phase aiguë

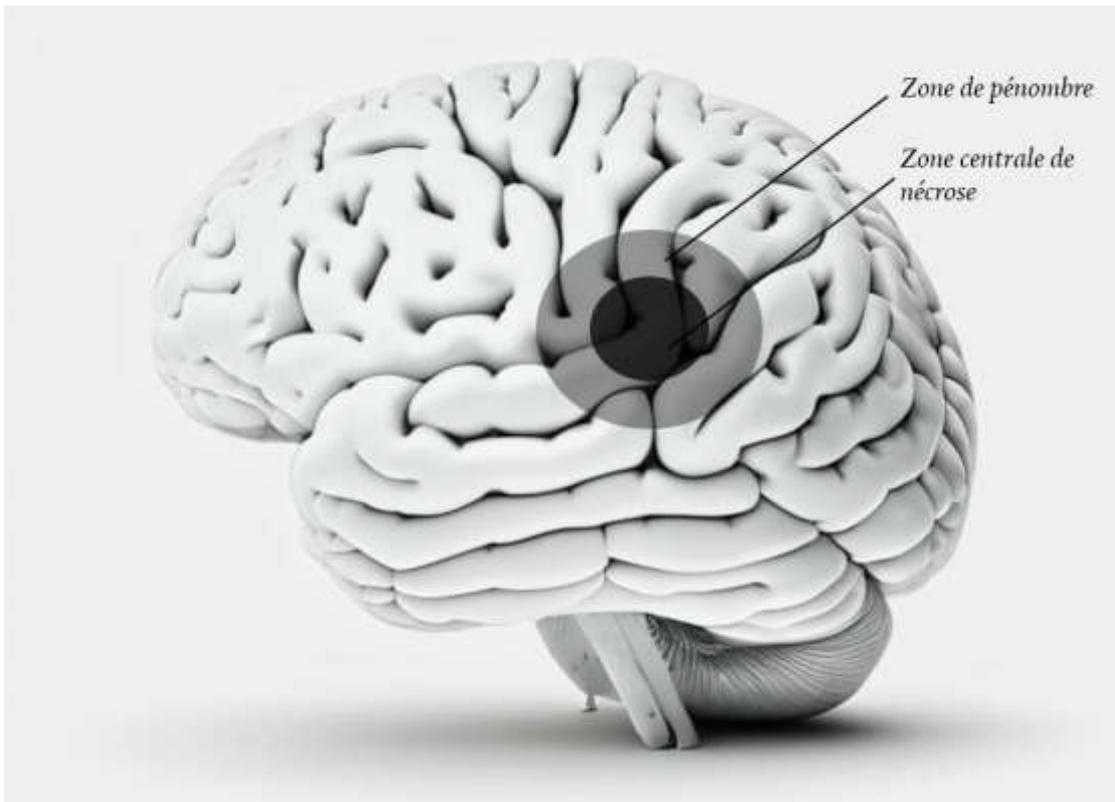
L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la troisième cause de décès dans le monde et la première cause d'invalidité. Les AVC ischémiques représentent 85 % de tous les AVC. L'AVC ischémique est dû à l'obstruction d'une artère cérébrale ou d'une artère à destination cérébrale par un thrombus le plus souvent d'origine athéromateuse ou cardio-embolique. Lors d'une occlusion vasculaire, il existe une **zone centrale** où les lésions sont irréversibles et une **zone de pénombre** où les lésions sont réversibles. La symptomatologie est soudaine et brutale et varie selon la localisation et la taille de la lésion cérébrale. Le pronostic clinique est étroitement lié à l'efficacité des soins, il est attaché à la rapidité d'administration des thérapies et à la mise en place d'une surveillance intensive.

De nouvelles stratégies d'organisation intra-hospitalière sont en train d'être adoptées. Les unités d'AVC permettent une surveillance étroite et un traitement approprié. L'émergence de ces nouvelles structures donne une nouvelle dimension à la prise en charge de l'AVC ischémique en augmentant les chances de survie et en améliorant le taux de récupération de la motricité des patients.

La mise en place d'un circuit spécial pour accueillir les patients présentant des symptômes d'AVC dans leur phase aiguë est une nécessité, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou le scanner cérébral doivent être fait le plus tôt possible. Les choix thérapeutiques à la phase aiguë se limitent à la thrombolyse intraveineuse et la thrombectomie endovasculaire pouvant désobstruer l'artère et rétablir le flux sanguin, améliorant ainsi le pronostic chez des patients choisis sur des critères précis.

Pénombre et cœur ischémique

A la phase aiguë, la recanalisation de l'artère occluse reste l'objectif principal des thérapies, il permet ainsi de restaurer le flux sanguin dans le parenchyme cérébral souffrant d'hypoperfusion, ceci avant que ces zones ne soient irréversiblement endommagées (infarctus établi, cœur ischémique). Les chances de récupération fonctionnelle chez les patients augmentent de façon significative quand les zones du cerveau à risque d'infarctissement sont perfusées suffisamment tôt. Il est démontré que le seuil d'hypoperfusion au-dessous duquel le tissu cérébral va se nécroser (cœur ischémique) est de 5-12 ml/100 g/min. Entre 14 et 22 ml/100 g/min, l'activité électrique est par contre encore maintenue, le tissu est considéré dysfonctionnel mais comme pouvant encore être sauvé. Le terme de pénombre ischémique est utilisé pour décrire la région cérébrale souffrant d'hypoperfusion (5-22 ml/100 g/min). Tissu condamné à nécroser si une reperfusion cérébrale n'est pas rapidement assuré.



Mécanismes de l'ischémie cérébrale

L'ischémie cérébrale peut être la conséquence de deux mécanismes différents :

- Un mécanisme thrombotique ou thromboembolique responsable d'une occlusion artérielle ;
- Un mécanisme hémodynamique plus rare, qui est dû à une chute de la pression de perfusion cérébrale sans occlusion (plaque athéromateuse au niveau de la carotide, problème cardiaque), en cas de mécanisme hémodynamique, l'infarctus cérébral touche volontiers une zone jonctionnelle entre deux territoires artériels (perfusion de «dernier pré»).

Reconnaître un AVC en dehors de l'hôpital

Selon les pays, et vu leurs fréquences, divers systèmes ont été proposés pour augmenter la reconnaissance par la population générale des accidents vasculaires cérébraux. Différentes données sont capables de prédire la présence ou l'absence d'AVC. Une déviation de la bouche, une faiblesse des bras ou des jambes et un discours anormal sont les éléments les plus susceptibles de prédire correctement un cas d'AVC. De même, lorsque ces trois éléments sont absents, la probabilité d'accident vasculaire cérébral est réduite. Bien que ces données ne soient pas suffisantes pour diagnostiquer un AVC, le fait qu'ils puissent être évalués relativement rapidement et facilement par un membre de la famille ou un ami les rend très utiles dans le cadre de l'urgence.

Au Maroc dans la ville de Fès, un moyen mnémotechnique « عتق » a été proposé dans le cadre d'une campagne de sensibilisation lancée en 2018, et qui vise à éduquer la population par rapport au danger de l'AVC et son caractère urgent.



A l'admission

L'interrogatoire

L'interrogatoire peut être fait avec la famille du patient ou avec le patient lui-même dans le cas où ce dernier est conscient, bien orienté et non aphasique.

Il devra rechercher :

- Un déficit neurologique, n'importe quel symptôme neurologique peut révéler un AVC (déficit moteur, déficit sensitif, aphasie, dysarthrie ...)
- Le caractère soudain de ce déficit, le plus souvent l'installation se fait en moins de 2 minutes et sans prodromes. Plus rarement, le déficit s'installe sur quelques minutes en cas d'hémorragie intra-parenchymateuse, ou avec des paliers d'aggravation successifs (sténose artérielle pré-occlusive)
- L'évolution de la symptomatologie. Le patient peut rester stable ou s'améliorer progressivement (Dans certains cas le déficit disparaît complètement en moins d'une heure, on parle alors d'accident ischémique transitoire AIT, cependant, cela n'enlève rien au caractère urgent de la situation)

Les antécédents personnels et familiaux ainsi que les traitements pris par le patient devront être précisés en même temps que l'examen clinique.

Clinique

Ci-dessous, les principales manifestations cliniques des infarctus cérébraux en fonction des territoires artériels touchés.

Artère cérébrale moyenne :

- Hémiplégie ou hémiparésie
- Troubles sensitifs dans le même territoire
- Hémianopsie latérale homonyme
- Aphasie ou héminégligence selon l'hémisphère atteint

Artère cérébrale antérieure :

- Hémiplégie ou hémiparésie à prédominance crurale
- Troubles sensitifs dans le même territoire
- Syndrome frontal (adynamie, syndrome dysexécutif)

Artère cérébrale postérieure :

- Hémianopsie latérale homonyme souvent isolée
- Agnosie visuelle (hémisphère majeur)
- Syndrome thalamique : troubles sensitifs à tous les modes

Infarctus cérébelleux :

- Hémi-syndrome cérébelleux ipsilatéral à la lésion

Infarctus du tronc cérébral :

- Syndromes alternes :
 - Atteinte d'un nerf crânien du côté de la lésion
 - Atteinte sensitive ou motrice, controlatérale à la lésion
- Le plus fréquent est le syndrome de Wallenberg (ou syndrome alterne sensitif)

- Du côté de la lésion :
 - Anesthésie thermo-algique au niveau de la face (par atteinte du trijumeau)
 - Syndrome de Claude-Bernard-Horner
 - Paralysie de l'hémi-voile, l'hémi-pharynx et de la corde vocale,
 - Syndrome vestibulaire ;
 - Hémi-syndrome cérébelleux.
- Du côté opposé :
 - Anesthésie thermoalgique de l'hémicorps épargnant la face.

Infarctus graves du tronc cérébral :

- Atteinte motrice bilatérale
- Locked-in syndrome
- Coma pouvant mener au décès

Imagerie

L'IRM cérébrale est pratiquée en première intention. En cas de non disponibilité, on fait un scanner cérébral.

Scanner cérébral

Le scanner cérébral sert tout d'abord à éliminer un AVC hémorragique (hémorragie intracérébrale, un hématome sous-dural ou épidural) ou une tumeur à croissance rapide qui vient de saigner ou qui devient soudainement symptomatique.

La visualisation d'un AVCI sur le scanner, même touchant un large territoire vasculaire antérieur ischémique peut être délicate durant les premières heures, on peut retrouver cependant quelques signes précoces comme un effacement des sillons ou un effacement du ruban insulaire, une dédifférenciation substance blanche/substance grise, une hyperdensité spontanée de l'artère cérébrale

moyenne (trop belle artère). En 6 à 12 heures d'ischémie en moyenne, un infarctus devient visible sous la forme d'hypodensités ; les petits infarctus (infarctus lacunaires) peuvent n'être visibles qu'à l'IRM.

L'examen sera complété par un angioscanner des troncs supra-aortiques et du polygone de willis, permettant l'identification d'un thrombus ou d'une sténose. Un petit thrombus peut ne pas être visualisé sur le scanner cérébral.

L'Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) est un score tomodensitométrique quantitatif en 10 points, utilisé chez les patients victimes d'un AVCI de l'artère cérébrale moyenne (ACM).

L'ASPECTS est un score qui donne des points pour chacune des 10 régions du territoire de l'artère cérébrale moyenne (ACM) qui ne présentent pas de changements ischémiques précoces.

- Noyau caudé
- Noyau lenticulaire
- Capsule interne
- Cortex insulaire
- M1 : "Cortex de l'ACM antérieur", correspondant à l'opercule frontal
- M2 : "Cortex de l'ACM latéral au ruban insulaire" correspondant au lobe temporal antérieur
- M3 : "Cortex de l'ACM postérieur" correspondant au lobe temporal postérieur
- M4 : "territoire antérieur de l'ACM directement supérieur à M1"
- M5 : "territoire latéral de l'ACM directement supérieur à M2"
- M6 : "territoire de postérieur de L'ACM directement supérieur à M3"

Un ASPECTS supérieur ou égale à 8 rend le patient éligible à la thrombolyse.

Un ASPECTS supérieur ou égale à 7 rend le patient éligible à la thrombectomie.

La technique de Perfusion

Le terme perfusion fait normalement référence à l'apport de sang au niveau des capillaires, où se produit l'échange d'oxygène et de nutriments entre le sang et les tissus. Lorsqu'elle est quantifiée, la perfusion est mesurée en millilitre par 100 grammes par minute.

L'imagerie de perfusion a été conçue pour visualiser, discriminer et quantifier la présence de pénombre et de cœur ischémique en temps réel dans la phase aiguë de l'AVC. L'imagerie de perfusion par IRM ou scanner se base principalement sur le concept d'une quantification du passage du bolus de produit de contraste (bolus tracking perfusion imaging). Le passage du produit de contraste est mesuré de façon dynamique. Plusieurs paramètres sont analysés par des logiciels spécialisés pour produire automatiquement des « cartes de perfusion » permettant la visualisation des zones cérébrales touchées en faisant la part entre la zone de pénombre et le cœur ischémique.

La sensibilité et la spécificité de L'IRM et du scanner semblent être similaires lorsqu'il s'agit d'identifier la pénombre ischémique par technique de perfusion.

IRM cérébrale

L'IRM, si disponible, est préférée au scanner à la phase aiguë des AVC. L'ischémie est visualisée dès les premières minutes sur les séquences de diffusion (DWI). L'IRM permet aussi une mesure du volume de l'infarctus cérébral, contribuant à l'identification d'un « **mismatch clinico-radiologique** », qui permet sélectionner les patients éligibles à une stratégie de revascularisation endovasculaire au-delà de la 6ème heure après le début des symptômes.

La séquence T2 FLAIR visualise l'infarctus cérébral nécrosé âgés en général de quelques heures. L'existence d'une lésion sur la séquence de diffusion en l'absence de lésion sur la séquence FLAIR correspond à un « **mismatch FLAIR-diffusion** » qui traduit la présence d'une zone de pénombre non encore nécrosée.

L'évaluation du parenchyme sera complétée par une angio-IRM des troncs supra-aortiques et du polygone de willis, permettant l'identification d'un thrombus ou d'une sténose.

Options thérapeutiques

La thrombolyse intra veineuse

Il est crucial que toute forme de thérapie de recanalisation cérébro-vasculaire soit réalisée le plus rapidement possible après un accident vasculaire cérébral ischémique en phase aiguë, car le délai jusqu'à la reperfusion est un facteur déterminant pour une issue clinique favorable.

Cependant, le temps seul ne peut pas être utilisé comme indicateur unique de la présence de tissu cérébral pouvant être sauvé, car les lésions ischémiques évoluent différemment d'un individu à l'autre. La qualité des vaisseaux collatéraux intracérébraux est probablement le facteur le plus important qui influence cette différence inter-individuel. Chez certains patients, la présence de pénombre ischémique peut être documentée au-delà de 12 heures du début des symptômes après un AVC. Pour cette raison, l'imagerie de perfusion est de plus en plus considérée comme utile pour détecter la présence d'un pattern de mismatch chez les patients qui se présentent après les temps standards de traitement. Actuellement, elle est utilisée dans des protocoles cliniques pour sélectionner des patients pour un traitement aigu au-delà de la fenêtre temporelle usuelle des 4 heures et 30 minutes.

Au CHU Hassan II de Fès, une étude évaluant la possibilité de thrombolyser des patients qui se sont présentés aux urgences entre 4 heures 30 minutes et 12 heures, se basant sur le scanner cérébral et l'angioscanner a eu des résultats positifs.

La thrombectomie

La thrombectomie mécanique endovasculaire retire le thrombus par stent retriever ou thromboaspiration. Elle est réservée aux occlusions proximales et peut être combinée à la thrombolyse intraveineuse si le patient est éligible, ou proposée seule en cas de contre-indication à la thrombolyse.

Conclusion

Au fil des dernières décennies, la neurologie vasculaire a connu des transformations considérables, qui ont permis à davantage de patients de bénéficier d'un traitement de recanalisation et d'améliorer leur pronostic. Cependant, malgré ces avancées révolutionnaires, la baisse constante de la mortalité par accident vasculaire cérébral a commencé à ralentir, voire même à s'inverser. Cette tendance peut s'expliquer en partie par l'augmentation du nombre de patients présentant des facteurs de risque d'AVC, tels que le diabète, l'hypertension et l'hyperlipidémie. Pour l'avenir, il est essentiel de mettre davantage l'accent sur l'éducation des patients et la prévention, afin de réduire l'incidence des AVC entraînant une invalidité grave ou la mort.

2– L'Épilepsie

L'épilepsie est une affection neurologique chronique caractérisée par la survenue de crises d'épilepsie récurrentes. Pour retenir une épilepsie il faut soit:

- Deux crises d'épilepsie spontanées ou plus, à au moins 24 heures d'intervalle ;
- Une crise épileptique unique avec une lésion épileptogène à l'IRM ou une activité épileptique sur le tracé EEG ou un trouble neurodéveloppemental préexistant.

Une crise d'épilepsie est la manifestation clinique d'une décharge électrique anormale, excessive et synchronisée d'une population de neurones corticaux hyper excitables. Cette décharge électrique peut rester limitée à une région du cerveau, on parle alors de crise épileptique focale ou s'étendre à tout le cerveau ou on parle de crise épileptique généralisée.

La crise épileptique peut être brève et presque indétectable ou durer dans le temps et être responsable de secousses musculaires et d'une perte de conscience, dans les deux cas elle peut entraîner des blessures physiques, des accidents et être source d'anxiété et de stigmatisation sociale. Chez les personnes épileptiques, plusieurs facteurs peuvent favoriser la survenue d'une crise (fatigue, manque de sommeil, infection, anxiété, stimulation lumineuse répétitive).

Les crises isolées provoquées par une cause spécifique telle qu'une intoxication ou un trouble métabolique ne sont pas considérées comme une maladie épileptique.

L'épilepsie peut être idiopathique ou secondaire. On parle d'**épilepsie idiopathique** quand aucune lésion cérébrale sous-jacente n'est retrouvée. Elle se révèle le plus souvent durant l'enfance ou l'adolescence. Au contraire, l'**épilepsie secondaire** est due à une lésion cérébrale acquise ou évolutive et peut survenir à

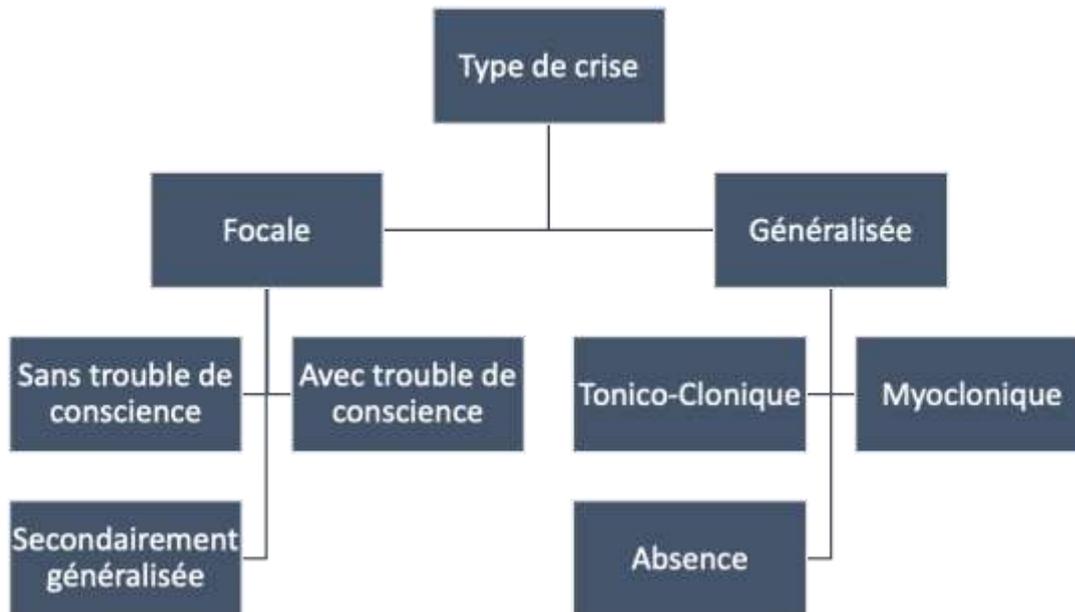
un âge plus avancé. L'EEG peut orienter le diagnostic mais un EEG normal n'élimine le diagnostic d'épilepsie.

Les crises épileptiques concernent 10% de la population mondiale qui auront fait au moins une crise durant leur vie, même si la plupart ne développeront pas d'épilepsie, l'épilepsie n'en reste pas moins fréquente avec en 2020, plus de 50 millions de personnes affectés dans le monde, dont près de 80 % dans les pays en développement. Elle est responsable de 125 000 décès dans le monde en 2015, principalement chez les personnes âgées. Une étude de population réalisée au Maroc, basée sur le sondage de 31 84 personnes, a montré une prévalence de 1.98%.

La prévalence de l'épilepsie est susceptible d'augmenter dans l'avenir car de plus en plus de personnes survivent à des affections neurologiques graves (trauma crânien, AVC ...). Sans les progrès récents en médecine, bon nombre de ces personnes ne survivraient pas assez longtemps pour développer une épilepsie.

Classification des crises épileptiques

Le début d'une crise peut être focal, généralisé ou inconnu. Une crise focale est une crise qui commence à partir d'un foyer spécifique. Le terme « focal » remplace l'ancien terme « partiel ». Définir une crise comme « généralisée » signifie que les deux hémisphères sont activés au début de la crise. Ce n'est pas grave si cette activation des deux hémisphères est asymétrique, mais les deux hémisphères doivent être impliqués au début de la crise. S'il n'y a pas suffisamment de données pour classer une crise comme focale ou généralisée, elle est classée comme ayant un début inconnu.



Crise généralisée

Les crises généralisées sont classées en : crise tonico-clonique, crise myoclonique et absence.

La crise épileptique tonico-clonique se déroule en 4 étapes :

1. Elle commence par une perte de **conscience brutale**
2. Directement après, une **phase tonique** pouvant comporter une vocalisation avec contractions musculaires généralisés, troubles végétatifs (Tachycardie, apnée avec cyanose, sueurs, hypersalivation) et morsure latérale de la langue
3. S'ensuit une **phase clonique** avec secousse musculaires rythmiques et généralisées, pendant environ 30 secondes
4. Enfin, **La phase résolutive** ou période postcritique qui marque le début du retour à l'état normal, est caractérisée par un coma hypotonique, une perte d'urine et une respiration stertoreuse. Cette phase dure quelques minutes.

A la fin de la crise le patient présente une confusion post critique, et le retour à un état de conscience normal prend quelques heures. La plupart des

patients ne se souviennent pas de leur crise, on parle d'amnésie post critique, cet élément a une valeur diagnostique au cours de l'interrogatoire d'un patient qui consulte pour trouble de conscience inexplicé.

Certains patients présentent des troubles cognitifs, de l'humeur et des changements dans les niveaux d'énergie qui pourraient durer des jours. En cas de crises répétées ou prolongées, un traitement médical d'urgence est nécessaire pour éviter des complications telles que des lésions cérébrales permanentes.

Les principaux diagnostics différentiels de la crise tonico-clonique sont la syncope et la crise psychogène.

La crise myoclonique

Les crises myocloniques sont décrites comme des spasmes musculaires d'un seul membre ou de tout le corps. Elles sont brèves, isolées ou répétées, en flexion extension. Quand elles surviennent au niveau du membre supérieur, le patient a tendance à faire tomber ou jeter ce qu'il a dans la main « signe de la tasse ». Sinon il chute brutalement quand la crise concerne les membres inférieurs. Contrairement aux crises cloniques, les spasmes ne sont pas rythmés. Elles surviennent généralement au réveil, spontanément ou provoqué par une source lumineuse clignotante. Il arrive que les crises myocloniques ne soient pas suffisamment fortes pour provoquer des mouvements visibles, cependant le patient ressent des spasmes qu'il peut décrire.

L'absence

Une crise d'absence provoque une suspension brève de la conscience qui dure 30 secondes ou moins, à peine perceptible, voire pas du tout. Le patient arrête simplement de bouger et de parler. Il a le regard fixe ou plafonné et ne répond plus aux questions. Il n'y a généralement pas de période de confusion ni

de récupération après une crise d'absence. La crise est courte et difficile à remarquer. Un patient peut avoir 50 à 100 crises d'absence par jour, sans qu'elles ne soient détectées.

Lorsque la crise se termine, le patient reprend son activité normale comme si de rien n'était.

La crise peut s'accompagner de phénomènes tonique, clonique, atonique, d'automatismes ou d'une activité végétative comme la perte d'urines. On distingue deux types de crises absences, typiques et atypiques.

Les absences typiques sont exclusivement des épilepsies généralisées idiopathiques et s'observent dans différents syndromes : l'épilepsie myoclonique juvénile, les épilepsies-absences de l'enfant et de l'adolescent. Dans l'absence typique, le début et la fin de la crise sont brefs, durent une dizaine de secondes, les manifestations cloniques et atoniques sont discrètes et il n'y généralement pas de chutes.

Dans les absences atypiques, l'altération de la conscience débute et se termine progressivement, la durée est de 1 à 2 minutes et la sévérité ainsi que la fréquence des manifestations atoniques et cloniques entraînent des chutes.

Crise focale

Les crises focales sont des crises épileptiques dont les manifestations sont en rapport avec la zone corticale impliquée dans la décharge épileptique. Cette zone est généralement limitée à une partie d'un seul hémisphère. Les crises durent entre 5 et 10 minutes et la symptomatologie est stéréotypée. Il peut exister un déficit moteur post critique (parésie de Todd) orientant davantage le diagnostic topographique et pouvant durer de quelques heures à 1 ou 2 jours.

Les crises focales sont subdivisées en trois groupes :

- La crise focale simple, sans altération de la conscience et sans amnésie post critique ;
- La crise focale complexe, dont la décharge épileptique intéresse une partie suffisante du cortex pour altérer la conscience, mais insuffisante pour engendrer une crise tonico-clonique généralisée. S'accompagne d'une amnésie postcritique ;
- La crise focale secondairement généralisée, est une crise à début focale, suivie d'une perte de conscience complète et de manifestations tonico-cloniques.

Selon la topographie de la décharge épileptique on différencie plusieurs types de crises focales

Crises Bravais-Jacksoniennes

Durant la crise bravais jacksonienne, il n'y a en général pas de perte de conscience, la crise débute à l'extrémité d'un membre supérieur, le patient va voir soudainement son pouce se refermer puis son poing se refermer, s'ensuit une flexion du poignet et du bras, par la suite c'est tout le membre supérieur qui se contracte vers le dos (Cette évolution de l'extrémité vers la racine du membre supérieur est appelée "marche jacksonienne"). Les symptômes moteurs peuvent s'étendre par la suite au cou et au visage, au membre controlatéral ou bien au membre inférieur, voire même se généraliser. Parfois une paralysie de Todd est observée.

Crises versives

Les crises versives se caractérisent par une déviation conjuguée des yeux et de la tête, quand seuls les yeux sont déviés, on parle de crise oculogyre. On observe parfois une rotation du tronc sur son axe (crise giratoire). La généralisation secondaire est fréquente.

Crises somato-sensitives

Se caractérisent par des paresthésies intéressant une partie de l'hémicorps ou tout l'hémicorps, de siège fixe ou d'extension progressive (marche jacksonienne)

Crises visuelles

Comprend des perceptions visuelles sans objet, des hallucinations visuelles élémentaires à caractère négatif ou positif et traduisent une implication du cortex visuel primaire.

Crises auditives

Hallucinations auditives à type de bruits, bourdonnements, sifflements, ils traduisent une implication du cortex auditif primaire (Gyrus de heschl).

Crises olfactives

Hallucinations olfactives, avec souvent des odeurs indéfinissables, souvent désagréable, traduisant une implication du cortex orbito-frontal ou méiotemporal.

Crises végétatives

Plusieurs manifestations végétatives sont possibles :

- Digestives : hypersalivation, nausées, vomissements ;
- Circulatoires : palpitations, chaleur, pâleur ;
- Respiratoires.

Crises psychiques

Peuvent inclure une panoplie de symptômes : hallucinations, aphasie paroxystique, troubles mnésiques avec sensation de **déjà vu ou déjà vécu**, sensation de rêve éveillé, peur, colère ou rire forcer.

Crises focales avec automatismes

- Automatismes oro-alimentaires (mastication involontaire ou claquement des lèvres) ;
- Gestuels simples ou complexes (mouvements automatiques sans but) ;
- Automatismes verbaux (émission de sons intelligibles) ;
- Ambulatoires.

Classification syndromique

Les crises épileptiques peuvent être organisées en syndromes épileptiques selon plusieurs facteurs : leurs types, leur fréquence, les antécédents familiaux, l'âge de début des crises, le tracé EEG, entre autres. L'identification d'un syndrome épileptique est utile car elle aide à déterminer les causes sous-jacentes, la probabilité de refaire une crise, le pronostic général ainsi que le traitement antiépileptique à prescrire

L'identification d'un syndrome épileptique précis est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Certains syndromes épileptiques de l'enfant ont de très fortes chances de disparaître à l'âge adulte et le traitement ne sera plus nécessaire. Les syndromes de dysfonctionnement cérébral diffus causés, en totalité ou en partie, par certains syndromes épileptiques, sont appelés encéphalopathies épileptiques et développementales. Celles-ci sont associées à des crises plus fréquentes, plus graves, résistantes au traitement et à un

dysfonctionnement cognitif, par exemple le syndrome de Lennox–Gastaut, le syndrome de Dravet ou le syndrome de West.

Les étiologies de l'épilepsie et des syndromes épileptiques sont diverses. Les lésions cérébrales, y compris les malformations corticales, les pathologies tumorales sont des causes majeures d'épilepsie résistante aux traitements et pouvant nécessiter un recours à la chirurgie. La génétique joue un rôle important chez un certain nombre de patients. Des modes de transmission simples et complexes ont été identifiés pour certains syndromes épileptiques.

Lorsque l'étiologie est connue, l'épilepsie est classée comme symptomatique ou d'étiologie structurelle/métabolique, si l'étiologie est inconnue, on parle d'épilepsie cryptogénique.

On dit que l'épilepsie est idiopathique quand elle a une étiologie génétique probable.

Classification des principaux syndromes épileptiques

Épilepsies généralisées	Idiopathiques	Épilepsie-absences de l'enfant
		Épilepsie myoclonique juvénile
		Épilepsie généralisée idiopathique avec crises de type tonico-cloniques
	Symptomatiques ou cryptogénétiques	Syndrome de West (spasmes infantiles du nourrisson) – syndrome de Lennox-Gastaut
		Épilepsies myocloniques progressives
		Autres encéphalopathies épileptiques
Épilepsies focales	Idiopathiques	Épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques de l'enfant – épilepsie à paroxysmes occipitaux de l'enfant
	Symptomatiques ou cryptogénétiques	Épilepsies du lobe temporal, frontal, occipital ou pariétal (d'origine tumorale, vasculaire, traumatique, etc.)

Épilepsie du lobe temporal

L'Épilepsie du lobe temporal est l'épilepsie focale la plus fréquente de l'adulte. La décharge épileptique survient dans la région limbique du lobe temporal, plus précisément dans l'hippocampe, la région parahippocampique et le pôle temporal. La cause la plus fréquente est la **sclérose hippocampique** (visible à l'IRM), d'autres causes plus rares sont possibles (malformation vasculaire, astrocytome, séquelles de traumatisme crânien).

Il s'agit d'un syndrome épileptique caractérisé par des crises partielles simples

ou complexes qui peuvent se généraliser secondairement, accompagnées d'anomalies EEG localisées au niveau du lobe temporal. Les crises durent plus d'une minute et comportent des sensations subjectives végétatives (sensation épigastrique ascendante), de l'angoisse, une sensation de déjà vu, des automatismes.

Les crises du lobe temporal peuvent apparaître pendant l'enfance, ou au début de l'âge adulte. Différents traitements peuvent s'avérer efficaces pour contrôler les crises. Dans certains cas, la chirurgie peut être envisagée pour réduire, ou même éliminer complètement les crises.

Syndrome de West

Le syndrome de West est une forme rare d'épilepsie du nourrisson, survenant généralement entre 4 et 8 mois de vie. Il se manifeste par des crises toniques généralisées, souvent en flexion, très brèves et parfois regroupées en salves.

Ces spasmes donnent l'impression que l'enfant se penche soudainement en avant et contracte ses bras et ses jambes pendant 1 à 2 secondes. Les spasmes se produisent généralement en salves et l'enfant peut en faire une centaine par jour.

La présence d'une hypersarythmie sur l'EEG (Activité continue d'ondes lentes avec des pointes de grandes amplitudes asynchrones et irrégulières) est caractéristique du syndrome de West.

Le pronostic dépend de la cause sous-jacente du syndrome de West et de la rapidité de la prise en charge. Certaines formes cryptogéniques répondent bien à une corticothérapie précoce (ACTH), pour une durée de 8 à 10 semaines au total à une dose de 20 à 60 unités IM 1 fois/jour. Un régime alimentaire cétogène peut être efficace, mais est difficile à maintenir au long cours. La plupart des patients

vont développer des séquelles neurologiques graves, voir décéder.

Les enfants atteints du syndrome de West peuvent également être à risque de développer d'autres types de syndromes épileptiques, tels que le syndrome de Lennox Gastaut.

Épilepsie-absence de l'enfant

C'est une épilepsie généralisée idiopathique qui apparaît entre l'âge de 4 à 12 ans caractérisée par la survenue d'absences typiques, parfois jusqu'à 100 absences par jour. C'est la forme la plus commune d'épilepsie chez l'enfant.

Elle touche les enfants sains, sans antécédents neurologiques mais avec parfois des antécédents familiaux d'épilepsie idiopathique.

Lors de l'entretien avec l'enfant, une hyperventilation peut provoquer une absence orientant ainsi le diagnostic. Un EEG devra néanmoins être réalisé pour déceler les anomalies paroxystiques caractéristiques faites d'onde lentes généralisées à 3 hz, de début et de fin brusque sur un tracé de fond normal.

Dans 60% des cas, les crises disparaissent spontanément à l'âge adulte ou immédiatement dès l'instauration du traitement. Dans 40% des cas, des crises tonico-cloniques apparaissent et persistent à l'âge adulte.

Syndrome de Lennox Gastaut

Débutant généralement chez les enfants âgés de 2 à 6 ans, le syndrome de Lennox Gastaut est idiopathique, rare, difficile à traiter et survient couramment chez les enfants ayant des troubles de développement cérébral ou des lésions cérébrales acquises.

Les types de crises observés dans le syndrome de Lennox-Gastaut sont variés et comprennent des absences atoniques, des crises toniques, tonico-cloniques et

atypiques. Parce que les crises atoniques sont pourvoyeuses de chutes, il est conseillé de faire porter un casque à l'enfant pour protéger le visage.

Les enfants atteints du syndrome de Lennox Gastaut ont des retards de développement et présentent un tracé EEG distinctif avec des pointes et des ondes lentes diffuses sur un tracé de fond ralenti.

L'évolution est sombre et se fait souvent vers des crises incontrôlables, un retard mental voire une psychose. Depuis le 8 février 2023, la fenfluramine (commercialisée sous le nom Fintepla), un agent de libération de la sérotonine, a été autorisé en Europe en tant que traitement adjuvant pour les convulsions associées au syndrome de Lennox Gastaut et au syndrome de Dravet.

Épilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) est une forme d'épilepsie généralisée d'origine génétique, représentant 5 à 10 % de tous les cas d'épilepsie. L'âge de début se situe entre 12 et 18 ans et le syndrome se manifeste par des crises myocloniques matinales souvent durant l'heure qui suit le réveil.

L'EMJ peut aussi se manifester par des crises généralisées tonico-cloniques, ou des absences qui apparaissent quelques années après le début des crises myocloniques chez une minorité de patients. L'EMJ est pharmaco sensible dans 80% des cas et répond très bien à l'acide valproïque (Dépakine). En raison de l'incidence élevée de malformations fœtales de l'acide valproïque, les femmes en âge de procréer doivent être mise sous lamotrigine ou lévétiracétam. La carbamazépine peut aggraver les épilepsies généralisées d'origine génétique et son utilisation doit être évitée dans l'EMJ.

L'EEG montre des bouffées de polypointes généralisées parfois favorisées par la stimulation lumineuse intermittente. L'Épilepsie myoclonique juvénile est de bon pronostic, mais le traitement doit être pris à vie.

Épilepsie partielle bénigne à paroxysme rolandique

L'épilepsie rolandique bénigne ou épilepsie bénigne à pointes centrotemporales, est un syndrome épileptique touchant les enfants. Il représente environ 15% des cas d'épilepsie infantile, survenant en général entre 5 et 10 ans, chez des enfants sains, sans antécédents neurologiques, elle touche un peu plus de garçons que de filles.

Les crises se présentent sous forme de contractions, d'engourdissements ou de picotements de l'hémiface ou de la langue, pouvant interférer avec la parole et provoquer une hypersalivation. Les crises peuvent se propager pour devenir des crises généralisées. Dans de nombreux cas, les crises sont peu fréquentes et n'apparaissent que lors de l'endormissement ou lors du réveil. Elles ne durent généralement pas plus de deux minutes ou l'enfant reste pleinement conscient.

Le traitement n'est pas toujours prescrit, les crises s'arrêtent presque toujours d'elles même au début de l'adolescence vers l'âge de 16 ans. Si l'enfant présente des crises pendant la journée ou si les convulsions perturbent le sommeil ou si l'enfant a des troubles scolaires associés aux crises, cela pourrait amener le médecin à prescrire un anticonvulsivant, dans quel cas le lévétiracétam ou l'oxcarbazépine sont les traitements de choix.

Le tracé EEG intercritique montre des décharges paroxystiques faites de pointes-ondes en regard de l'opercule rolandique sur un fond de tracé normal.

Convulsions fébriles de l'enfant

Crises cloniques ou tonico-cloniques survenant lors d'une hyperthermie chez 2 à 5% des enfants âgés de 6 mois à 5 ans. Ces crises peuvent être simples ou complexes.

Les convulsions fébriles **simples** (>90% des cas), sont bilatérales, durent moins de 15 minutes, ne comportent pas de paralysie post critique et surviennent généralement chez des enfants sains.

Les convulsions fébriles **complexes** sont plus rares, unilatérales, durent plus de 15 minutes, comportent un déficit post critique et surviennent souvent chez des enfants avec des troubles de développement neurologique.

Si la crise persiste, on traite par diazépam intrarectal 0,5 mg/kg, à renouveler 1 fois après 5 à 10 minutes, sans dépasser 10 mg (1 ampoule) au total, ou midazolam par voie transmuqueuse buccale à partir de 6 mois : 0,5 mg/kg sans dépasser 10 mg, accompagné d'un traitement antipyrétique. Les crises simples n'ont pas besoin de traitement préventif continu. Les crises complexes sont traitées par valproate de sodium à la dose de 30mg/kg/jour en 2 ou 3 prises par jour.

Les convulsions fébriles de l'enfant ont tendance à disparaître avant l'âge de 5 ans sauf chez les enfants présentant des crises complexes qui peuvent développer une épilepsie ultérieure.

Étiologies

Après avoir déterminé le type de crise, de l'avoir intégré dans la mesure du possible dans le cadre d'un syndrome épileptique, l'étape qui suit est d'établir un diagnostic étiologique.

Causes lésionnelles : peuvent être tumorales, traumatique, vasculaires (AVC, malformations artério veineuse) ou congénitales (dysplasies corticales)

Causes génétiques : l'origine génétique se base sur des présomptions dans la plupart des cas (caractéristique cliniques, histoire familiale)

Causes infectieuses : méningite ou encéphalite

Causes métaboliques : hypoglycémie, dyscalcémie, dysnatrémie, insuffisance rénale ou hépatique avancés

Causes toxiques : éthyliste, antidépresseurs tricycliques, isoniazide, neuroleptiques

Causes inflammatoires : encéphalite auto-immune

Examens complémentaires

Électroencéphalogramme (EEG)

Les résultats de l'EEG doivent être interprétés en prenant en compte le contexte clinique. Il faut garder à l'esprit qu'un tracé normal ne permet pas d'éliminer une épilepsie. En cas de doute sur une épilepsie, la découverte sur le tracé EEG intercritique, d'éléments paroxystiques (pointes, pointes ondes, polypointes), témoins d'une hyperexcitabilité neuronale continue, peut aider au diagnostic.

L'EEG permet aussi d'évaluer le risque de récurrences d'une crise épileptique, et est nécessaire pour le diagnostic syndromique. Il n'est indiqué aux urgences qu'en cas d'état de mal épileptique.

Dans certains cas, on peut avoir recours à la Vidéo EEG, examen plus performant se déroulant sur 1 à 5 jours. Notamment utile en cas de diagnostic difficile d'épilepsie, pour le diagnostic différentiel en cas de doute sur la nature épileptique de la « crise », ou pour localiser la zone épileptogène dans le cadre

d'un bilan pré chirurgical.

L'EEG permet aussi d'apprécier le retentissement du traitement ou de mesurer les effets d'un ajustement thérapeutique.

Imagerie cérébrale

Le **scanner cérébral** est nécessaire devant toute crise inaugurale, sauf lorsque la symptomatologie rentre dans le cadre d'un syndrome épileptique idiopathique bien défini.

L'**IRM** est plus performante que le scanner pour la recherche de lésions épileptogènes, elle est notamment indiquée quand le scanner est négatif ou pour mieux préciser des anomalies visualisées au scanner. Elle est particulièrement adaptée pour la détection d'une dysplasie corticale, une TVC ou une méningo-encéphalite herpétique.

Bilan biologique

Différents bilans biologiques peuvent être utiles, leur réalisation sera à adapter au contexte clinique.

Traitement

Le but du traitement est de supprimer les crises et permettre au patient de reprendre une vie normale. Le traitement médical est la meilleure arme à la disposition du médecin pour y parvenir, le traitement chirurgical est utile dans certains cas réfractaires au traitement médical.

Anticonvulsivants

Gardenal (Phénobarbital) est le plus ancien des antiépileptiques, très efficace, peu cher, il est très utile pour les patients avec peu de moyens financiers. Il est commercialisé sous forme de comprimés de 10 mg ou de 50 mg. La posologie moyenne est de 2-3 mg/kg/j chez l'adulte ; 3-4 mg/kg/j chez l'enfant.

Certains effets indésirables sont la somnolence, troubles de mémoire, nausées ou certaines réactions allergiques, ils sont relativement rares et concernent moins de 10% des cas. En pratique, il faut débiter d'emblée à la dose usuelle, une prise par jour à prendre le soir.

Dépakine chrono (Valproate de sodium) est commercialisé depuis l'année 1967, il a révolutionné la prise en charge de l'épilepsie, la posologie moyenne est de 20 à 50 mg/kg/j, en deux prises par jour. Certains effets indésirables sont les troubles digestifs avec dyspepsie ou prise de poids.

Il est notamment contre-indiqué en cas d'hépatopathie sévère et il est à éviter chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et en cas de grossesse.

Carbamazépine (TégrétoL LP) est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 200 et 400 mg, la posologie moyenne est de 10 à 20 mg/kg/j à prendre en deux prises par jour.

Effets indésirables :

- nausées et vertiges fréquents au début du traitement ;
- syndrome cérébello-vestibulaire / confusion par surdosage ;
- sécrétion inappropriée d'ADH ;
- troubles de la conduction cardiaque ;
- neutropénie généralement modérée et sans gravité (ne nécessite pas l'arrêt du traitement) ;

– réactions idiosyncrasiques : taxidermie, hépatite, aplasie médullaire.

La carbamazépine est contre-indiquée en cas de bloc auriculo-ventriculaire.

Lamotrigine (Lamictal) est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 25, 50, 100 et 200 mg, la posologie moyenne est de 100 à 200 mg/j en deux prises par jour.

Certains effets indésirables sont les céphalées, nausées et insomnie. Il faut éviter l'association avec la dépakine à cause d'un risque majoré d'éruptions cutanées graves)

Lévitiracétam (Keppra) est commercialisé sous forme de comprimés dosés à 250 et 500 mg, la posologie moyenne est de 1000 mg à 2000 mg/j en deux prises par jour. Il présente des résultats impressionnants sur certaines épilepsies partielles réfractaires.

Certains effets indésirables sont l'asthénie, la somnolence ou l'irritabilité.

D'autres antiépileptiques existent, notamment, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la prégabaline ou l'ethosuximide.

Quelques principes du traitement antiépileptique

- Toujours commencer par une monothérapie, celle-ci sera suffisante chez 60% des patients.
- Instaurer le traitement progressivement afin de réduire les risques d'effets secondaires. Pour le phénobarbital, il est possible de commencer d'emblée par la dose efficace.
- Utiliser la posologie minimale efficace permettant de contrôler les crises tout en minimisant les effets secondaires. Le dosage plasmatique peut être utilisé en cas de persistance des crises, ou pour s'assurer d'une bonne observance

thérapeutique, suivre l'évolution clinique et la réponse au traitement est plus important que de mesurer en permanence les taux plasmatiques.

- Une bithérapie n'est instaurée qu'en cas d'échec de toutes monothérapies à contenir les crises épileptiques malgré qu'elles soient poussés à leur dosage maximal toléré.

- L'arrêt du traitement ne devra se faire qu'après une longue période sans crise, à partir de 3 ans sans crises, on pourra commencer à diminuer progressivement la dose des antiépileptiques. Le patient doit être éclairé sur le risque de réapparition des crises si la décision est prise de dégraisser le traitement.

Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est à envisager dans les épilepsies pharmacorésistantes le plus précocement possible.

La localisation de la zone épileptogène est essentielle avant de poser l'indication opératoire. Il repose sur la vidéo EEG, l'IRM, ainsi que le PET-scan montrant une hypométabolisme centré sur la zone épileptogène.

L'état de mal épileptique

L'état de mal épileptique (EME) est une complication sévère de l'épilepsie caractérisée par des crises prolongées, continues ou répétées, pouvant entraîner des conséquences graves telles que des lésions cérébrales permanentes, un coma ou même le décès.

L'état de mal épileptique est défini par :

- Une crise épileptique durant plus de 5 minutes ;
- Deux crises ou plus, subintrante sur une période de 5 minutes ou plus sans reprise de conscience entre les crises.

Les définitions précédentes utilisaient un délai de 30 minutes. Les crises peuvent être tonico-cloniques, crises absence prolongée ou crises partielles prolongées.

L'état de mal épileptique doit faire rechercher une cause déclenchante comme un arrêt du traitement anti épileptique, une infection intercurrente, un sevrage alcoolique, une prise médicamenteuse ... etc.

L'état de mal peut aussi être inaugural, dans quel cas il existe souvent une lésion cérébrale sous-jacente (AVC, tumeur cérébrale ...)

Le patient peut garder des séquelles intellectuelles ou des lésions cérébrales irréversibles si l'état de mal se prolonge. L'EEG est indiqué aux urgences pour confirmer le diagnostic en cas de doute (état de mal larvé, état de mal absence)

Le traitement de l'EME doit être rapide et agressif afin de prévenir les complications.

On commence par la mise en condition et les mesures de réanimation pour prévenir les complications respiratoires et hémodynamiques.

Le traitement de l'EME est généralement divisé en deux phases : la phase initiale et la phase de maintien. La phase initiale est axée sur l'arrêt des crises, tandis que la phase de maintien vise à prévenir la récurrence des crises.

La phase initiale consiste en une administration immédiate d'un traitement antiépileptique de première ligne, qui peut inclure du lorazépam, diazépam, rivotril ou midazolam. Si la crise ne cesse pas, un traitement de deuxième ligne peut être instauré, tels que le phénobarbital, la phénytoïne ou le valproate de sodium. Dans des cas plus graves, une anesthésie générale peut être nécessaire pour arrêter la crise.

Une fois que la crise contrôlée, la phase d'entretien commence, qui consiste à poursuivre un traitement anticonvulsivant adapté au patient pour prévenir la récurrence des crises.

3– Myasthénie

La myasthénie est une maladie auto-immune caractérisée par une faiblesse musculaire fluctuante qui s'aggrave avec l'activité physique et s'améliore avec le repos. Elle est causée par des anticorps qui ciblent les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (RACH) sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire (JNM). Les anticorps peuvent également cibler d'autres protéines de la JNM, telles que le récepteur muscarinique de l'acétylcholine (RMACH), la protéine kinase musculaire (MuSK) ou la lipoprotéine récepteur 4 (LRP4), qui peuvent donner lieu à des formes cliniques particulières de myasthénie.

La Myasthénie est une maladie rare qui touche entre 14 à 20 personnes sur 100 000 dans la population générale. Elle affecte plus fréquemment les femmes que les hommes, avec un ratio de 2:1 à 3:1. La maladie peut survenir à tout âge, mais elle est plus fréquente chez les femmes de moins de 40 ans et chez les hommes de plus de 60 ans. La prévalence de la maladie varie selon les régions géographiques, avec une incidence plus élevée dans les populations asiatiques.

La myasthénie peut avoir un impact significatif sur la qualité de vie des patients. La faiblesse musculaire peut entraîner des difficultés à accomplir des tâches quotidiennes simples telles que se nourrir, se laver et s'habiller, et peut également limiter la capacité des patients à travailler et à participer à des activités sociales.

Le diagnostic précoce et le traitement approprié peuvent améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

Physiopathologie

La physiopathologie de la myasthénie est complexe et implique plusieurs mécanismes qui altèrent la transmission neuromusculaire. La maladie est causée par la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (RACH) situés sur la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire (JNM). Ces anticorps sont produits par les cellules du système immunitaire, en particulier les lymphocytes B, en réponse à un dysfonctionnement du système immunitaire.

Les anticorps anti-RACH entraînent une diminution de la densité des récepteurs nicotiques sur la membrane postsynaptique de la JNM. Cette diminution de la densité des RACH peut être causée par plusieurs mécanismes, notamment l'internalisation des récepteurs induite par les anticorps, la destruction des récepteurs par des mécanismes cytotoxiques (activation du système de complément), et la suppression de la synthèse de nouveaux récepteurs.

Le résultat final de cette altération de la densité des récepteurs nicotiques est une altération de la transmission neuromusculaire. Cela se traduit cliniquement par une faiblesse musculaire.

En plus des anticorps anti-RACH, d'autres anticorps peuvent également être impliqués dans la physiopathologie de la MG. Par exemple, les anticorps anti-MuSK sont présents chez environ 5 à 10% des patients atteints de MG généralisée.

Ces anticorps ciblent la protéine kinase musculaire (MuSK), qui est nécessaire pour stabiliser la jonction neuromusculaire. Les patients atteints de MG associée à des anticorps anti-MuSK présentent souvent une faiblesse musculaire plus sévère et une réponse moins efficace aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase que les patients atteints de MG avec des anticorps anti-RACH.

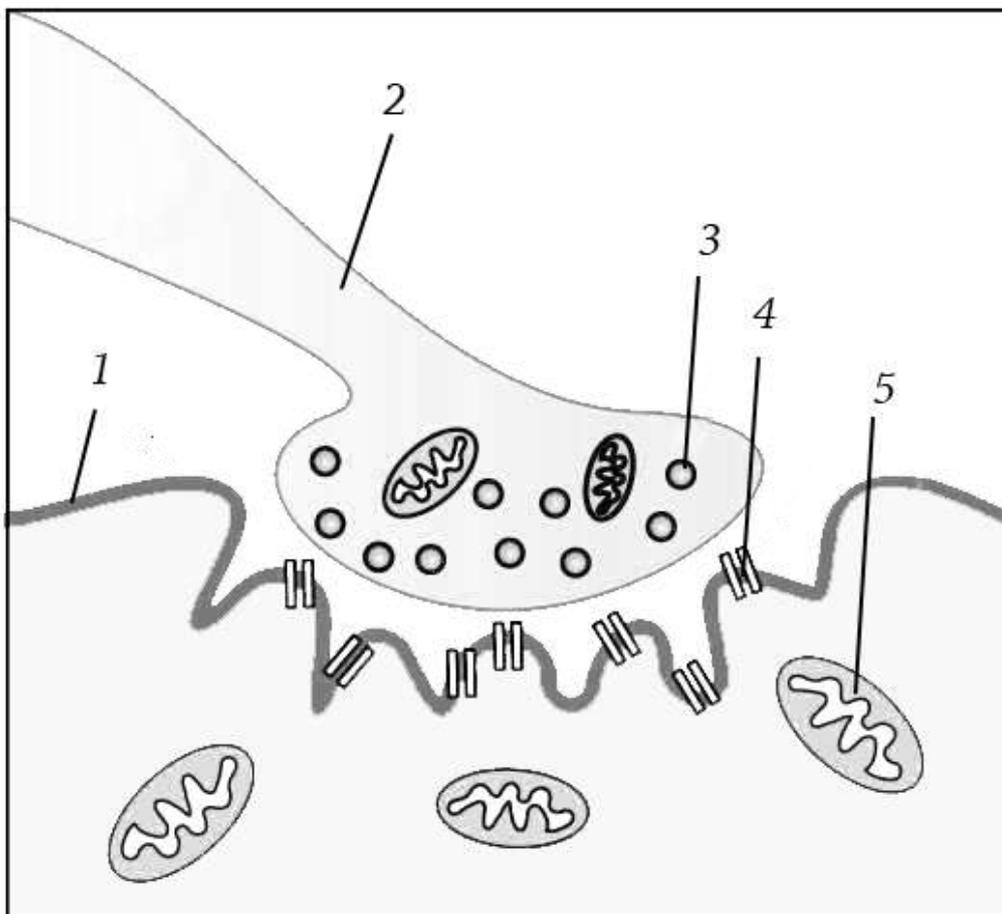


Figure 1 Fente synaptique : 1 : membrane de la cellule musculaire 2 : axone
3 : Vésicule synaptique 4 : récepteur nicotinique 5 : Mitochondrie

Clinique

Le symptôme le plus important pour le diagnostic de la myasthénie est la fatigabilité musculaire à l'effort. Apparition de la fatigue lors d'une activité physique avec amélioration au repos.

La fatigue intéresse les muscles concernés ou non concernés par l'effort, par exemple une activité répétée de la main peut entraîner un ptosis (réaction de Mary Walker)

Cette fatigabilité est souvent plus marquée en fin de journée et peut être exacerbée dans des situations de stress, infection ou chirurgie.

Certains patients peuvent avoir un examen clinique normal vu le caractère fluctuant de la maladie.

Atteinte oculaire

Le ptosis et la diplopie sont les plaintes initiales chez les deux tiers des patients myasthéniques.

Le ptosis est généralement asymétrique, peut être unilatéral ou bilatéral ou à bascule et s'aggrave lors de la lecture, de l'utilisation d'un ordinateur ou durant la conduite.

La diplopie, quant à elle est intermittente et fluctuante, elle disparaît lors de la vision monoculaire.

Chez un patient asymptomatique, le regard excentré pendant quelques minutes fait apparaître le ptosis et la diplopie. Au contraire, chez un patient

symptomatique le test de glaçon (on applique un glaçon dans une poche en plastique pendant 2 minutes sur la paupière fermée du malade) peut faire disparaître le ptosis.

Atteinte bulbaire

Les signes d'une atteinte bulbaire (dysphagie, dysarthrie, troubles de la mastication) sont moins fréquents et sont observés chez 15 % des malades.

Les troubles de la phonation deviennent évidents au cours de la conversation, la voix s'éteint progressivement, devient nasonnée puis inintelligible.

Les troubles de la mastication et la dysphagie apparaissent au cours des repas, peuvent exposer à des fausses routes ou des reflux liquides par le nez lorsqu'il existe une atteinte du voile du palais.

Muscles des membres

L'atteinte est le plus souvent proximale, rarement distale.

Muscles axiaux

Atteinte des muscles abdominaux, responsable de difficultés à se relever d'un décubitus dorsal sans l'appui sur les mains.

Atteinte des muscles extenseurs du cou, responsable d'une chute de la tête en avant.

Muscles respiratoires

L'atteinte des muscles respiratoires entraîne une dyspnée, une orthopnée ou une toux inefficace.

Un compte d'apnée diminué ou une baisse de la saturation sont des signes de gravité de l'atteinte respiratoire.

Évolution et Suivi

L'évolution de la maladie se caractérise par une succession d'aggravations et de rémissions, entrecoupées possiblement de véritables « crises myasthéniques » dans les formes généralisées. La maladie atteint son maximum de gravité en moins de 3 ans.

Crise myasthénique

La myasthénie a une évolution imprévisible avec des poussées et des rémissions et une tendance à l'aggravation durant les premières années.

La crise myasthénique est une complication de la myasthénie, c'est une urgence vitale, elle se manifeste par aggravation de la symptomatologie avec trouble de déglutition et encombrement avec insuffisance respiratoire.

Elle est souvent due à une infection intercurrente qui réactive le système immunitaire.

Elle nécessite une hospitalisation avec surveillance rapprochée, voire milieu de réanimation en cas d'atteinte respiratoire sévère.

Crise cholinergique

Une crise cholinergique survient suite à un surdosage de médicaments anticholinestérasiques, (néostigmine et la pyridostigmine).

Il peut être difficile de la distinguer d'une crise myasthénique, mais en général les crises cholinergiques sévères peuvent être différenciées car elles entraînent des fasciculations, larmoiement et salivation excessifs, tachycardie et diarrhée.

Paraclinique

La Biologie, l'ENMG, les tests pharmacologiques aux anticholinestérasiques et le scanner thoracique sont les outils à la disposition du médecin pour explorer une éventuelle myasthénie.

La biologie

Les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (anti-Rach) sont très spécifiques et confirment les diagnostics chez les patients présentant un tableau clinique typique. Ils sont présents chez 80% des formes généralisées et 50% des formes oculaires. Chez le reste des patients entre 5 à 10% présenteront des anticorps anti-Musk et dans de rares cas sporadiques anti-Rach et anti-Musk sont retrouvés chez le même patient.

Les anticorps anti-LRP4 seront présents chez 5 à 50% des patients séronégatifs, bien que non encore disponibles en routine.

Les anticorps anti muscle strié squelettique sont présents chez 30% des myasthéniques, ils sont utilisés comme marqueur sérologique du thymome surtout chez le sujet jeune.

Le dosage de TSH, T3, T4 et la recherche d'anticorps antithyroïdiens, antinucléaires, anti-DNA et facteurs rhumatoïde peut être utile pour dépister une éventuelle maladie auto-immune associée.

Tests électrophysiologiques (ENMG)

La grande précision de l'électro-neuro-myogramme (ENMG) en fait le test le plus fiable pour confirmer un diagnostic même en cas de faibles suspicions cliniques, il est particulièrement utile chez les patients séronégatifs. Deux tests sont utilisés sont la stimulodétection répétitive et l'électromyographie a fibre unique. Les deux tests évaluent les retards de conduction au niveau de la jonction

neuromusculaire (JNM). Des études de conduction nerveuses de routine sont généralement effectuées pour déterminer les bons fonctionnements des nerfs et muscles avant d'entreprendre ces tests.

- La stimulodétection répétitive : Cela se fait en stimulant le nerf à 2–3Hz. La stimulation répétitive épuise l'acétylcholine dans la JNM et produit un faible potentiel postsynaptique excitateur (PPSE). Une diminution de 10% ou plus entre le premier et le cinquième stimulus (bloc post-synaptique) confirme le diagnostic de myasthénie. La recherche de ce décrétement doit être faite si possible en absence de traitement anticholinestérasique au niveau de plusieurs couples nerfs–muscles (Nerf facial, spinal, radial, ulnaire)

- Électromyographie à fibre unique : n'existe que dans certains centres spécialisés et nécessite un examinateur expérimenté, il enregistre le potentiel d'action (PA) de fibres musculaires individuelles et permet d'enregistrer simultanément la PA de deux fibres musculaires innervés par un seul motoneurone. La différence entre le moment d'apparition de ces deux PA est appelée *jitter*. Dans la myasthénie, il existe un allongement du jitter en raison de la diminution de la transmission au niveau de la JNM. Ce test est plus spécifique que la stimulodétection répétitive.

Tests pharmacologiques au anticholinestérasiques

On administre en intrahospitalier de la neostigmine (Prostigmine*) (0.5mg) intramusculaire ou en sous cutané, on y associe une injection de 0.25mg d'atropine pour éviter les effets secondaire intestinaux ou une bradycardie ou 1 ampoule (10mg) de chlorure d'edrophonium par voie intraveineuse lente (on injecte d'abord 1 mg test, puis une minute plus tard 4 mg, puis en l'absence de réponse clinique au bout d'une à deux minutes, une injection additionnelle de 5

mg de chlorure d'edrophonium est réalisé). Le diagnostic est positif quand on obtient une amélioration des signes cliniques de la myasthénie (ptosis, faiblesse musculaire). Les tests pharmacologiques sont particulièrement utiles pour les formes oculaires de la myasthénie.

Imagerie

Le scanner thoracique sans injection ou l'IRM sont indispensables en cas de myasthénie à la recherche d'une hyperplasie thymique ou d'un thymome bénin ou malin.

Dans les formes oculaires une IRM cérébrale et orbitaire sera réalisée à la recherche d'une masse localisée.

Pathologies associées

Il est recommandé de rechercher systématiquement certaines pathologies en raison de leur fréquente association avec la myasthénie ou de leur gravité en termes de pronostic spontané.

Hyperplasie thymique et thymome

- L'hyperplasie thymique est présente chez 60% des patients myasthéniques, surtout chez les femmes de moins de 45 ans avec Anticorps Anti-Rach positifs.
- Le thymome est présent chez 15 à 20% des myasthéniques avec anticorps anti-Rach positif, surtout chez les patients de plus de 40 ans, le thymome peut être bénin dans les deux tiers des cas (pas de dépassement de la capsule thymique) ou malin dans un tiers des cas (doivent être opérés).

Maladies auto-immunes

Dans environ 5 à 15 % des cas, il a été observé que les personnes atteintes de myasthénie présentent également une autre maladie auto-immune. Bien que ces associations soient significatives, aucun lien physiopathologique clair n'a été

établi, sauf l'hypothèse d'un "terrain dysimmun". Les maladies auto-immunes associées incluent la dysthyroïdie auto-immune, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Sjögren, la polymyosite, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'anémie de Biermer, l'anémie hémolytique auto-immune et l'insuffisance surrénalienne.

Formes cliniques

Myasthénie Oculaire

La myasthénie généralisée débute le plus souvent par des signes oculaires (Ptosis, diplopie). Dans 10 à 15% des cas les symptômes demeurent localisés aux yeux. Cependant on ne peut parler de myasthénie oculaire qu'après deux ans d'évolution. La forme oculaire concerne surtout les hommes de plus de 40 ans, on retrouve rarement un thymome et l'ENMG est négatif (impossible d'explorer les muscles oculaires).

Les anticholinestérasiques sont généralement utilisés en première intention pour traiter la myasthénie oculaire, mais l'amélioration n'est observée que chez moins de 50% des patients. Par conséquent, le choix de traiter par anticholinestérasiques est licite, mais il doit être rapidement réévalué en cas d'échec. On pourra dans ce cas avoir recours aux corticoïdes selon le niveau de gêne éprouvé par le patient et sa disposition à accepter les éventuels effets secondaires dans le but d'obtenir un soulagement significatif.

Même si les myasthénies oculaires ne sont pas aussi graves que les myasthénies généralisées, elles restent néanmoins invalidantes.

Forme anti-Muscle kinase (Anti-MuSK)

La myasthénie avec anticorps anti-MuSK est une entité clinique distincte caractérisée par un tableau clinique plus sévère que la myasthénie à anti-Rach positif, elle touche surtout les femmes (90% des cas), avec une prédominance des symptômes bulbaire et respiratoire et une réponse peu satisfaisante au traitement par anticholinestérasiques. Une atrophie de la langue avec triple pli lingual. Cependant, le pronostic à long terme est généralement favorable sous immunosuppresseurs, notamment les anti CD-20 (Rituximab).

Myasthénie néonatale transitoire

La myasthénie néonatale affecte environ 12% des enfants nés de mères myasthéniques. Ceci est causé par la transmission transplacentaire d'anticorps de la mère au fœtus. En général, les symptômes commencent 1 à 3 jours après la naissance (difficultés à s'alimenter, hypotonie). Une observation post-natale de quatre jours suffit, aucun enfant ayant développé une myasthénie néonatale transitoire n'a dépassé ce délai. Une faible proportion des nourrissons a besoin d'une intubation-ventilation (moins de 1%). En absence de surveillance, le nouveau-né peut décéder.

Après prise en charge, l'évolution est toujours favorable avec régression complète des symptômes dans les 3 premiers mois de vie.

Traitement

Le traitement de la myasthénie a pour objectif d'optimiser le fonctionnement de la jonction neuromusculaire en améliorant la transmission neuromusculaire et en réduisant le taux d'anticorps pathogènes. Il se compose d'un traitement symptomatique visant à améliorer la transmission neuromusculaire, et un traitement immunomodulateur pour réduire la production d'anticorps pathogènes.

Son objectif principal est d'obtenir une rémission durable, permettant un retour à une vie normale, tout en minimisant les effets secondaires et les coûts associés. Les options thérapeutiques doivent être discutées avec le patient, en fonction de la sévérité de la maladie, des symptômes et des comorbidités. Les traitements peuvent agir à court ou à long terme, et doivent être adaptés au cas par cas pour en optimiser l'efficacité.

Anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques constituent la base du traitement symptomatique de la myasthénie. Ils agissent en inhibant de manière réversible l'hydrolyse de l'acétylcholine dans la fente synaptique, ce qui prolonge l'action du neurotransmetteur et augmente le nombre d'interactions avec les récepteurs nicotiniques restants.

Il existe deux anticholinestérasiques disponibles par voie orale pour traiter la myasthénie : le pyridostigmine bromure (Mestinon*) et le chlorure d'ambenonium (Mytelase*). La titration des anticholinestérasiques est progressive et les prises doivent être espacées d'au moins quatre heures. Il n'y a pas d'avantage à associer deux anticholinestérasiques. Il est important de noter que les posologies supérieures à 480 mg par 24 heures de pyridostigmine ou 60 mg par 24 heures d'ambenonium exposent au risque de surdosage cholinergique.

Les anticholinestérasiques peuvent induire des effets indésirables en rapport avec les effets muscariniques (diarrhées, douleurs abdominales, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, sueurs, bradycardie) ou nicotiniques (fasciculations, crampes).

Chez les personnes présentant une intolérance au bromure entraînant des symptômes gastro-intestinaux, le chlorure d'ambénonium peut être préféré. Les patients atteints de forme anti-MuSK répondent mal à ces traitements et peuvent donc nécessiter des doses plus élevées.

Immunosuppresseurs

Ceux-ci sont indiqués chez les patients qui restent symptomatiques même après un traitement à la pyridostigmine. Les glucocorticoïdes (prednisone, prednisolone et méthylprednisolone) et l'azathioprine sont les agents immunosuppresseurs de première intention utilisés dans le traitement de la myasthénie.

Les corticoïdes sont largement reconnus pour leur efficacité dans le traitement de la myasthénie. Leur délai d'action est rapide, avec une amélioration généralement constatée dans les deux à quatre semaines suivant l'instauration du traitement, et un bénéfice maximal est atteint en moyenne après cinq à six mois.

Cependant, l'instauration de la corticothérapie peut entraîner une aggravation initiale transitoire, ce qui nécessite une instauration progressive en milieu hospitalier. La dose initiale habituelle est de 1 mg/kg par jour. Une réduction progressive de la dose n'est envisagée qu'après l'obtention d'une amélioration clinique nette.

Il est important de noter que les corticoïdes peuvent provoquer des effets secondaires, tels que la prise de poids, le diabète, l'hypertension artérielle, la cataracte, l'ostéoporose et les troubles psychiques. La fréquence et l'importance de ces effets secondaires constituent une limitation importante de ce traitement.

L'azathioprine améliore les symptômes chez 70 à 90% des patients atteints de myasthénie. Il est le premier immunosuppresseur dont l'effet d'épargne cortisonique a été prouvé et les patients sous azathioprine ont moins de rechutes, des périodes de rémission plus longues et moins d'effets secondaires indésirables. Une surveillance régulière de l'hémogramme et des enzymes hépatiques est recommandée tout au long du traitement. La dose initiale habituelle d'azathioprine est de 2 à 3 mg/kg par jour, maintenue pendant 12 à 18 mois. Puis, pour réduire le risque de rechute après l'arrêt du traitement, il est recommandé de poursuivre la prise de médicament à une dose décroissante pendant au moins cinq ans. En cas de rechute, le traitement peut être réintroduit

Les agents de deuxième ligne comprennent la cyclosporine, le méthotrexate, le mycophénolate, le cyclophosphamide et le tacrolimus. Ceux-ci sont utilisés lorsque le patient ne répond pas au traitement, présente une contre-indication au traitement ou une intolérance à l'utilisation des agents de première ligne. Récemment, divers anticorps monoclonaux, dont le rituximab et l'eculizumab, ont été utilisés pour traiter la myasthénie résistante, mais les données des essais cliniques sur leur efficacité doivent encore être documentées.

Les échanges plasmatiques (EP) et les immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Les EP et les Ig IV partagent la même indication, c'est le traitement de choix de la crise myasthénique en raison de leur délai d'action rapide. Ils sont aussi recommandés en péri opératoire pour stabiliser un patient avant une chirurgie.

Thymectomie

Ceci est indiqué dans les situations suivantes :

- Toutes formes de Myasthénie avec preuve de thymome ;
- La myasthénie à anti-Rach positif même en absence de thymome, en particulier chez les patients âgés de 15 à 50 ans, à effectuer 1 à 2 ans après l'apparition de la maladie ;
- Myasthénie séronégative même en absence de thymome.

Cependant, la thymectomie est déconseillée pour les myasthénies à anti-MuSK positif en absence de thymome (puisque la pathologie thymique est rare) et les myasthénies oculaires en absence de thymome et sans généralisation secondaire.

Diagnostic différentiel

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE)

Le SMLE est une maladie auto-immune rare caractérisée par une faiblesse musculaire des membres. Elle est due à la production d'anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants présynaptiques, entraînant une baisse de libération d'acétylcholine dans la fente synaptique (Bloc présynaptique).

Environ 70 % des personnes atteintes de SMLE ont une tumeur maligne sous-jacente, le plus souvent un cancer pulmonaire à petites cellules ; il est donc considéré comme un syndrome paranéoplasique.

La faiblesse prédomine au niveau des membres, en particulier la faiblesse proximale des membres inférieurs (difficultés à monter les escaliers et à se lever d'une position assise). Les signes oculo-bulbaire étant plus discrets.

Les trois quarts des personnes atteintes de SMLE présentent aussi une dysautonomie (Sécheresse buccale, constipation, vision floue et hypotension

orthostatique).

Le diagnostic repose sur l'ENMG : l'amplitude motrice est très diminuée au repos avec décrétement lors de la stimulation répétitive à 3hz et incrément supérieur à 100% après un effort bref.

La recherche d'anticorps anti canaux calciques est systématique ainsi que le scanner thoracique ou PET-scan à la recherche d'un carcinome bronchique.

Le traitement symptomatique repose sur la 3,4-diaminopyridine.

Ce qui suit est un tableau comparatif entre la myasthénie et le syndrome myasthénique de Lambert Eaton.

Myasthénie	Lambert Eaton
Anticorps anti-Rach	Anticorps anti canaux calciques
Associée au thymome	Associé aux tumeurs bronchiques
Faiblesse s'aggrave à l'exercice prolongé	Faiblesse s'améliore à l'exercice prolongé
ROT normaux	ROT faibles ou abolis
Absence de dysautonomie	Signes dysautonomiques
Incrément à l'EMG après effort	Décérement à l'EMG après effort

Pronostic

La plupart des patients atteints de myasthénie ont une durée de vie presque normale avec les modalités de traitement actuelles.

Le pronostic dépend aussi du risque de généralisation secondaire : il est associé à un âge d'apparition tardif et à la présence ou non de thymome. Une étude récente prédit ce risque par le type de symptômes cliniques au moment de la déclaration de la maladie. La présence à la fois de ptosis et de diplopie au début expose à une probabilité plus élevée de généralisation secondaire par rapport au ptosis ou à la diplopie seuls. Un traitement précoce avec immunosuppresseurs tels que les corticostéroïdes et l'azathioprine est associé à un risque réduit.

Risque de rechute : l'âge d'apparition (<40 ans), la thymectomie précoce et l'administration de prednisolone sont associés à un risque réduit de rechute. Cependant, les patients avec des anticorps anti-Kv1.4 et une maladie auto-immune concomitante ont montré un taux élevé de rechute.

Mesures générales

Hygiène de vie et éducation du patient

Il est essentiel d'éviter les facteurs aggravants tels que les infections, les efforts excessifs, le stress émotionnel, l'aggravation d'autres maladies chroniques. Il est conseillé aux patients de prendre leurs traitements conformément aux instructions et d'éviter de prendre de nouveaux traitements sans consulter le médecin. Les patients doivent également être informés des diverses complications et conseillés de consulter un médecin le plus tôt possible en cas d'aggravation. Le port d'une carte de myasthénique est recommandé. Le port par le patient de cette

carte mentionnant sa maladie, son traitement, ses dernières vaccinations et la liste des médicaments contre-indiqués dans la myasthénie est également recommandé. Les mesures de promotion de la santé pour prévenir les infections comme le lavage des mains et le vaccin annuel contre la grippe doivent être soulignées.

Prise en charge paramédicale

En cas de formes sévères ou de cas qui ne répondent pas aux traitements de fond, il peut être nécessaire de fournir une assistance sociale ainsi que des soins spécialisés en kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, réadaptation ou psychologie. Il peut également être judicieux d'orienter le patient vers une association de personnes atteintes de la même maladie.

Préparer les grossesses et les chirurgies

La grossesse et les interventions chirurgicales sont un facteur de risque important de crises myasthéniques. La réalisation pré-partum et pré-chirurgicale de séances de plasmaphérèse ou de cures d'immunoglobuline est recommandé par certains auteurs afin de minimiser les risques. Un accouchement doit toujours se dérouler dans une institution hospitalière disposant d'une unité de soins intensifs et d'une unité de réanimation néonatale.

Fiches et ordonnances utiles

Tableau I : Médicaments contre-indiqués dans la myasthénie

CLASSE	MOLECULES FORMELLEMENT CONTRE INDIQUEES	MOLECULES A UTILISER AVEC PRECAUTION
Antibiotiques	Aminosides parentéraux	Aminosides en application locale
	Colistine	Lincomycine
	Cyclines injectables	Clindamycine
	Telithromycine	Fluroquinolone
Médicaments cardio-vasculaires	Quinidine	Lidocaine intraveineuse
	Procainamides	
	Bétabloquants	
Anesthésiques	Curarisants	Anesthésiques volatiles
		Barbituriques IM ou IV
		Kétamine
		Propanidide
Médicaments du système nerveux central	Triméthadone	Carbamazépine
	Diphénylhydantoïde	Chlorpromazine
	Dantrolène	Lithium
Divers	D-pénicillamine	Benzodiazépines
	Magnésium	Phénothiazine
	Quinine et chloroquinine	Quinquina
	Halofantrine	Magnésium per os
	Méfloquine	Interféron alpha
	Oxybutynine	Patch nicotinique
	Vaccins vivant en cas de traitement immunosuppresseur	

Tableau II : Score myasthénique pour suivi et surveillance des patients

Maintien des membres supérieurs horizontalement (1point pour 10 secondes)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50 s	10
Pendant 25 s	5
Membres inférieurs cuisse à 90°, jambes à 90° (en position couchée)	
Pendant 75 s	15
Pendant 50 s	10
Pendant 25 s	5
Flexion de la tête (en position couchée)	
Contre résistance	10
Sans résistance	5
Impossible	0
Passage de la position couchée à la position assise	
Possible sans l'aide des mains	10
Possible avec aide des mains	5
Impossible avec aide des mains	0
Oculomotricité extrinsèque	
Normale	10
Ptôsis isolé	5
Diplopie	0
Occlusion palpébrale	
Complète	10
Incomplète	5
Nulle	0
Mastication	
Normale	10
Diminuée	5
Nulle	0
Déglutition	
Normale	10
Dysphagie sans fausse route	5
Dysphagie avec fausse route	0
Phonation	
Voix normale	10
Voix nasonnée	5
Aphonie	0
Total :/100	

Exemple d'ordonnance

Mestinon*

1 comprimé x 4/j

Prednisone 5mg

Mettre démarrage, dégression et arrêt

Imurel 50mg

1 comprimé x 2 / jour

4- Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive et irréversible qui affecte principalement les fonctions cognitives, notamment la mémoire, l'attention, le langage et les capacités exécutives. Elle constitue la forme la plus courante de démence chez les personnes âgées.

Au niveau neuropathologique, la maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence de **plaques amyloïdes** et d'**enchevêtrements neurofibrillaires** dans le cerveau. Les plaques amyloïdes sont des agrégats anormaux de protéines bêta-amyloïdes qui s'accumulent entre les cellules cérébrales, tandis que les enchevêtrements neurofibrillaires sont constitués de protéines tau anormales qui forment des structures tordues à l'intérieur des neurones.

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer progressent généralement lentement au fil du temps, commençant souvent par des problèmes de mémoire à court terme et évoluant vers des difficultés plus importantes dans la pensée abstraite, la résolution de problèmes et la communication. Les personnes atteintes peuvent également présenter des changements de personnalité, des troubles du sommeil, des difficultés dans les activités quotidiennes et une perte d'autonomie progressive.

Bien que les mécanismes exacts de la maladie d'Alzheimer ne soient pas encore entièrement compris, des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués dans son développement. L'âge avancé constitue également un facteur de risque majeur.

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif pour la maladie d'Alzheimer. Les approches thérapeutiques visent principalement à atténuer les symptômes, à ralentir la progression de la maladie et à améliorer la qualité de vie

des patients. La recherche dans ce domaine est active et vise à mieux comprendre les mécanismes de la maladie afin de développer des traitements plus efficaces à l'avenir.

En raison de l'impact profond de la maladie d'Alzheimer sur la vie des patients et de leurs proches, une prise en charge globale et adaptée est essentielle. Cela comprend un soutien psychologique, des soins médicaux spécialisés, des interventions thérapeutiques non pharmacologiques et une planification attentive des soins pour assurer le bien-être optimal des personnes atteintes de cette maladie débilante.

Épidémiologie

L'épidémiologie est complexe et multifactorielle, dépendant de facteurs génétiques, environnementaux et de mode de vie.

Selon les estimations de l'Organisation mondiale de la santé, il y aurait actuellement environ 50 millions de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer dans le monde, et ce chiffre devrait tripler d'ici 2050 en raison du vieillissement de la population. La prévalence de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge, passant de 1% chez les personnes âgées de 60-64 ans à plus de 30% chez les personnes de 85 ans et plus.

Au Maroc, il n'y a pas de données précises sur la prévalence de la maladie d'Alzheimer. Cependant, selon les estimations de l'OMS, la prévalence de la démence chez les personnes âgées de 60 ans et plus est d'environ 4,8% dans les pays à revenu faible et intermédiaire. Des études menées dans d'autres pays d'Afrique du Nord ont montré une prévalence similaire.

Des facteurs de risque génétiques et environnementaux ont été identifiés

pour la maladie d'Alzheimer. Les facteurs de risque génétiques comprennent les mutations du gène APP, PSEN1 et PSEN2, ainsi que la présence de l'allèle ε4 de l'apolipoprotéine E (APOE). Les facteurs de risque environnementaux comprennent l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, l'alcoolisme, la sédentarité et l'isolement social.

Anatomopathologie

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe des lésions anatomopathologiques caractéristiques qui affectent principalement les régions corticales et sous-corticales du cerveau. Les principales lésions sont :

1. Les plaques séniles : il s'agit d'amas de peptides bêta-amyloïdes qui s'accumulent à l'extérieur des neurones et forment des dépôts extracellulaires appelés plaques amyloïdes

2. Les enchevêtrements neurofibrillaires : il s'agit d'agrégats anormaux de protéines tau qui s'accumulent à l'intérieur des neurones et perturbent leur fonctionnement.

3. La perte de neurones : au fil du temps, la maladie d'Alzheimer entraîne une dégénérescence progressive des neurones, en particulier dans les régions du cerveau qui contrôlent la mémoire, l'attention et le langage.

4. La gliose : c'est une réponse inflammatoire du tissu cérébral qui se produit en réponse à la présence de lésions amyloïdes et neurofibrillaires. La gliose implique une prolifération de cellules gliales, notamment des astrocytes et des microglies, qui peuvent contribuer à la neuro-inflammation.

Ces lésions anatomopathologiques sont souvent associées à une atrophie cérébrale globale, qui peut être visible à l'imagerie cérébrale. Leur intensité est directement corrélée à la gravité du syndrome démentiel.

Facteur favorisant la survenue de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une pathologie complexe dont les causes sont encore mal comprises. Cependant, certaines hypothèses ont été avancées quant aux facteurs qui peuvent favoriser son apparition. Parmi ces facteurs, on peut citer:

- **L'âge avancé** : le vieillissement est un facteur de risque important de la maladie d'Alzheimer. En effet, le risque de développer cette maladie augmente avec l'âge, et la majorité des cas se manifestent après l'âge de 65 ans.
- **Les antécédents familiaux** : la présence de cas de maladie d'Alzheimer dans la famille peut augmenter le risque de développer la maladie.
- **Les mutations génétiques** : certaines mutations génétiques rares sont associées à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer de manière précoce (avant 65 ans).
- **Les facteurs de mode de vie** : Le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, une alimentation déséquilibrée, le manque d'exercice physique ou la faible stimulation intellectuelle, peuvent également augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Il convient cependant de souligner que la maladie d'Alzheimer est souvent multifactorielle, et que l'interaction entre ces différents facteurs peut être complexe.

L'aluminium a été longtemps soupçonné d'être un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer en raison de sa présence dans les plaques séniles retrouvées à l'aide de l'autopsie dans le cerveau des patients atteints de la maladie. Cependant, les études menées sur cette question n'ont pas permis de confirmer

de manière concluante un lien entre l'exposition à l'aluminium et le risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Des études épidémiologiques ont montré des résultats contradictoires et des études expérimentales chez l'animal n'ont pas permis de démontrer un effet direct de l'aluminium sur la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. En conséquence, la plupart des experts considèrent maintenant que l'aluminium n'est pas un facteur de risque majeur pour la maladie d'Alzheimer, bien que certaines études continuent à explorer cette question. Cependant, il est toujours recommandé de limiter l'exposition à l'aluminium en utilisant des ustensiles de cuisine en acier inoxydable ou en verre plutôt qu'en aluminium, par exemple.

Clinique

La progression de la maladie est insidieuse. Les troubles cognitifs affectent initialement les fonctions mnésiques, notamment la mémoire épisodique. Les troubles de la mémoire épisodique se manifestent par une difficulté à se rappeler des événements récents et des détails des événements passés.

Au fur et à mesure que la maladie progresse, les troubles cognitifs s'étendent à d'autres fonctions, telles que la perception visuo-spatiale, l'attention, le langage et les fonctions exécutives. Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent présenter des difficultés à planifier et à organiser des activités, à résoudre des problèmes et à prendre des décisions.

Des troubles comportementaux et psychologiques peuvent également survenir au cours de la maladie, tels que l'agitation, l'agressivité, la dépression, l'anxiété et l'apathie. Les patients peuvent également présenter des troubles du sommeil, tels que l'insomnie ou une somnolence diurne excessive.

L'évolution de la maladie d'Alzheimer est souvent classée en trois phases : la phase légère, modérée et sévère.

- Dans la phase légère, les troubles cognitifs sont discrets et ne sont pas suffisamment sévères pour affecter les activités de la vie quotidienne.
- Dans la phase modérée, les troubles cognitifs s'aggravent et peuvent affecter l'autonomie du patient.
- Dans la phase sévère, le patient perd progressivement son autonomie et peut présenter des troubles moteurs, des difficultés à communiquer, une incontinence urinaire et fécale, et des complications telles que des infections pulmonaires ou urinaires.

L'aggravation se fait progressivement vers un état démentiel profond et le décès survient dans un état grabataire au bout de 8 à 10 ans d'évolution.

IRM cérébrale

Les principales anomalies observées à l'IRM sont une **atrophie cérébrale** globale, une **atrophie hippocampique** et des structures temporales médiales, et une dilatation des ventricules latéraux.

L'**atrophie cérébrale globale**, est souvent plus marquée dans les régions temporales et pariétales, et peut se propager aux régions frontales et occipitales au fur et à mesure que la maladie progresse. Cette atrophie est généralement plus sévère dans les stades avancés de la maladie.

L'**atrophie hippocampique**, et des structures temporales médiales, est une caractéristique précoce et fréquente de la maladie d'Alzheimer. Elle est mieux appréciée au niveau des coupes coronales en séquence T1, perpendiculaires au grand axe des hippocampes. Elle peut être utilisée pour différencier la maladie d'Alzheimer des autres formes de démence, telles que la

démence à corps de Lewy ou la démence vasculaire.

La Ponction lombaire

Les marqueurs les plus couramment utilisés sont la protéine tau phosphorylée (p-tau) et la protéine bêta-amyloïde ($A\beta$ -42).

Le profil typique est :

- **Une baisse d' $A\beta$ 1-42** absolue ou relative, témoignant de la séquestration de cette protéine dans le cerveau au sein des plaques amyloïde ;
- **Une augmentation de TAU-p**, libéré dans le compartiment extracellulaire lors de la mort neuronale.

Bilan biologique

Devant tout syndrome démentiel un bilan biologique minimal est obligatoire pour éliminer d'autres causes de syndrome démentiel :

NFS, VS, Ionogramme complet, calcémie, glycémie, urée, créatinine et clairance de la créatinine, TSHus.

Et selon le contexte :

Vitamine B12, Folate, bilan hépatique, TPHA-VDRL, sérologie VIH, Sérologie de Lyme.

Autres examens

La scintigraphie de perfusion n'est réalisée qu'en cas de difficultés diagnostic. Elle objective une hypoperfusion des régions corticales associatives et temporales internes.

L'EEG peut être réalisé en cas de doute sur une encéphalopathie ou Creutzfeldt-Jakob.

Traitement

Aucun traitement curatif n'existe à ce jour pour la maladie d'alzheimer, le traitement qui existe est seulement symptomatique. Il repose sur deux classes de médicaments : **les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** et **les antagonistes des récepteurs NMDA**.

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, augmentent la concentration de l'acétylcholine dans le cerveau en inhibant sa dégradation. Cette classe thérapeutique est indiqué pour les stades légers à modérés de la maladie d'Alzheimer.

Les antagonistes des récepteurs NMDA, tels que la mémantine, agissent en bloquant l'excès de stimulation des récepteurs NMDA, ce qui peut causer une toxicité neuronale. Cette classe est indiquée pour les stades modérés à sévères de la maladie d'Alzheimer

Le traitement pharmacologique de la maladie d'Alzheimer doit être individualisé en fonction de la sévérité de la maladie et des comorbidités du patient. Il est important de noter que ces traitements ne sont pas curatifs, mais plutôt ralentissent sa progression et améliorent les symptômes cognitifs et comportementaux.

Il est également important de souligner que les traitements peuvent entraîner des effets indésirables, tels que des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des céphalées.

La prise en charge des troubles neuro-psychiques associés : (l'agitation, l'agressivité, la dépression, les idées délirantes, les hallucinations, l'anxiété, l'apathie et les troubles du sommeil) :

- Les interventions non pharmacologiques sont recommandées en première intention, comme l'activité physique, les activités sociales et cognitives, la thérapie occupationnelle, la psychothérapie, la stimulation sensorielle et la musique. En cas d'échec de ces interventions, un traitement pharmacologique peut être envisagé.
- En cas de syndrome dépressif : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la sertraline, la fluoxétine et la paroxétine ont un profil de sécurité relativement bon chez les personnes âgées. Il faut éviter les molécules avec effet cholinergique (tricycliques)
- En cas d'agitation, les traitements sédatifs seront utilisés, ils reposent sur une benzodiazépine ou un antipsychotique (rispéridone) à la plus faible dose possible.
- La prise en charge des troubles du sommeil peut inclure : l'établissement d'une routine de sommeil, l'évitement de la caféine et de l'alcool, la réduction de la luminosité de la chambre, et l'augmentation de l'activité physique pendant la journée. La prescription d'un traitement doit être prudente car il existe un risque d'effets secondaires, tels que la confusion, la somnolence diurne et les chutes. Les molécules généralement recommandées pour les troubles du sommeil sont les hypnotiques de type benzodiazépines à demi-vie courte, tels que le lorazépam, l'oxazépam ou le temazépam.

5- Les neuropathies périphériques

La neuropathie périphérique, souvent abrégée en neuropathie, est un terme général décrivant l'ensemble des maladies des structures appartenant au système nerveux périphérique.

La neuropathie périphérique peut être aiguë (début soudain, progression rapide) ou chronique (début subtile, progression lente), et peut être réversible ou permanente.

Les causes les plus fréquentes sont le diabète, l'alcool, la chimiothérapie, les maladies auto-immunes et les mutations génétiques. Un bilan approfondi prenant en compte les antécédents et l'examen clinique, un ENMG et un bilan biologique complet est justifié pour identifier les étiologies traitables.

Les neuropathies périphériques font partie des maladies neurologiques les plus courantes avec une incidence de 77/100 000 habitants par an et une prévalence de 1 à 12 % dans toutes les tranches d'âge et jusqu'à 30 % chez les personnes âgées.

Types de neuropathie

Les mononeuropathies (atteinte asymétrique)

- La mononeuropathie est l'atteinte d'un seul nerf. Sur le plan diagnostique, il est important de la distinguer de la polyneuropathie, car lorsqu'un seul nerf est affecté, le plus probable est que ce soit dû à un traumatisme ou à une infection localisée.

La cause la plus fréquente de mononeuropathie est la compression physique du nerf, connue sous le nom de neuropathie compressive. Le syndrome du canal carpien et la paralysie du nerf axillaire en sont des exemples. Une lésion

directe d'un nerf, une ischémie ou une inflammation peuvent également provoquer une mononeuropathie.

- La mononeuropathie multiple, est une atteinte simultanée ou séquentielle de troncs nerveux individuels distants, évoluant sur quelques jours ou des années et se traduisant généralement par une perte aiguë ou subaiguë de la fonction sensitive et motrice de nerfs individuels. L'atteinte est asymétrique, cependant, à mesure que la maladie progresse, le déficit devient confluent et symétrique, ce qui rend difficile la différenciation avec la polyneuropathie. Par conséquent, il est important de prêter attention au schéma des premiers symptômes.

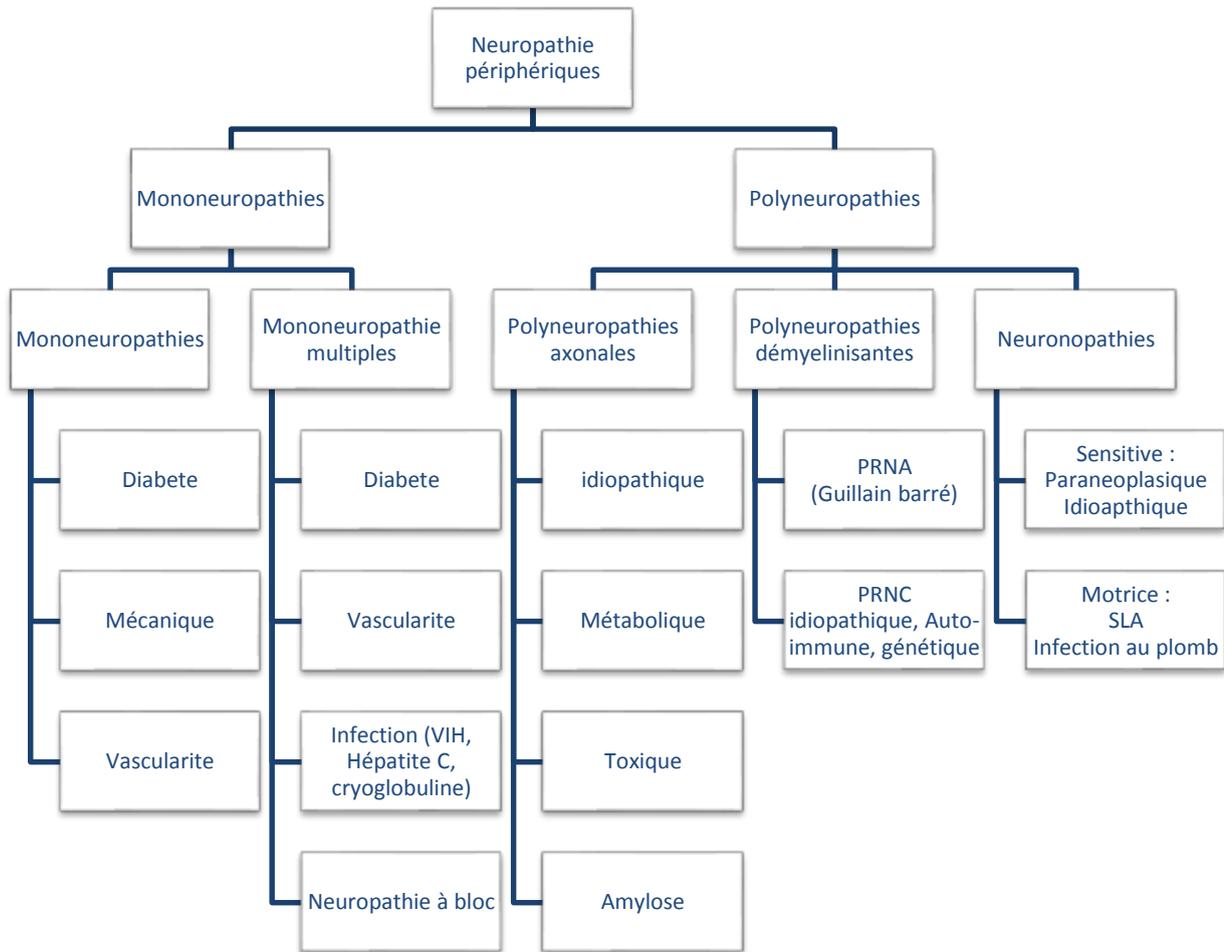
Polyneuropathie

La polyneuropathie est une atteinte longueur dépendante de toutes les fibres nerveuses. Elle peut être aiguë ou chronique. Les polyneuropathies peuvent être classées de différentes manières, par étiologie, par présentation, ou en fonction de la partie de la cellule nerveuse qui est principalement affectée: l'axone, la gaine de myéline ou le corps cellulaire.

- **L'atteinte axonale longueur dépendante.** C'est la réponse la plus courante des neurones aux perturbations métaboliques ou toxiques. Les étiologies les plus fréquentes sont le diabète, l'insuffisance rénale, les maladies du tissu conjonctif, les syndromes de déficience tels que la malnutrition et l'alcoolisme et les causes toxiques ou médicamenteuses. Ils peuvent être classés selon le type de fibre nerveuse affectée (grande fibre, petite fibre ou les deux). L'atrophie commence dans la partie distale de l'axone et progresse lentement vers le corps cellulaire. Si la cause est éliminée, la régénération est alors

possible, bien que le pronostic dépende de la durée et de la sévérité du trouble d'origine.

- **La myélinopathie** est due à une perte de myéline ou des cellules de Schwann. Cette démyélinisation ralentit ou bloque complètement la conduction des potentiels d'action à travers l'axone (neurapraxie). La cause la plus fréquente est la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire aiguë, la forme la plus courante du syndrome de Guillain-Barré (d'autres causes incluent la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique)
- **La neuronopathie** est une forme de polyneuropathie et survient à la suite d'une dégénérescence neuronale. Il s'agit d'un sous-groupe de troubles du système nerveux périphérique (SNP) et implique la destruction de neurones spécifiques. Il existe plusieurs types de neuronopathie, notamment la neuronopathie sensitive, également appelée ganglionopathie, la neuropathie motrice et la neuronopathie autonome. Chacun de ces types est caractérisé par des dommages à des neurones particuliers du SNP et entraîne une symptomatologie différente.



Diagnostic positif

L'interrogatoire

L'histoire de la maladie et le mode d'installation peuvent fournir des indications diagnostiques précieuses. Une analyse minutieuse du début de la maladie et de son évolution peut orienter ou exclure différentes causes de neuropathie périphérique. La plupart des neuropathies périphériques sont des maladies chroniques à évolution lente.

Les symptômes neuropathiques qui se développent lentement sur des décennies, peuvent orienter vers une neuropathie héréditaire, en particulier lorsqu'ils sont associés à une atrophie importante et à des déformations

articulaires ou squelettiques. L'apparition et l'évolution (sub)aiguës sont caractéristiques et peuvent pointer vers des neuropathies inflammatoires, y compris le syndrome de Guillain-Barré (SGB), la polyradiculonévrite démyélinisante inflammatoire chronique, la vascularite, la neuropathie paranéoplasique et le diabète.

L'anamnèse chez les patients atteints de neuropathie périphérique doit toujours rechercher la fièvre, les sueurs nocturnes, la perte de poids (indiquant un trouble hématologique/oncologique ou infectieux chronique), l'exposition à des substances neurotoxiques (alcool, chimiothérapies, plomb-mercure, arsenic et thallium), et le diabète. En outre, l'obtention d'antécédents familiaux minutieux peut ouvrir la voie à un diagnostic de neuropathie héréditaire. Les signes comme les mains en griffe, l'atrophie musculaire, les ulcères plantaires, les déformations du pied sont aussi à rechercher. Même l'examen de parents présentant des symptômes évoquant une neuropathie héréditaire peut être envisagé.

L'examen clinique

Les Signes moteurs à rechercher

- Un déficit moteur qui sera coté de 0 à 5 ;
- Une amyotrophie qui sera retardée de 3 semaines par rapport à la lésion nerveuse en cas d'atteinte aiguë ;
- Des fasciculations (spontanées ou provoquées par la percussion ou l'exposition au froid) elles traduisent une activité spontanée d'une unité motrice, elles sont en faveur d'une lésion proche de la corne antérieure ;
- Des crampes au repos ;

- Une diminution ou une abolition des réflexes tendineux.

Les Signes sensitifs à rechercher (précèdent souvent les signes moteurs)

La paresthésie qui est un trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs symptômes, dont la particularité est d'être désagréables mais non douloureux (picotements, fourmillements, engourdissements spontanés)

La dysesthésie est une diminution ou une exagération de la sensibilité déclenchée par le tact. Elle peut se manifester par des sensations de douleurs, engourdissement, picotements ou de brûlures

Des douleurs (brûlures, décharges électriques, striction). La douleur radiculaire a un trajet traçant le long d'un membre, augmentée par les manœuvres élevant la pression du LCS (toux, éternuement) et celles étirant la racine (Lasègue, mouvements du cou) en cas d'atteinte mécanique.

Les Signes neurovégétatifs à rechercher

- Affections de la vessie : incontinence ou rétention urinaire ;
- Tractus gastro-intestinal : dysphagie, douleurs abdominales, nausées, vomissements, malabsorption, incontinence fécale, gastroparésie, diarrhée, constipation ;
- Système cardiovasculaire : troubles du rythme cardiaque (tachycardie, bradycardie), hypotension orthostatique ;
- Système respiratoire : altération des signaux associés à la régulation de la respiration et des échanges gazeux (apnée centrale du sommeil, hypopnée, bradypnée) ;
- Peau : Sécheresse par perturbations sudoripares ;

- Autres symptômes : méconnaissance de l'hypoglycémie, impuissance génitale.

Paraclinique

ENMG

Les études de conduction nerveuse motrice et sensitive de routine et l'électromyogramme de détection à l'aiguille sont tous deux réalisés pour confirmer le diagnostic de neuropathie périphérique, ils permettent de :

- Exclure les mimiques de neuropathie (myopathie distale) ;
- Révéler une atteinte de nerfs cliniquement non parlants ;
- Préciser le mécanisme principal des lésions (Axonal ou Démyélinisant) ;
- Évaluer la gravité de l'atteinte

La plupart des neuropathies sont axonales et se caractérisent par des potentiels d'action moteurs diminués, des potentiels d'action sensitifs diminués et des vitesses de conduction nerveuse normales ou légèrement réduites. Les neuropathies démyélinisantes, moins fréquentes se caractérisent par une augmentation des latences motrices distales, un ralentissement significatif des vitesses de conduction nerveuse, des blocs de conduction, des potentiels dispersés dans le temps et des réponses tardives absentes ou retardées (par exemple, des ondes F).

Dans les neuropathies chroniques de longue durée, distinguer entre ces deux types de lésions (axonal ou démyélinisante) est parfois délicat, car les neuropathies démyélinisantes s'accompagnent invariablement de dégénérescence axonale secondaire.

Une neuropathie démyélinisante est fortement évocatrice d'une neuropathie à médiation immunitaire. Ces neuropathies acquises ont souvent une distribution inégale des lésions démyélinisantes avec différentes vitesses de conduction nerveuse. En revanche, une démyélinisation uniforme est plus évocatrice d'une neuropathie héréditaire (Charcot–Marie–Tooth (CMT) de type 1 (A)).

L'électromyogramme (analyse à l'aiguille) montre le caractère neurogène des anomalies : potentiels de fibrillation au repos, appauvrissement du nombre d'unités motrices, accélération de la fréquence des potentiels individualisés.

Il donne une indication topographique (tronculaire, radiculaire, diffuse) en fonction des muscles touchés et confirme l'absence de signes myogènes (richesse exagérée des tracés pour un faible effort de contraction, potentiels de faible amplitude très polyphasiques).

Bilan biologique

Un bilan biologique est toujours nécessaire et il comprend en premier lieu une numération formule sanguine, la vitesse de sédimentation, une glycémie, HbA1c, fonction rénale, fonction hépatique, un bilan thyroïdien, vitamine B12 et une EPP avec immunofixation.

La ponction lombaire

L'étude du LCR n'est généralement pas utile dans la polyneuropathie symétrique à progression lente. L'examen du LCR est justifié lorsqu'une cause inflammatoire, vascularite, paranéoplasique ou infectieuse est suspectée. Dans les neuropathies à médiation immunitaire, on retrouve souvent une dissociation

albuminocytologique, alors que les causes infectieuses entraînent une pléiocytose du LCR. Les bandes oligoclonales peuvent être retrouvées dans la neuropathie paranéoplasique, la borréliose, la sarcoïdose, la maladie de Behçet et d'autres maladies inflammatoires.

Tests génétiques

Les tests génétiques doivent être envisagés lorsque les antécédents cliniques ou l'examen suggèrent une origine héréditaire de la neuropathie périphérique. Les antécédents familiaux sont l'indice le plus suggestif mais peuvent être absents dans le cas de mutations de novo, d'individus adoptés ou de petites familles. Les symptômes qui se développent au fil des décennies, un amaigrissement important et des déformations squelettiques ou articulaires sont des indices cliniques orientant vers une neuropathie héréditaire. Le jeune âge de début est également évocateur de neuropathie héréditaire. Cependant, il existe de nombreux exemples de neuropathie héréditaire d'apparition tardive, par exemple, l'amylose axonale CMT ou ATTRv.

Biopsie du nerf sensitif

La biopsie du nerf sensitif en tant que procédure invasive doit être envisagée chez les patients présentant des signes évocateurs d'une neuropathie inflammatoire. Lorsqu'une vascularite non systémique est suspectée, une biopsie nerveuse est obligatoire pour confirmer le diagnostic. En revanche, pour les neuropathies démyélinisantes à médiation immunitaire, la biopsie nerveuse n'est pas nécessaire pour poser le diagnostic et ne doit donc être effectuée qu'en cas d'incertitude. Habituellement, une biopsie du nerf sural est effectuée. Lorsque le nerf sural n'est pas atteint, une biopsie fasciculaire d'un nerf différent peut être

réalisée guidée par l'imagerie nerveuse.

Elle permet de mettre en évidence une occlusion artérielle en cas de vascularite, des dépôts d'amylose en cas de neuropathie amyloïde, des lésions inflammatoires et démyélinisation/remyélinisation d'une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique.

Imagerie

L'échographie nerveuse est une autre procédure qui peut avoir une valeur diagnostique dans des scénarios cliniques particuliers, par exemple, lorsqu'une neuropathie à médiation immunitaire est suspectée. On peut retrouver une augmentation de la surface transversale nerveuse chez la plupart des patients atteints de neuropathie à médiation immunitaire.

L'IRM peut détecter une atteinte des segments nerveux proximaux qui ne sont pas accessibles à l'EMG. De plus, l'IRM et l'échographie nerveuse peuvent aider à identifier les segments nerveux affectés, afin de cibler la biopsie. À l'heure actuelle, de telles techniques ne peuvent être recommandées que dans des cas sélectionnés dans des centres spécialisés.

Un scanner thoraco-abdominal ou un PET-scan peuvent être nécessaire en cas de suspicion d'une origine paranéoplasique

Conclusion

L'identification précoce de la cause de neuropathie périphérique est essentielle afin d'initier un traitement rapide et prévenir les séquelles neurologiques.

Même le diagnostic de polyneuropathie axonale chronique idiopathique, qui ne conduit pas à un traitement spécifique, est intéressant car il permet de conseiller le patient sur le pronostic bénin et évite d'autres bilans inutiles et coûteux.

Il faut cependant garder à l'esprit que la polyneuropathie peut être multifactorielle. La synthèse des antécédents médicaux, de l'examen clinique, de l'EMG et des bilans biologiques révèle l'étiologie de la polyneuropathie chez 80% des patients.

6- Les myélopathies

La myélopathie est un terme qui a été inventé à la fin des années 1800 pour décrire le dysfonctionnement de la moelle épinière. La neuroimagerie et les bilans biologiques orientent généralement le diagnostic. Par exemple, chez certains patients atteints de myélopathie invalidante associée au virus T-lymphotrope humain de type I (HTLV-I), les techniques d'imagerie conventionnelle restent tout à fait normales. Par conséquent, les antécédents et l'examen neurologique gardent toute leur place en cas de suspicion de myélopathie. La distinction entre une lésion cérébrale et une myélopathie n'est pas toujours cliniquement évidente au début de l'évolution de la maladie.

Différentes étiologies de myélopathie peuvent avoir des symptômes similaires. L'évolution chronologique des symptômes et la configuration anatomique des déficits peuvent fournir des indices quant aux étiologies possibles des myélopathies, mais leur spécificité est souvent limitée. Des investigations diagnostiques sont donc nécessaires pour éliminer en premier lieu les pathologies pouvant nécessiter une prise en charge urgente, telles que les abcès épiduraux ou d'autres causes de myélopathies compressives. Toutefois, malgré une exploration approfondie, le diagnostic définitif reste souvent imprécis.

Syndrome de section médullaire complète

Le syndrome de section médullaire complète est facilement identifiable et se déroule en deux phases distinctes :

1. La première phase, connue sous le nom de choc spinal, est caractérisée par une paraplégie ou une tétraplégie flasque, une anesthésie complète en dessous de la lésion, ainsi qu'une rétention urinaire et fécale.

2. La seconde phase, appelée l'automatisme médullaire, voit réapparaître des réflexes ostéo-tendineux vifs et l'installation d'une hypertonie pyramidale (spasticité). Réflexes de défense (triple retrait), signe de Babinski bilatéral, miction ou défécation réflexes.

Ces interruptions médullaires nécessitent une hospitalisation urgente. Elles sont souvent causées par des processus aigus tels que des traumatismes ou une ischémie.

Syndrome syringomyélique

Le syndrome syringomyélique, également connu sous le nom de syndrome centromédullaire, est causé par une interruption des fibres commissurales qui correspondent à la décussation des fibres spinothalamiques. L'examen clinique montre un déficit sensitif dissocié, caractérisé par une atteinte élective des sensibilités thermique et douloureuse, dans un territoire suspendu, généralement bilatéral correspondant en hauteur à l'étendue de la lésion, avec respect des sensibilités tactile et proprioceptive.

Les causes les plus fréquentes du syndrome sont la syringomyélie et les tumeurs intramédullaires situées au niveau centromédullaire.

Syndrome de la corne antérieure

Le syndrome d'atteinte de la corne antérieure est lié à l'atteinte des motoneurons de la corne antérieure de la moelle. Lors de l'examen, on retrouve un syndrome neurogène périphérique moteur pur sans signe sensitif, caractérisé

par un déficit moteur, une hypotonie, une abolition des réflexes ostéotendineux et une amyotrophie, ainsi que des crampes et des fasciculations. Les causes les plus fréquentes de ce syndrome sont la sclérose latérale amyotrophique, qui s'accompagne de signes pyramidaux et bulbaires et la poliomyélite, qui s'installe de manière aiguë.

Syndrome de compression médullaire

Le syndrome de compression médullaire est une urgence thérapeutique, il comprend 3 éléments : (un syndrome lésionnel, un syndrome sous lésionnel et l'absence de signes supra-lésionnels)

Le syndrome lésionnel désigne le siège de la lésion. Il se manifeste par un **syndrome radiculaire**, intercostal ou cervico-brachial ou par un **syndrome rachidien inconstant** caractérisé par une douleur tenace et localisée, facilement déclenchée par la percussion.

Le syndrome sous-lésionnel, quant à lui, reflète la souffrance des cordons médullaires situés en dessous de la lésion. Il peut inclure un **syndrome pyramidal** avec des réflexes tendineux diffusés, un clonus du pied et un signe de Babinski, un **syndrome cordonal postérieur** avec un déficit proprioceptif, ainsi qu'un **syndrome spino-thalamique**. La limite supérieure des troubles sensitifs permet de définir un **niveau sensitif**, qui est très caractéristique, mais qui ne constitue pas nécessairement un niveau lésionnel.

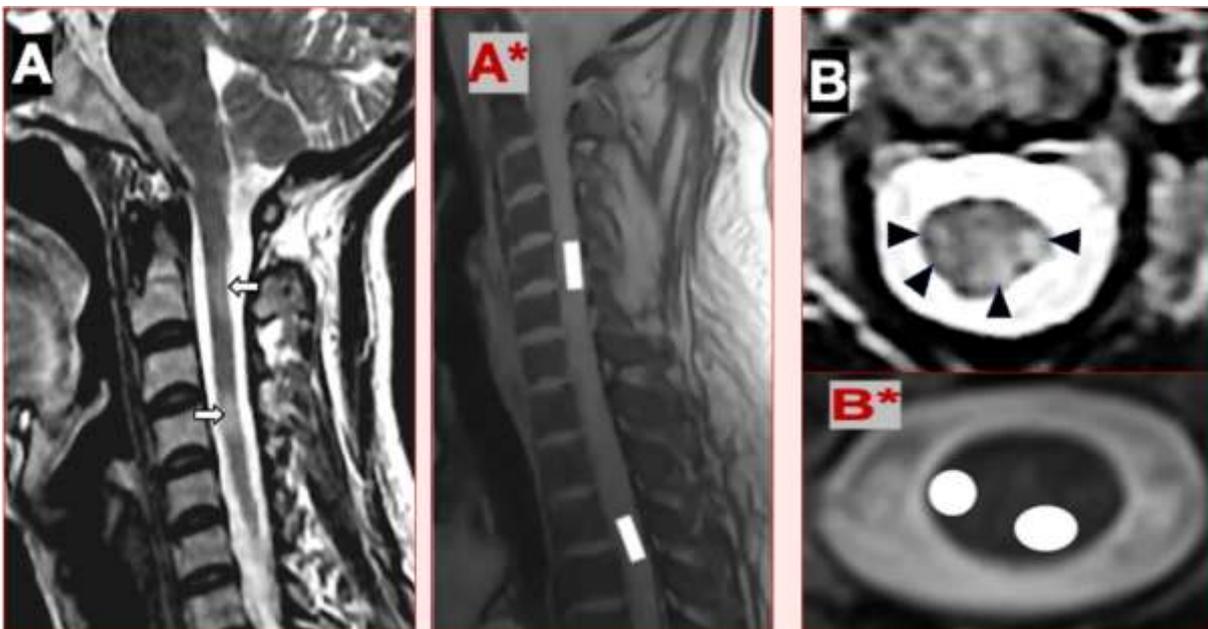
L'absence de syndrome supra-lésionnel est caractérisée par l'absence de tout signe neurologique au-dessus du syndrome lésionnel.

Syndrome cordonal antérolatéral

Le syndrome cordonal antérolatéral est provoqué par une lésion de la substance blanche de la moelle épinière qui affecte le cordon antérolatéral contenant le faisceau spinothalamique. Les signes cliniques de ce syndrome incluent une atteinte sélective des sensibilités thermique et douloureuse dans le territoire controlatéral sous-jacent à la lésion, accompagnée de douleurs spontanées de type brûlure, d'allodynie et/ou d'hyperalgésie. En outre, lorsque le cordon postéro-latéral est également touché, un syndrome pyramidal homolatéral peut se manifester. Les causes les plus fréquentes de ce syndrome sont la sclérose en plaques, la compression médullaire antérolatérale et le ramollissement spinal antérieur.

Aspects IRM de quelques myélopathies

Aspects classiques de la SEP :



- En T2 coupe sagittale : lésions courtes (< 3 segments vertébraux) multiples en Hyper-signal. (Figures A-A*)
- En T2 coupe axiale : la localisation des lésions est périphérique et dorso-latérale. (Figures B-B*)

Aspects classiques de la NMO

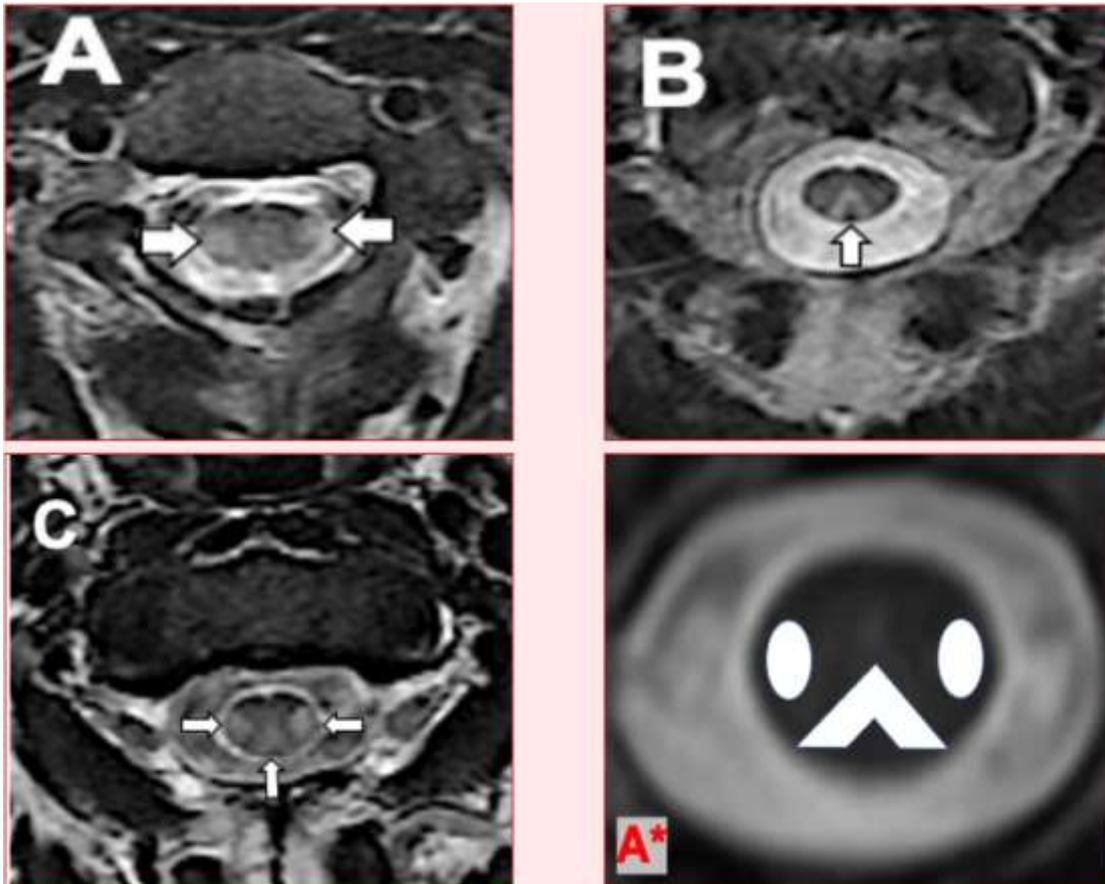


En T2 coupe sagittale :

- Lésion étendue (>3 segments vertébraux) unique en hyper signal. (Figure A)
- Présence de segments d'hyper signal intense 'Bright spotty sign'. (Figure A*)
- Localisations fréquentes : cervicale–dorsale. (Figure A*)

En T1 Gado + : rehaussement hétérogène périphérique 'Ring enhancement'. (Figures B–B*)

Aspects classiques de la carence en vitamine B12



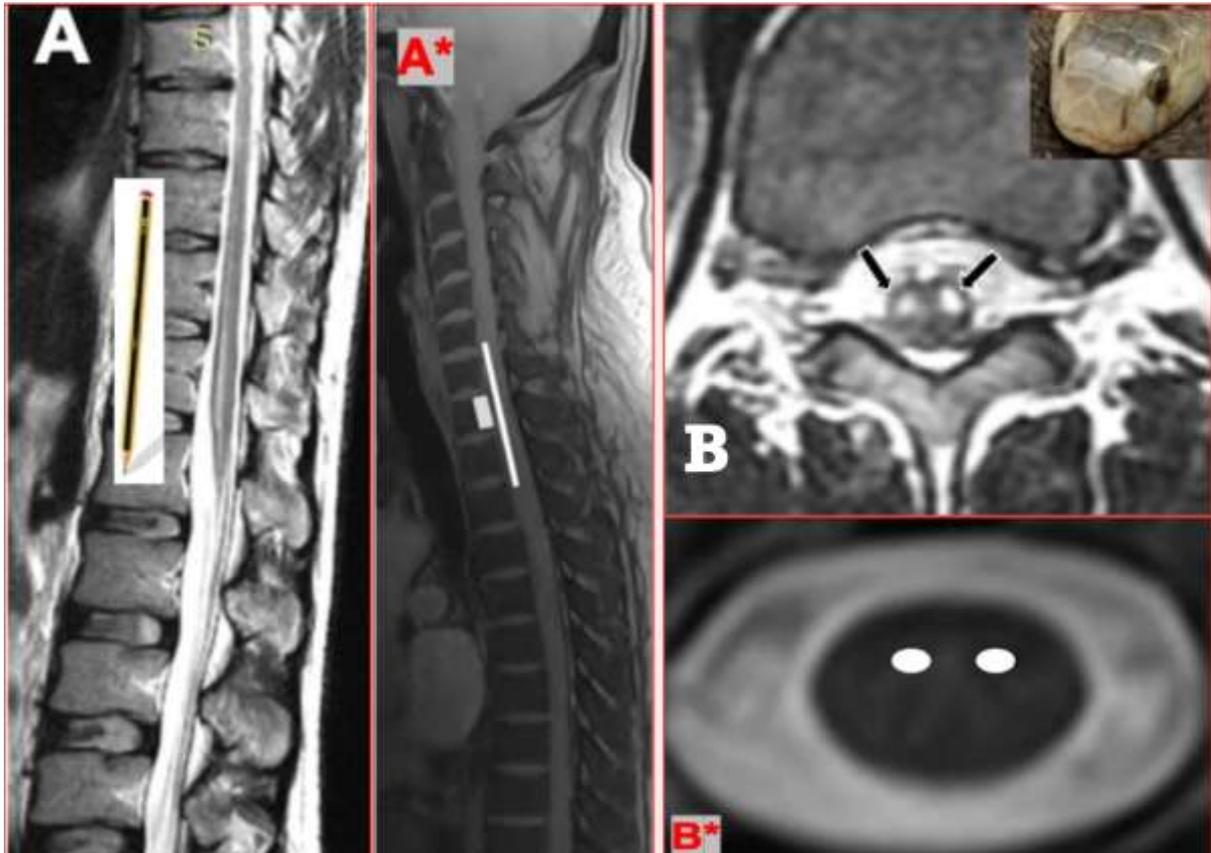
- En T2 coupe axiale : lésions en hyper signal bilatéral des 2 cordons latéraux (Figure A), 2 cordons dorsales en V (Figure B), ou association des 2 localisations : sclérose combinée de la moelle (Figures C–A*)

Aspects classiques des Mogopathies



- En T2 coupe sagittale : lésion étendue (> 3 segments vertébraux) en hyper signal.
- En T2 coupe axiale : la localisation de la lésion est centrale avec atteinte surtout de la substance grise donnant un aspect en H 'H sign'. (Figures A–A*)

Aspects classiques de l'infarctus spinal antérieur



- En T2 coupe sagittale : Lésion en hyper signal étendu linéaire antérieur 'Pencil sign'/infarctus vertébral. (Figure A-A*)
- En T2 coupe axiale : Atteinte préférentielle des 2 cornes antérieures réalisant un aspect en yeux de serpent 'Snake eyes'. (Figures B-B*)

Aspects classiques de la Sarcoïdose



- En T2 coupe sagittale : lésion étendue (> 3 segments vertébraux) en hyper signal. (Figure A)
- En T1 Gado + : rehaussement hétérogène prédominant en postérieur persistant (Figure B-C-B*) avec l'aspect en trident caractéristique en coupe axial

Étiologies pour les myélites aiguës et les indices pour les différencier

Étiologie	Indices diagnostic
Sclérose en plaque	Présence de bandes oligoclonales dans le LCR, lésions IRM caractéristiques, la localisation des lésions est périphérique et dorso-latérale, antécédent de déficit neurologique
Neuromyéélite optique	Ac Anti AQP4, Absence de BOC, Lésion étendue (>3 segments vertébraux), antécédent de névrite optique
Sarcoïdose	Neuropathie crânienne concomitante ou antérieure, méningite aseptique, taux élevé d'enzyme de conversion de l'angiotensine dans le sang ou le LCR, rehaussement hétérogène prédominant en postérieur persistant sur 2 mois, lymphadénopathie hilare sur l'imagerie
Lupus	Anticorps (AC) antinucléaires et AC antiphospholipides positifs, antécédent d'éruption cutanée ou d'arthrite
Syndrome de Sjogren	De nombreux cas sont associés à une neuromyéélite optique, mais peut également survenir avec des anticorps anti-AQP4 négatifs, AC anti SSA/SSB positifs, un syndrome sec avec sécheresse oculaire et buccale
Causes infectieuses	Fièvre au début, encéphalite associée, éruption cutanée associée, pléiocytose dans le LCR >100; Bilan infectieux spécifiques : TPHA/VDRL, Dépistage HIV et sérologie de Lyme ;

	PCR dans le LCR pour les virus de l'herpès simplex de types 1 et 2, le virus varicelle-zona, le cytomégalovirus ; Sérologie du LCR pour le virus varicelle-zona (plus sensible que la PCR)
Post infectieux	Infection systémique précédant ou concomitante à la myélite, souvent associée à une sérologie positive pour les mycoplasmes, récemment associée à une exposition au virus Zika
Post Vaccinale	Antécédent de vaccination 2 à 4 semaines avant la myélite
Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Le plus souvent une maladie pédiatrique, des antécédents d'infection ou de vaccin, accompagnée d'une encéphalopathie aiguë, IRM cérébrale montrant souvent de grandes lésions
Paranéoplasique	Anticorps anti neuronaux positifs souvent anti-amphiphysine ou collapsine, malignité connue mais peut précéder la détection, IRM avec lésion longitudinale symétrique mais peut être normale

7– Neuro Behçet

La maladie de Behçet (MB) est une maladie inflammatoire chronique dont l'origine demeure inconnue. Elle se manifeste de manière polymorphe et multisystémique, et son diagnostic repose sur des critères universels constamment réévalués.

Elle est actuellement classée dans la catégorie des vascularites primitives non nécrosantes et peut affecter presque tous les organes. Elle évolue de façon chronique et récidivante, avec des poussées imprévisibles entrecoupées de rémissions et des manifestations cutanées, oculaires, vasculaires, digestives et neurologiques.

Le Neuro-Behçet, une complication grave de cette maladie multi-systémique, se caractérisant par l'apparition de signes ou de symptômes neurologiques spécifiques, confirmés généralement par des examens para-cliniques. Il est la conséquence directe de cette vascularite et ne correspond à aucune autre affection médicale, neurologique ou psychiatrique autre que la maladie de Behçet.

La maladie de Behçet est plus fréquente dans les régions du Moyen-Orient et d'Asie de l'Est, alors qu'elle est considérée comme rare en Europe et en Amérique du Nord. Comme d'autres types de vascularites, cette pathologie nécessite un traitement immunosuppresseur qui vise à réduire la fréquence et la gravité des poussées, ainsi qu'à prévenir les complications.

Épidémiologie

L'épidémiologie de la maladie montre une variation géographique importante, plus fréquente le long de la Route de la Soie qui s'étend de la région méditerranéenne jusqu'au Japon. Cette distribution est liée au gène HLA-B51, qui est fortement associée à la maladie dans les zones à forte prévalence. Par ailleurs, on observe une variation géographique dans l'expression de la maladie, avec une atteinte oculaire et intestinale plus fréquentes en Extrême-Orient qu'en Méditerranée.

Le taux de prévalence de la maladie de Behçet dans certaines études a été inférieur à 1/100.000 dans le nord et le centre de l'Europe, et compris entre 2,5 et 6,4/100.000 dans la région nord-est de la méditerranée ; elle augmente considérablement dans la région de la Méditerranée orientale et atteint des taux allant jusqu'à 20/100.000 au Japon, en Chine et en Corée du sud. Dans des enquêtes de terrain menées en Turquie, la prévalence se situait entre 20 et 421 pour 100 000 adultes. La prévalence chez les immigrants turques vivant en Allemagne est inférieure (21-77/100.000) à celle rapportée en Turquie, mais elle est beaucoup plus élevée que dans la population allemande de souche (0,6/100.000), ce qui laisse à prédire que les facteurs génétiques sont plus importants que les facteurs environnementaux dans la maladie de Behçet.

L'âge d'apparition typique de la maladie se situe entre la troisième et la quatrième décennie, avec toutefois des cas rares chez les enfants. Le syndrome affecte les deux sexes de manière quasi égale, bien que les hommes semblent être touchés par des formes plus graves que les femmes.

Classification

Il existe deux catégories d'atteinte du SNC dans la MB : la forme parenchymateuse et la forme extra parenchymateuse.

Dans le Neuro-Behçet parenchymateux, le patient présente un tableau de méningoencéphalite tandis que dans le Neuro-Behçet extra-parenchymateux, on observe des thromboses veineuses cérébrales ou un anévrysmes artériel intra ou extra cranial.

Dans le Neuro-Behçet extra-parenchymateux, l'atteinte parenchymateuse n'est que secondaire, suite à une thrombose par exemple.

Cette classification a un intérêt clinique, biologique, radiologique et pronostique.

A noter que les patients atteints de MB qui présentent des céphalées sans autres symptômes neurologiques et sans anomalies sur la neuroimagerie ou dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ne sont pas définis comme ayant un Neuro Behçet.

Diagnostic et manifestations systémiques du syndrome de Behçet

Actuellement, les critères diagnostic les plus utilisés sont ceux de la classification de l'International Study Group, selon laquelle un diagnostic définitif nécessite la présence d'ulcérations buccales récurrentes en plus de deux des critères suivants : ulcérations génitales récurrentes, lésions cutanées, lésions oculaires et un test pathergique positif. (Groupe d'étude international de la maladie de Behçet, 1990, 1992)

SYMPTÔME	DÉFINITION
APHTOSE BUCCALE RÉCIDIVANTE	Aphthose mineur, majeur ou herpétiforme observés par le médecin ou décrits de manière fiable par le patient, qui se sont reproduits au moins trois fois sur une période de 12 mois
ULCÉRATIONS GÉNITALES RÉCIDIVANTES OU LÉSIONS CICATRICIELLES	Observés par le médecin ou décrits de manière fiable par le patient
LÉSIONS OCULAIRES	Uvéite antérieure, uvéite postérieure, hyalite à la lampe à fente ou vascularite rétinienne observées par un ophtalmologue
LÉSION CUTANÉES	Érythème noueux, pseudofolliculite, lésions papulo-pustuleuses ou nodules acnéiformes observés par un médecin en dehors de l'adolescence ou d'un traitement corticoïde
TEST PATHERGIQUE CUTANÉ POSITIF	Lu par un médecin après 24-48 heures

Pour retenir le diagnostic de maladie de Behçet, il faut que le patient ait une aphtose buccale récidivante + au moins deux autres signes cliniques sur la liste.

Les manifestations neurologiques de la maladie de Behçet

Les manifestations neurologiques concernent 5% des patients souffrants de Behçet. Cette atteinte est grave, car elle engage le pronostic fonctionnel et reste encore une des causes de décès. La maladie survient généralement vers l'âge de trente ans, environ 4 à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Elle est plus fréquente chez les hommes, chez qui l'atteinte est aussi plus grave. Dans environ 7,5% des cas, les symptômes cutanéomuqueux apparaissent en premier et dans 3% des cas, ils peuvent précéder les autres signes de 1 à 10 ans. Le diagnostic peut être retardé en raison d'un manque de connaissances des signes cutanéomuqueux. Les manifestations neurologiques peuvent être classées en deux grands groupes : l'atteinte macro-vasculaire veineuse ou artérielle et l'atteinte parenchymateuse. Les atteintes périphériques sont exceptionnelles.

La thrombose veineuse cérébrale

L'incidence de la thrombophlébite cérébrale dans la maladie de Behçet est mal connue en raison de la rareté des cas décrits. Elle représente en général un tiers des manifestations neurologiques observées. La thrombophlébite cérébrale se manifeste en moyenne 2 ans après le début de la maladie, elle s'installe de manière rapide ou progressive, soit en moins de 48 heures, soit en moins d'un mois. Elle peut être inaugurale et précéder les autres signes de la maladie de Behçet rendant alors le diagnostic étiologique très difficile. Elle se caractérise par des céphalées, un œdème papillaire, des cervicalgies, parfois associés à une paralysie du VI, un déficit focal ou des crises comitiales. Les troubles de la vigilance sont rares et associés à une thrombose veineuse des veines intracérébrales.

Le scanner cérébral reste un examen qu'on pratique qu'en cas de non disponibilité de l'IRM, sa normalité n'élimine pas le diagnostic et le signe du delta n'est présent qu'une fois sur deux. L'IRM et l'angiographie par résonance magnétique sont les meilleures méthodes d'exploration. La ponction lombaire avec mesure de pression montre une pression élevée. Le traitement de la thrombophlébite cérébrale au cours de la maladie de Behçet repose sur l'association de corticoïdes et d'anticoagulants à dose efficace. Le pronostic immédiat est généralement bon et l'atrophie optique, autrefois fréquente, est devenue l'exception si l'hypertension intracrânienne est bien contrôlée. Une récurrence peut s'observer à l'arrêt des anticoagulants dont la durée est mal codifiée, mais le caractère chronique de la maladie de Behçet incite à un traitement très prolongé. La mise en place d'une dérivation est exceptionnelle et nécessite le maintien d'une surveillance.

Atteinte des artères cérébrales

L'atteinte des artères cérébrales est très rare. Les patients peuvent présenter des anévrysmes asymptomatiques ou des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques. Quelques cas de sténose, de dissection et/ou de thrombose artérielle ont également été décrits. Bien que les méthodes d'imagerie non invasives soient utiles pour élargir les indications d'exploration et permettre une meilleure estimation de la fréquence de cette atteinte, l'artériographie classique reste indispensable si l'on envisage un traitement endovasculaire tel qu'une angioplastie ou une embolisation.

Atteinte parenchymateuse

L'atteinte parenchymateuse est généralement sévère et de mauvais pronostic. Les lésions peuvent être œdémateuses et pseudotumorales à un stade aigu, ce qui peut expliquer la sensibilité à la corticothérapie. L'atteinte parenchymateuse peut survenir de façon aiguë ou subaiguë en quelques jours, parfois accompagnée de fièvre. Une méningite purulente aseptique peut précéder la méningoencéphalite. Bien que la méningite puisse rester isolée, sa survenue fait craindre l'apparition d'une atteinte parenchymateuse à plus ou moins long terme.

Le tableau clinique n'est pas spécifique. L'atteinte du système nerveux central est diffuse, mais le tronc cérébral et le diencephale sont particulièrement touchés. Les symptômes les plus courants sont une céphalée, un syndrome pyramidal quasi constant, uni ou bilatéral, une hémiparésie rarement bilatérale, et une ataxie. Des troubles du comportement sont souvent présents, avec parfois une démence. Des troubles de mémoire ont été observés sans atteinte neurologique apparente, ce qui soulève la question du rôle de la corticothérapie. Des troubles sphinctériens et une impuissance sont également fréquents. D'autres symptômes tels qu'une myélite, un syndrome parkinsonien, une ophtalmoplégie internucléaire, un mutisme, des accès d'ataxie-dysarthrie, des troubles sensitifs, des mouvements anormaux (chorée, hémichorée, hémiballisme et hémidystonie), ainsi que des atteintes des nerfs crâniens II, V et VII ont été rapportés. L'atteinte du VIII peut être difficile à différencier d'une atteinte labyrinthique plus complexe.

Atteinte neurologique périphérique

Elle est rare avec une fréquence de 2 à 6 % des cas de neuro-Behçet. Elle se manifeste par une polynévrite, multinévrite ou polyradiculonévrite.

Paraclinique

Biologie

Il n'y a pas d'anomalies biologiques spécifiques de la maladie de Behçet, elles sont dominées par un syndrome inflammatoire non spécifique survenant au cours des poussées, il se manifeste par une anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, élévation du facteur VIII, anomalies de la fibrinolyse, présence d'une cryoglobulinémie et une vitesse de sédimentation accélérée.

Recherche de l'ag HLA-B51

Le groupage dans le système HLA n'a qu'un intérêt épidémiologique et le risque relatif est variable selon l'origine géographique. L'association avec la maladie de Behçet peut aller jusqu'à 80 % des cas.

Étude du LCR

L'étude du liquide céphalorachidien peut révéler des anomalies différentes selon la forme de Neuro-Behçet (parenchymateux ou extra-parenchymateux).

Dans les formes parenchymateuses, il y a généralement une pléiocytose (neutrophile et/ou lymphocytaire) et une élévation de la protéinorachie avec une glycorachie normale, mais le LCR peut être normal.

Dans les formes vasculaires avec thrombose veineuse cérébrale, le LCR est normal, sauf pour la pression d'ouverture du LCR qui est élevée au début.

Dans une vaste série turque de patients atteints du Neuro-Behçet, l'étude du LCR était normale dans 27 % des cas, mais une pléiocytose et/ou une élévation de la protéinorachie ont été observées chez 60 % des patients. L'index d'immunoglobuline G (IgG) était élevé chez 73 % des patients, tandis que les bandes oligoclonales IgG n'étaient présentes que dans 16 % des cas.

Test pathergique

Le test pathergique est l'un des critères majeurs du diagnostic de la maladie. Il correspond à l'apparition d'une papule ou pustule dans les 24 h à 48 h suivant une injection. Il y a tout d'abord la présence de neutrophiles au site inflammatoire, suivie de l'accumulation des cellules mononucléées.

La positivité du test pathergique varie en fonction de l'origine des patients. Il est positif chez 60% à 70% des cas en Turquie et au Japon, mais est rarement présent en Europe ou en Amérique du Nord.

IRM cérébrale

L'imagerie a un rôle majeur dans le diagnostic du Neuro-Behçet et l'IRM reste l'examen de choix. Les lésions IRM ont été bien décrites dans le Neuro-Behçet. Les caractéristiques de ces lésions ont été décrites dans le tableau qui suit.

Neuro-Behçet parenchymateux

Nature des lésions

- Les lésions aiguës/subaiguës sont hypo-intenses à iso-intenses en T1, prennent le contraste, sont hyper-intenses en T2W et FLAIR, hyper-intenses en diffusion.
- En phase chronique on peut observer de petites lésions, ne prenant pas le contraste qui peuvent disparaître complètement. Une atrophie du tronc cérébrale et des lésions non spécifiques de la substance blanche peuvent être observées.

Localisation : dépend du tableau clinique

- Le tronc cérébral est le site de prédilection typique, les lésions s'observent au niveau de pont et peuvent s'étendre en hauteur pour toucher le mésencéphale, les noyaux de la base et le diencephale.
- Les lésions hémisphériques sont de petites lésions de la substance blanche sans affinité pour les régions périventriculaires. Des lésions isolées peuvent être observées, qui doivent être différenciées d'une tumeur, d'un abcès, etc.
- Les lésions isolées de la moelle sont rares. Quand ils sont présents, ils sont associés à des lésions du tronc cérébral, des noyaux de la base ou des lésions cérébrales.

Neuro-Behçet extra-parenchymateux

- Thromboses veineuse cérébrale à l'IRM ou au scanner cérébral.
- Aspect normal en cas d'hypertension intracrânienne
- Un rehaussement méningé est observé en cas de syndrome méningé aigu, en particulier sur la séquence T1 injecté.

L'IRM est aussi extrêmement efficace pour éliminer d'autres diagnostics différentiels. Des lésions du tronc cérébral, du thalamus et des noyaux de la base peuvent mettre sur la piste du Neuro-Behçet même en cas de rareté de signes systémiques.

Les lésions chroniques parenchymateuse du Neuro-Behçet sont iso-intense, plus petite, et parfois difficile à distinguer des lésions qu'on rencontre dans la SEP. En général, les lésions de SEP prédominent en périventriculaire et touchent rarement les noyaux de la base, la capsule interne ou la partie périphérique du pont tandis que les lésions chroniques de Neuro-Behçet sont surtout sous corticales avec souvent une atrophie du tronc cérébral et des lésions sous corticales.

Autres examens paracliniques

L'ENMG et les potentiels évoqués ont un intérêt en cas de suspicion d'atteinte nerveuse périphérique.

Le tracé EEG ne montre pas d'anomalies spécifiques mais peut servir à différencier une encéphalite virale d'un neuro Behçet.

La tomographie par émission monophotonique (TEMP) (en Anglais : SPECT) a été étudiée en détails et des anomalies sont souvent observées même chez les patients qui ne présentent pas de Neuro-Behçet cliniquement parlant. Ces anomalies sont une asymétrie des fonctions métaboliques, souvent dans la région temporale. Une étude suggère que la TEMP est un outil plus spécifique pour dépister l'atteinte neurologique.

Traitement

Traitement de la forme parenchymateuse

La maladie de Behçet, vu sa pathogénie, sa difficulté diagnostic, la multiplicité de ses manifestations cliniques ainsi que son évolution par poussées et remissions, est encore l'objet de plusieurs études et essais thérapeutiques, afin d'instaurer les protocoles de traitements les plus efficaces possibles avec un minimum de d'effets secondaires.

La rechute ou les poussées aiguës de Neuro-Behçet sont traitées avec des perfusions quotidiennes de 1 g de méthylprednisolone par voie intraveineuse. Après, le relais sera fait par la Prednisone à la dose de 1 mg/kg/j sans dépasser 80mg/j. Cette corticothérapie, une fois débutée, sera poursuivie à la dose d'attaque au moins 4-6 semaines et diminuée selon les modalités habituelles.

Il est important d'éviter un arrêt brutal du traitement pour éviter une rechute précoce. La dose et la durée du traitement IV initial et de la thérapie orale qui la suit varient selon les centres.

Des études rétrospectives ont montré que les deux tiers des patients atteints de lésions du tronc cérébral ou de lésions cérébrales répondent bien aux cures de corticoïdes, mais l'autre tiers font des rechutes ou ont une évolution progressive.

Le moment du début du traitement de fond n'est pas toujours évident. Son objectif est de contrôler l'inflammation, réduire la fréquence et la sévérité des récives, minimiser les complications et séquelles (handicap psychomoteur...) et de réduire l'exposition aux corticoïdes et éventuellement de contrôler les autres symptômes systémiques de la maladie.

En raison du peu d'effets secondaires qui sont relativement prévisibles et faibles, l'**azathioprine** est couramment utilisée comme traitement de fond de première intention dans de nombreux centres pour les formes graves de la maladie de Behçet, y compris le Neuro-Behçet. Il est prescrit à la dose de 2.5mg/kg/j, sous forme de comprimés dosés à 50mg.

L'**infliximab** s'est avéré efficace dans le traitement des formes oculaires réfractaires et dans le traitement du Neuro-Behçet. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique dirigé contre le TNF lui-même. L'Infliximab est administré par voie intraveineuse en perfusion de deux heures. La posologie utilisée dans la littérature est de 3 à 5 mg/kg. Le traitement d'attaque consiste en la réalisation d'une première perfusion, les deux suivantes ont lieu deux semaines et six semaines après. La demi-vie du produit est d'environ 14 jours. Dans la plupart des indications, un traitement d'entretien toutes les huit semaines est nécessaire. L'adalimumab a été rapporté comme une alternative efficace à l'infliximab.

Traitement de la thrombose veineuse cérébrale

L'anticoagulation est le traitement de référence des TVC de toutes étiologies. En revanche, l'utilisation d'anticoagulants dans les TVC dans le cadre de la maladie de Behçet est controversée et fait l'objet de débats entre experts.

Les détracteurs des anticoagulants dans le traitement de la TVC dans le cadre de la maladie de Behçet considèrent qu'elle est due à un processus inflammatoire et que le thrombus adhère étroitement à la paroi vasculaire, ce qui nécessite uniquement l'utilisation d'anti-inflammatoires (corticoïdes). En outre, la prise d'anticoagulants peut exposer à un risque de saignement surtout en présence d'un anévrisme artériel. En revanche, les partisans des

anticoagulants considèrent que leur utilisation peut réduire l'extension de la thrombose après s'être assuré de l'absence d'un anévrisme artériel.

La durée d'utilisation des anticoagulants est variable, mais elle est généralement de 3 à 6 mois. Si une thrombophilie sous-jacente est retrouvée, la durée de traitement sera probablement à vie.

Pronostic et conclusion

L'évolution spontanée du Neuro-Behçet se fait en règle générale vers l'aggravation et la multiplication des lésions avec une progression plus ou moins rapide, parfois même après plusieurs années de rémission. Le pronostic neurologique est sévère, jusqu'à 28 % de récives et 14 % d'invalides à 3 ans. La gravité de l'évolution rend le traitement impératif et d'instauration rapide. La décision est facile lorsque le diagnostic est certain. L'atteinte du tronc, du mésencéphale et une rhomboencéphalite fébrile sont des facteurs de mauvais pronostic.

Une évolution favorable sous traitement est observée dans 73 % des cas, avec une rémission complète dans 46 % des cas, et des séquelles significatives dans 25 %. Les rechutes sont fréquentes (65 % de cas), mais peuvent être diminuées par une bonne observance thérapeutique et le maintien au long cours de la corticothérapie, puisqu'elles ne sont observées que dans 21 % des cas lorsqu'un suivi régulier peut être obtenu. Le traitement immunosuppresseur diminue de façon significative le risque de rechute.

8- Neuromyéélite optique

La neuromyéélite optique (NMO) est une maladie auto-immune rare faisant partie des maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central. Elle est faite de poussées récurrentes touchant principalement les nerfs optiques et/ou la moelle épinière. Cette pathologie, auparavant nommée « maladie de Devic », a été décrite pour la première fois par Eugène Devic, un neurologue français, à la fin du XIX e siècle. En raison de l'implication de diverses régions du cerveau, la NMO est maintenant considérée comme une maladie du spectre de la NMO ou NMOSD (de l'anglais, Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders).

Historiquement, ces affections ont été classées comme une forme de sclérose en plaques (SEP) et jusqu'à récemment, il n'était pas clair si la neuromyéélite optique était une maladie distincte ou simplement une forme plus grave de SEP « optico-spinale ». Ce n'est qu'en 2004 que la protéine membranaire de l'aquaporine-4 (AQP-4), a été identifiée, et les deux maladies pouvaient être distinguées de manière fiable grâce à la détection d'Anticorps anti-AQP4.

D'origine inconnue, les NMOSD surviennent généralement vers un âge moyen de 40 ans, mais peuvent également affecter les enfants et les adultes plus âgés (après 80 ans). La prévalence est plus élevée chez les femmes, avec un ratio de 7 pour 1 chez les adultes et de 3 pour 1 chez les enfants.

Anticorps anti-MOG et NMO

Plus récemment, le développement d'un test cellulaire pour détecter la présence d'anticorps anti-MOG dans le sérum a confirmé l'existence d'une

pathologie démyélinisante spécifique associée aux anticorps anti-MOG, dont la prévalence est encore en cours de caractérisation. Bien que la maladie des anticorps anti-MOG (en anglais, MOG antibody associated disease ou MOGAD) ait été initialement considérée comme représentant un sous-ensemble de patients atteints de neuromyéélite optique (NMO). Les différences dans les antigènes cibles suggèrent que les Ac-Anti MOG peuvent conduire à des états pathologiques fondamentalement différents, bien que phénotypiquement similaires.

Bien qu'il reste difficile de savoir si les anticorps anti-MOG sont les principaux responsables de la symptomatologie ou s'il s'agit d'un phénomène secondaire, certaines caractéristiques cliniques ont été plus fréquemment observées chez les patients porteurs d'anticorps anti-MOG. Bon nombre de ces caractéristiques, y compris des présentations de névrite optique bilatérale et/ou de myélite transverse, des antécédents personnels et/ou familiaux d'auto-immunité et l'absence de bandes oligoclonales spécifiques au LCR, ne distinguent pas la MOGAD du NMO séropositif.

La bonne réponse aux corticoïdes et une bonne récupération après une poussée devraient inciter à réaliser des tests à la recherche des anticorps anti-MOG.

Épidémiologie

La NMO est une maladie auto-immune qui peut affecter tous les groupes ethniques avec une prévalence variant largement entre 0,5 et 10 pour 100 000 selon les études. Les femmes sont plus touchées que les hommes, avec un ratio de 5 à 10 femmes pour 1 homme dans la forme récurrente de la maladie. Contrairement à la SEP, l'âge médian de survenue est plus élevé, en moyenne vers 40 ans. Bien que la fréquence de la maladie soit à peu près la même dans le monde entier, les études ont montré une légère prédominance chez les asiatiques. Des études ont également suggéré une prévalence plus élevée chez les patients noirs de peau.

Physiopathologie

L'AQP4 est l'aquaporine la plus largement exprimée dans le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques. Dans le cerveau, l'AQP4 est situé dans les régions en contact avec le liquide céphalo-rachidien, et est spécifiquement localisée dans les pieds astrocytaires au niveau de la barrière hémato-encéphalique. L'AQP4 est également présente dans les canaux collecteurs, les cellules pariétales de l'estomac, les voies respiratoires, les glandes sécrétoires, et le muscle squelettique. Cependant, ces organes sont relativement protégés contre les dommages médiés par les anticorps en raison des inhibiteurs locaux du complément qui sont absents dans le cerveau.

Les Ac Anti-AQP4 sont principalement des IgG. Les données expérimentales suggèrent que les Ac Anti-AQP4 induisent la production d'interleukine-6 (IL-6) dans les astrocytes exprimant l'AQP4, et que la signalisation de l'IL-6 aux cellules endothéliales réduit l'efficacité de la barrière hémato-encéphalique. Une fois lié à la portion extracellulaire du récepteur

AQP4, Les Ac Anti-AQP4 entraînent des dommages astrocytaires médiés par le système du complément et l'immunité cellulaire, en plus de l'internalisation du transporteur de glutamate EAAT-2. L'astrocyte est ensuite rendu impuissant, aboutissant finalement au retrait du soutien aux cellules environnantes (oligodendrocytes et neurones). Une infiltration de granulocytes s'ensuit, accompagnée de lésions oligodendrocytaires et d'une démyélinisation. Contrairement à la SEP, la démyélinisation observée dans les NMOSD est un événement secondaire et survient à la suite d'une lésion primaire des astrocytes.

Clinique

Les NMOSD évoluent sous forme de poussées d'apparition brutale et rapide, généralement faites de myélite transverse ou/et de névrites optiques unilatérales ou bilatérales avec récupération incomplète entre les poussées.

Les poussées sont caractérisées par des déficits neurologiques qui s'aggravent sur quelques jours avec une rémission variable au cours des mois suivants et entraînant une invalidité progressive.

La névrite optique (NO) est la manifestation la plus fréquente de NMOSD avant 40 ans. La poussée de NO est sévère, avec une baisse importante de l'acuité visuelle associée à des douleurs rétro-orbitaires exacerbées par les mouvements oculaires.

Comparé à la SEP, la NO dans la NMO est plus sévère et volontiers bilatérale ou séquentielle.

Lors d'une poussée de NO, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer un hypersignal en séquence T2 avec suppression de graisse ou en T1 avec prise de gadolinium dans le nerf optique ou le chiasma optique.

La **myélite transverse (MT)** est une inflammation de la moelle épinière sur toute sa largeur, responsable d'une atteinte motrice, sensitive et sphinctérienne bilatérales. La MT dans le cadre des NMOSD est souvent sévère, entraînant une paraparésie ou une quadriparésie et des troubles vésico-sphinctériens.

L'IRM montre le plus souvent une myélite transverse étendue. Les lésions s'étendent sur 3 segments vertébraux ou plus et intéressent les plus souvent la moelle cervicale ou thoracique.

Le **syndrome de l'area postrema** est la troisième présentation la plus fréquente des NMOSD. L'area postrema, située au niveau du tronc cérébral, est une structure responsable des vomissements. Le syndrome de l'area postrema génère souvent une errance diagnostique car il provoque des symptômes d'allure digestive comme des nausées qui durent le plus souvent plusieurs heures, des vomissements épisodiques qui s'étalent sur plusieurs jours avec plusieurs épisodes par jour ou un hoquet durant souvent plus de 48 heures.

Ces symptômes disparaissent en général, mais identifier ce syndrome est indispensable afin de prévenir le risque de poussées futures potentiellement plus sévères.

Autres symptômes : Une diplopie, une paralysie faciale, des vertiges, des troubles du sommeil (narcolepsie ou hypersomnie), des troubles du comportement alimentaire (hyperphagie), ou encore une hyponatrémie liée au syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH).

D'autres atteintes rarement rapportées chez des patients atteints de NMOSD incluent : encéphalomyélite aiguë disséminée, baisse d'audition isolée, opsoclonus myoclonus (association de mouvements oculaires involontaires, saccadés, anarchiques, multidirectionnels et de brèves contractions musculaires

involontaires), hydrocéphalie, myalgies et myosite.

Certains patients peuvent présenter des troubles cognitifs à la suite d'une poussée de NMOSD comme des troubles de l'attention, des pertes de mémoire, et / ou une altération de la vitesse de traitement des informations, parfois associés à des symptômes caractéristiques d'une dépression.

Les poussées de NMOSD peuvent être très sévères, avec un potentiel de handicap élevé dès la première poussée. Elles nécessitent donc une prise en charge rapide et adaptée afin de limiter leurs conséquences. Pour cela, elles doivent être rapidement et correctement diagnostiquées.

Paraclinique

Ac Anti-AQP4

Le recherche d'anticorps anti-AQP4 sériques est une étape cruciale. Bien que la sensibilité et la spécificité du test varient selon la méthode utilisée, il est généralement considéré comme ayant une spécificité élevée et une sensibilité modérée.

Le test initial, basé sur la méthode d'immunofluorescence indirecte, a une sensibilité rapportée de 58% à 75% et une spécificité de 85% à 99%. En comparaison, les tests cellulaires ont une sensibilité (74% à 83%) et une spécificité (100%).

Il convient de noter qu'une petite proportion de patients qui répondent aux critères de NMOSD peuvent être séronégatifs mais se révèlent ultérieurement positifs pour l'AQP4-IgG. Par conséquent, il est recommandé de retester ces patients au moment des poussées.

Analyse du LCR et bilan biologique

Une ponction lombaire et un bilan biologique sont nécessaires pour établir un diagnostic différentiel en excluant les pathologies infectieuses ou inflammatoires systémiques. Dans la NMO, contrairement à la SEP, on observe fréquemment une pléiocytose du LCR supérieure à 50 leucocytes/mm³, avec une possible présence marquée de neutrophiles. Bien que la présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCR ne soit pas spécifique, elle est trois fois plus fréquente dans la SEP que dans la NMO. Par ailleurs, la présence d'auto-anticorps associés à des maladies auto-immunes systémiques est plus fréquente dans la NMO que dans la SEP, mais doit être interprétée avec prudence en l'absence de signes d'atteinte systémique biologique ou clinique associée.

L'IRM

L'IRM médullaire est un élément diagnostique clé. La présence de lésions médullaires contiguës étendues sur plus de trois segments vertébraux est un critère majeur de la maladie. L'IRM cérébrale doit être réalisée en même temps, car elle peut aider à faire la part en NMO et SEP. Bien que les anciens critères de diagnostic de la NMO excluaient la présence de lésions cérébrales, une étude récente a montré que 60% des patients atteints de NMO avaient effectivement des lésions cérébrales. Les critères révisés en 2015 pour le diagnostic de la NMO permettent désormais la présence de lésions cérébrales, à condition qu'elles ne correspondent pas aux critères radiologiques de la SEP. Les lésions cérébrales associées à la NMO apparaissent généralement au fil du temps et peuvent être asymptomatiques, atypiques pour une SEP.

La présence de lésions cérébrales compatibles avec une SEP ne se rencontre que chez 10% des patients atteints de NMO, et les critères diagnostiques supplémentaires permettent de les différencier d'une SEP. L'IRM cérébrale peut également aider à démontrer une prise de contraste caractéristique du nerf optique en cas de névrite optique.

Résumé des critères diagnostiques internationaux de 2015 pour le trouble du spectre de la neuromyéélite optique

En cas d'AC Anti-AQP4 positifs

- Au moins un symptôme caractéristique
- Ac Anti-AQP4 positifs
- Exclusion d'autres diagnostics différentiels (sarcoïdose, cause paraneoplasique, cause vasculaire, infection chronique)

En cas d'Anti-AQP4 négatif/non disponible

- Au moins Deux symptômes caractéristiques issues d'une ou deux poussées et respectant ce qui suit :
 - Au moins une NO, Myélite transverse ou syndrome de l'area postrema
 - Dissémination dans l'espace (au moins deux signes neurologiques différents)
 - Respecter les critères IRM
- Ac Anti-AQP4 négatif/non disponible
- Exclusion d'autres diagnostics différentiels

Les symptômes caractéristiques

- Névrite optique
- Myélite aiguë
- Syndrome de l'area postrema

- Syndrome aiguë du tronc cérébral
- Narcolepsie ou syndrome diencephalique aiguë avec des lésions diencephaliques caractéristiques sur l'IRM
- Syndrome encéphalitique aiguë

Exigences IRM supplémentaires pour un NMOSD avec Ac Anti-AQP4

négatif/statut inconnu

- Névrite optique aiguë : Lésions non spécifiques de la substance blanche ; ou IRM du nerf optique avec lésion hyper-intense en T2 ou lésion rehaussée par le gadolinium en T1 s'étendant sur $> 1/2$ de la longueur du nerf optique ou atteinte du chiasma optique
- Myélite aiguë : IRM de la moelle épinière montrant une lésion étendue sur ≥ 3 segments vertébraux contigus
- Syndrome de l'area postrema : lésion médullaire dorsale/area postrema sur l'IRM

Syndrome aigu du tronc cérébral : lésions péri épendymaires du tronc cérébral

Diagnostic différentiel

La myélite transverse étendue est la caractéristique principale des NMOSD, pour laquelle le diagnostic différentiel comprend les syndromes infectieux, auto-immuns, démyélinisants et paranéoplasiques. Les maladies importantes à prendre en compte dans chacune de ces catégories sont résumées ci-dessous. Il convient de noter que jusqu'à 29 % des patients diagnostiqués avec une NMOSD reçoivent initialement un diagnostic de SEP, et il est essentiel de faire la distinction entre les deux maladies, car certains traitements utilisés dans la SEP, tels que l'interféron- β , peuvent aggraver la NMO.

La positivité des anticorps anti-AQP4 (présents chez 70 % à 90 % des patients atteints de NMOSD) et l'absence de BOC dans le LCR (présents chez 15 % des patients atteints de NMO vs 80% des patients atteints de SEP) permet de distinguer entre les deux maladies. L'IRM peut aider aussi pour faire la distinction entre la NMO et la SEP, car les lésions de la moelle épinière dans la SEP ont tendance à se situer en périphérie et impliquent généralement de courts segments s'étendant sur moins d'une longueur vertébrale, par opposition aux lésions longitudinales étendues typiques de NMOSD.

Principaux diagnostics différentiels :

Maladies démyélinisantes

- Sclérose en plaques
- Myélite transverse idiopathique
- Encéphalomyélite aiguë disséminée

Maladies infectieuses

- Bactériennes
 - Syphilis, Tuberculose, Maladie de Lyme
- Virales
 - Herpès simplex type 2, Varicelle-zona, Cytomégalovirus, Epstein-Barr, Virus Coxsackie, Entérovirus
- Parasitaires
 - Neurocysticercose, Schistosomes
- Fongiques
 - Actinomyces, Coccidioides immitis, Aspergillus, Blastomyces dermatitidis

Paranéoplasique

- Antiampiphysine (carcinome du sein)
- Anti-CRMP-5 (cancer du poumon à petites cellules)

Auto-immune/inflammatoire

- Lupus érythémateux disséminé
- Syndrome de Sjogren
- Syndrome des antiphospholipides
- Neurosarcoïdose
- Maladie de Behçet
- Maladie mixte du tissu conjonctif

Traitement

Traitement des poussées

La corticothérapie est un traitement efficace dans la majorité des cas de NMO, permettant la stabilisation ou la rémission de la maladie. Le traitement consiste en des perfusions intraveineuses de méthylprednisolone à la dose de 1g/jour pendant 3 à 5 jours, ou pouvant aller jusqu'à 12 jours en fonction de la réponse thérapeutique. Les perfusions sont suivies d'une corticothérapie orale à base de prednisone, à une dose variant de 1 à 2 mg/kg/jour pendant 6 à 8 semaines, puis dégression progressive. La dose d'entretien peut varier de 20 à 40 mg/jour. Les doses inférieures ou égales à 20 mg/jour ont été associées à des rechutes de la maladie. Toutefois, l'utilisation prolongée de corticoïdes expose à un risque élevé d'effets secondaires, d'autant plus fréquents lorsque la dose administrée est élevée. Il est donc important d'associer à la corticothérapie un traitement adjuvant, notamment une supplémentation vitamino-calcique et potassique, dans le but de prévenir l'ostéoporose

cortisonique et de compenser les pertes en potassium.

La **plasmaphérèse** est une alternative aux bolus intraveineux de méthylprednisolone dans le traitement de la neuromyéélite optique, notamment lorsqu'il y a une réponse insatisfaisante ou en cas de poussées sévères. Cette méthode permet l'élimination non spécifique de facteurs inflammatoires et d'immunoglobulines du plasma sanguin, ce qui contribue à une réponse clinique satisfaisante chez 45 à 74% des patients. La plasmaphérèse peut également être efficace plusieurs semaines après la poussée initiale. Le nombre de séances dépend de la gravité de la poussée et de la réponse thérapeutique, et le délai de réponse peut varier de quelques jours à quelques semaines. Après la plasmaphérèse, un traitement d'entretien par corticothérapie orale, immunosuppresseurs ou rituximab doit être instauré pour prévenir les rechutes. La grossesse ne constitue pas une contre-indication à la plasmaphérèse.

Les **immunoglobulines intraveineuses** sont prescrites dans le traitement des poussées sévères de NMO qui ne répondent pas aux bolus intraveineux de méthylprednisolone. Elles sont administrées à la dose de 0,4 g/kg/j pendant 5 jours consécutifs. Elles permettent une amélioration clinique et une réduction significative du taux des rechutes. Les immunoglobulines intraveineuses peuvent également être administrées en alternative à la plasmaphérèse et vice versa.

Traitement de fond

Une fois le diagnostic de NMOSD confirmé, un traitement immunosuppresseur doit être proposé. Les objectifs du traitement de fond sont d'espacer les poussées, de réduire la gravité des poussées futures et de minimiser l'invalidité permanente. Compte tenu de la rareté de la maladie, il n'y a pas d'essais contrôlés randomisés pour guider les décisions thérapeutiques.

Cependant, plusieurs études montrent l'efficacité de certaines molécules, notamment le Rituximab (Le traitement le plus utilisé), le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine (AZA) et le mitoxantrone.

Rituximab

Plusieurs études ont montré une réduction du taux de rechute et d'invalidité suite au traitement par rituximab, et la plupart des experts considèrent qu'il s'agit d'un traitement de première intention pour la prévention des poussées.

Le traitement par rituximab est initié par 2 perfusions de 1 g espacées de 2 semaines (Première perfusion à J1 et la deuxième à J15). Puis une perfusion de 1g tous les 6 à 9 mois.

Les effets secondaires du rituximab les plus fréquents sont les réactions à la perfusion et les infections.

Autres traitements

Le MMF et l'AZA ont démontré une efficacité modérée et une innocuité acceptable pour la prévention des rechutes. D'autres Immunosuppresseurs parfois utilisés sont le tocilizumab, le méthotrexate, le cyclophosphamide, la mitoxantrone, le tacrolimus et la ciclosporine.

Il est important de noter que de nombreux traitements de fond utilisés dans la SEP ont été associés à une futilité ou une exacerbation des symptômes dans les NMOSD et doivent être évités, par exemple l'interféron bêta, le fingolimod et le natalizumab.

Pronostic

Le pronostic des NMOSD est généralement sombre, avec des niveaux élevés de handicap associée. Dans une étude allemande portant sur 871 poussées de NMOSD chez 185 patients, seuls 22 % des poussées étaient suivies d'une récupération complète et 6 % n'ont vu aucune récupération. Les facteurs associés à un pronostic plus favorable comprenaient l'absence de myélite, âge jeune de début de la maladie, rémission complète après la première poussée et une fréquence réduite des poussées au cours de la première année. Environ la moitié des patients présentent un handicap visuel grave ou une infirmité motrice dans les 5 ans suivant l'apparition de la maladie. La cause la plus fréquente de mortalité est l'insuffisance respiratoire. Ces pronostics devraient s'améliorer à mesure que les progrès conduisent à l'amélioration des traitements, notamment dans la recherche des thérapies ciblées.

9- SLA

La SLA ou maladie de Charcot est une maladie neurodégénérative qui affecte les motoneurones. Elle se caractérise par une détérioration graduelle des motoneurones supérieurs (premier motoneurone) et de ceux de la corne antérieure de la moelle épinière (deuxième motoneurone). Cette affection conduit à une paralysie progressive des muscles squelettiques des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de la tête. Les premiers symptômes de la SLA sont la raideur musculaire, les fasciculations et une faiblesse et fonte musculaire progressive. Environ la moitié des personnes atteintes de SLA développent au moins de légers troubles cognitifs et comportementaux, et environ 15 % développent une démence fronto-temporale. L'apparition de troubles de la déglutition favorise la dénutrition. L'atteinte des muscles respiratoires favorise les infections, et peut conduire à une insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique.

La plupart des cas de SLA (environ 90 % à 95 %) n'ont pas de cause connue et sont considérées comme SLA sporadique. On suspecte que des facteurs génétiques et environnementaux sont impliqués. Les 5 % à 10 % de cas restants ont une cause génétique liée à des antécédents familiaux de SLA, ceux-ci sont connus sous le nom de SLA familiale.

Il n'existe aucun traitement connu pour la SLA. Le but du traitement est d'améliorer les symptômes. Un médicament appelé riluzole peut prolonger l'espérance de vie d'environ deux à trois mois. La ventilation non invasive peut améliorer à la fois la qualité et la durée de vie. La ventilation mécanique peut prolonger la survie mais n'arrête pas la progression de la maladie, le décès étant

généralement causé par une insuffisance respiratoire. Une sonde d'alimentation peut être nécessaire après l'apparition de troubles de déglutition. La maladie peut toucher des personnes de tout âge, mais commence généralement entre 45 et 60 ans. La moyenne de survie, de la déclaration de la maladie à la mort est de deux à quatre ans, bien que cela puisse varier, et environ 10 % survivent plus de dix ans.

La description de la maladie remonte à 1824 par Charles Bell. En 1869, le lien entre les symptômes et les problèmes neurologiques sous-jacents a été décrit pour la première fois par le neurologue français Jean-Martin Charcot, qui en 1874 a commencé à utiliser le terme de sclérose latérale amyotrophique.

Classification

La SLA peut être classée de différentes manières : selon la vitesse de progression de la maladie, selon le caractère familial ou sporadique et selon le mode de début de la maladie. Dans environ 25 % des cas, le début concerne les muscles d'innervation bulbaire, on parle de forme bulbaire de la SLA. Dans environ 5 % des cas, les muscles du tronc sont touchés en premier. Quelques personnes atteintes de SLA présentent des symptômes limités à une région de la moelle épinière pendant au moins 12 à 24 mois avant de se propager à une deuxième région, ces variantes régionales de la SLA sont associées à un meilleur pronostic.

SLA classique et SLP

La SLA peut être classée selon les types de motoneurones qui sont touchés. La SLA typique ou "classique" implique le premier motoneurone central (cortical) et le deuxième motoneurone périphérique (corne antérieure). La sclérose latérale primitive (SLP) n'implique que le premier motoneurone.

SLA classique

La SLA classique représente environ 70 % de tous les cas de SLA et peut être subdivisée en SLA à début spinal et en SLA à début bulbaire. La forme spinale de la SLA commence par une faiblesse des membres et représente environ les deux tiers de tous les cas de SLA classiques. Dans la forme bulbaire, ce sont les muscles de l'élocution, de la déglutition et de la respiration qui sont touchés en premier, elle est associée à un pronostic plus sévère. Une étude de population a révélé que les patients souffrant de la forme bulbaire de SLA ont une survie médiane de 2 ans et un taux de survie à 10 ans de 3%, tandis que les patients avec forme spinal ont une survie médiane de 2,6 ans et un taux de survie à 10 ans de 13 %.

Une variante rare est la SLA à début respiratoire représente environ 3 % de tous les cas de SLA. Les symptômes spinaux et bulbaires ont tendance à être légers ou absents au début. Elle est plus fréquente chez les hommes. La SLA à début respiratoire a le pire pronostic de toutes les variantes de SLA.

Sclérose latérale primitive (SLP)

La sclérose latérale primitive (SLP) représente environ 5 % de tous les cas de SLA et affecte les motoneurones centraux des membres. Cependant, plus de 75 % des personnes atteintes de SLP développent une atteinte du motoneurone périphérique dans les quatre ans suivant l'apparition des symptômes. La SLP a un meilleur pronostic que la SLA classique, car il progresse plus lentement, entraîne un déclin fonctionnel moins important, n'affecte pas la capacité respiratoire et entraîne une perte de poids moins sévère.

Classification selon la région

Les variantes régionales de la SLA présentent des symptômes limités à une seule région de la moelle épinière pendant au moins un an ; ils progressent plus lentement que la SLA classique et sont associés à une survie plus longue.

Paralysie pseudobulbaire

Ce terme est utilisé pour décrire les formes de SLA exprimant une souffrance limitée aux neurones moteurs supérieurs (Réflexes vifs et hypertonie) et où la localisation des manifestations reste longtemps limitée en territoire d'innervation bulbaire (oropharynx) c'est-à-dire avec dysarthrie et dysphagie prédominantes sans atteinte dans d'autre territoire. Cette forme peut se prolonger plusieurs années ou évoluer vers une forme typique généralisée de SLA.

Diplégie amyotrophique brachiale ou Syndrome Flail arm

La forme de SLA appelée "flail arm" ou "bras en fléau" se caractérise par une faiblesse bilatérale et symétrique qui commence dans la partie supérieure des bras (épaule – région brachiale) avec une prédominance de l'atteinte des neurones moteurs inférieurs, entraînant un déficit et une atrophie musculaire. Cette faiblesse s'étend de façon progressive et symétrique vers les bras et les mains. Avec l'évolution de la maladie, il peut y avoir un déficit des muscles extenseurs du cou, qui se manifeste par un syndrome de la tête tombante.

Cette variante de la SLA est plus fréquente chez les hommes et évolue tardivement vers une atteinte d'autres territoires. Le pronostic de cette forme est meilleur que celui de la SLA typique, avec une espérance de vie moyenne supérieure à 7 ans.

Forme pseudo polynévritique de SLA ou Syndrome Flail leg

Caractérisée par une atteinte du neurone moteur inférieur (déficit et amyotrophie), asymétrique, des membres inférieurs. La symptomatologie débute par un engourdissement et des fourmillements de l'extrémité distale d'un membre inférieur, puis apparaît un déficit des releveurs du pied et des orteils qui va entraîner rapidement un steppage à la marche. Le déficit s'étend secondairement à la loge postérieure, ce qui entraîne une diminution puis une abolition du réflexe achilléen. L'atrophie musculaire et les fasciculations ne tardent pas à apparaître au niveau des muscles atteints. Dans un délai variable, semaines ou mois, le membre controlatéral est atteint de la même manière, tandis que progresse l'amyotrophie sur le membre primitivement touché, gagnant le quadriceps. Le syndrome pyramidal est absent, seule une exagération des réflexes rotuliens pourrait dans certains cas déceler l'atteinte pyramidale, mais il existe des cas où ces réflexes sont faibles. Devant un tel tableau, on conçoit très bien que le diagnostic de polynévrite soit posé. La constatation de fasciculations est alors un appoint considérable pour le diagnostic.

Cette forme évolue après 7 ou 8 ans vers une extension aux autres territoires, son pronostic vital est donc significativement supérieur à celui de la SLA.

Classification selon l'âge de début

La SLA peut également être classée en fonction de l'âge d'apparition. Alors que l'âge moyen d'apparition est de 58 à 63 ans pour la SLA sporadique et de 47 à 52 ans pour la SLA familiale, environ 10 % de tous les cas de SLA débutent avant l'âge de 45 ans (SLA « à début précoce ») et environ 1 % des tous les cas commencent avant l'âge de 25 ans (SLA juvénile)

Formes juvéniles de sclérose latérale amyotrophique

La plupart des formes juvéniles rapportées sont familiales. Le début des troubles se fait dans l'enfance ou l'adolescence. Le mode de transmission peut être autosomique récessif ou dominant et l'évolution est beaucoup plus longue que dans la forme adulte.

Scléroses latérales amyotrophiques familiales

Les formes familiales représenterait environ 5 à 10 % des cas de SLA. Elles se caractérisent par un début en moyenne plus précoce de 10 ans, le plus souvent aux membres inférieurs, avec une atteinte prédominante ou exclusive du neurone moteur inférieur.

Dans la plupart des familles, la transmission est autosomique dominante. Dans de grandes familles de SLA, une liaison sur le chromosome 21 (q21.1q22.3) a été mise en évidence.

Clinique

Le trouble provoque une faiblesse musculaire, une atrophie et des spasmes musculaires en raison de la dégénérescence des neurones moteurs supérieurs et inférieurs. Les personnes souffrant de SLA peuvent finalement perdre la capacité d'initier et de contrôler tout mouvement volontaire, bien que la

fonction vésicale et intestinale et les muscles oculomoteurs soient généralement épargnés jusqu'au stade terminal de la maladie. Les nerfs sensitifs et le système nerveux autonome ne sont généralement pas affectés.

Phase de début

Le début de la maladie peut être si subtil que les symptômes sont négligés. Les premiers signes de la SLA sont une faiblesse musculaire, une atrophie musculaire. Les autres symptômes présentés comprennent des difficultés à déglutir ou à respirer, des crampes ou une raideur musculaire. Les parties du corps affectées par les premiers symptômes de la SLA dépendent des neurones moteurs lésés en premier.

Dans les formes spinales, les premiers signes intéressent les membres supérieurs ou inférieurs. Si les membres inférieurs sont touchés en premier, les patients présentent un steppage avec possibilité de chutes. Si les membres supérieurs sont touchés en premier, la dextérité manuelle sera atteinte (Difficultés à boutonner une chemise, écrire ou tourner une clé dans une serrure).

Dans la forme bulbaire, la dysarthrie, la dysphonie et la dysphagie sont au premier plan. On retrouve aussi une amyotrophie de la langue, une paralysie de la base de la langue et des difficultés de mastication.

Dans la forme respiratoire de la maladie (atteinte diaphragmatique) sans atteinte bulbaire, les fausses routes sont liées à une mauvaise synchronisation, déglutition / reprise inspiratoire, ayant pour effet une ouverture trop précoce des voies aériennes.

Au fil du temps, les patients éprouvent de plus en plus de difficulté à

bouger, à déglutir et à parler. Les signes de l'atteinte des motoneurones supérieurs sont tous présents, à savoir : spasticité, hyperréflexie (y compris un réflexe nauséux hyperactif) et signe de Babinski. Les signes de la dégénérescence des motoneurones inférieurs comprennent une faiblesse et atrophie musculaires, des crampes musculaires et des contractions fugaces des muscles qui peuvent être observées sous la peau (fasciculations).

Progression

Bien que les symptômes initiaux et la progression de la maladie varient d'un individu à l'autre, la sclérose latérale amyotrophique finit par affecter progressivement tout le corps. Les patients finissent généralement par perdre leur capacité de marcher, de parler et finalement de respirer sans assistance. La douleur est présente chez la plupart des patients et peut prendre la forme de douleur neuropathique, de spasticité ou de crampes musculaires.

La progression de la maladie a tendance à être plus lente chez les personnes de moins de 40 ans, qui sont légèrement obèses, dont les symptômes se limitent principalement à un membre et chez celles qui présentent principalement des symptômes du motoneurone supérieur. À l'inverse, la progression est plus rapide et le pronostic plus sombre pour les formes bulbaires et les formes à début respiratoire.

Stade terminal

Les difficultés de mastication et de déglutition rendent l'alimentation très difficile et augmentent le risque de fausses routes générant une anxiété de la part du patient lors des repas et favorisant la survenue de pneumopathies à répétition. Aux stades ultérieurs de la maladie, les troubles de déglutition conduisent à une perte de poids et la pose d'une sonde naso-gastrique peut

être nécessaire. Au fur et à mesure que le diaphragme et les muscles intercostaux s'affaiblissent, la fonction respiratoire s'altère et on note une baisse de la capacité vitale et inspiratoire. Dans les formes à début respiratoire, cela peut se produire avant qu'une faiblesse significative des membres ne soit apparente. La cause la plus fréquente de décès chez les personnes atteintes de SLA est l'insuffisance respiratoire ou l'infection respiratoire.

Bien que l'assistance respiratoire puisse atténuer les problèmes respiratoires et prolonger la survie, elle n'affecte pas la progression de la SLA. Environ la moitié des personnes atteintes de SLA meurent dans les 30 mois suivant le début de leurs symptômes et environ 20 % des personnes atteintes de SLA vivent entre cinq et dix ans après le début des symptômes.

Troubles cognitifs et comportementaux

Un trouble cognitif ou comportemental est présent chez 30 à 50 % des personnes atteintes de SLA.

Il s'agit de troubles cognitifs touchant particulièrement les fonctions exécutives frontales, notamment révélés par les épreuves de fluence verbale orale et écrite. La possibilité d'une atteinte de la mémoire ou du langage a été plus rarement rapportée. Ces troubles cognitifs semblent apparaître précocement au cours de la maladie et sont d'aggravation lente, sans corrélation avec la progression de l'atteinte motrice. 10 à 15 % des patients présentent un tableau de démence fronto-temporale.

Diagnostic positif

Aucun examen ne peut fournir un diagnostic définitif de la SLA. Le diagnostic de la SLA est principalement basé sur la symptomatologie clinique et une série d'examens paracliniques notamment pour exclure d'autres étiologies.

Le caractère évolutif des signes est un argument important pour l'affirmation du diagnostic. Un certain nombre de biomarqueurs sont à l'étude pour le diagnostic de SLA, mais jusqu'à présent, ils ne sont pas utilisés en pratique courante.

Tests électrophysiologiques (ENMG)

Les patients chez qui un diagnostic de SLA est suspecté sur des bases cliniques doivent réaliser un ENMG principalement pour documenter le dysfonctionnement moteur inférieur dans les régions cliniquement impliquées et non impliquées, et secondairement pour exclure d'autres processus pathologiques.

Études de conduction nerveuse motrice et sensitive

Des études de conduction nerveuses de routine sont généralement effectuées principalement pour définir et exclure d'autres neuropathies périphériques pouvant imiter ou confondre le diagnostic de SLA. Ces études doivent généralement être normales. Dans la SLA, la latence motrice distale et la vitesse de conduction motrice restent presque normales, ne tombant jamais en dessous de 70 % de la limite supérieure ou inférieure de la normale. Les études motrices sont également importantes pour exclure la neuropathie motrice multifocale, par la détection d'un bloc de conduction partiel. Une réduction marquée de l'amplitude proximale par rapport à l'amplitude distale (plus de 50 %), dans les segments courts implique un bloc de conduction partiel. Dans la SLA on remarque une augmentation de la latence de l'onde F avec une augmentation de l'amplitude et un ralentissement de la vitesse de l'onde F.

Les études de conduction nerveuse sensitive peuvent être anormales en présence de syndromes canaux et de maladie nerveuse périphérique coexistante.

Électromyogramme de détection

L'électromyogramme de détection fournit des preuves d'un dysfonctionnement du motoneurone périphérique, élément nécessaire pour poser le diagnostic de SLA. Ce dysfonctionnement doit être trouvé dans au moins deux des quatre régions du SNC : tronc cérébral, cervical, thoracique ou lombo-sacré. Pour la région du tronc cérébral, il suffit de démontrer un dysfonctionnement EMG dans un seul muscle (par exemple, la langue, les muscles faciaux, les muscles de la mâchoire).

On recherche aussi des signes de dénervation récente caractérisée par :

- Une activité spontanée (fibrillations et ondes positives)
- Des potentiels d'unité motrice normaux
- Un tracé à l'effort maximal pauvre
- Un recrutement précoce

Et des signes de dénervation chronique qui consistent en :

- Une activité spontanée (fibrillations, ondes positives et, le cas échéant, fasciculations)
- Des potentiels d'unité motrice augmentés en amplitude et en durée et souvent polyphasiques
- Un effort maximal appauvri, constitué de potentiels d'unité motrice de grande amplitude

- Un recrutement précoce

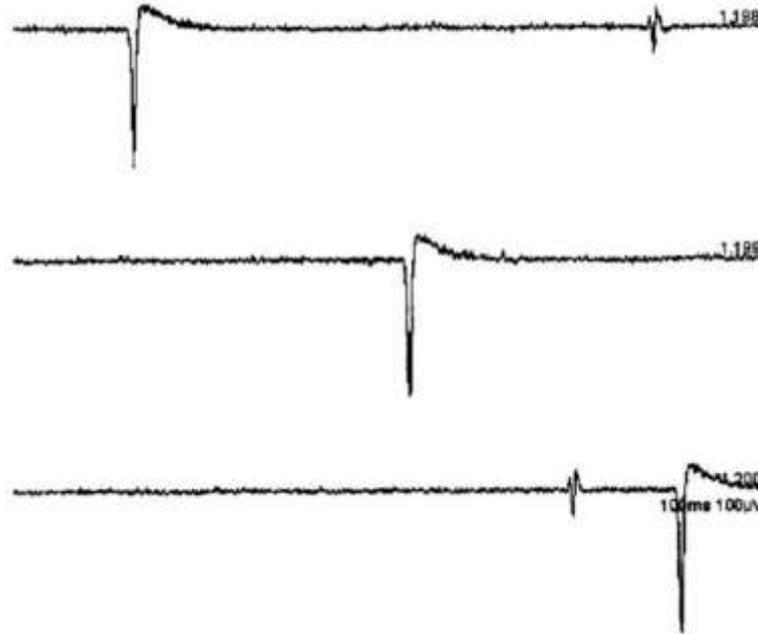


Figure 2 Activité spontanée sur l'EMG de détection

Les potentiels évoqués moteurs (PEM) par stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

Cette technique non invasive et peu douloureuse permet l'étude du neurone moteur central (NMC). La stimulation magnétique transcrânienne permet une évaluation non invasive des voies motrices cortico-spinales et permet la détection de lésions du NMC chez les patients dépourvus de signes d'atteinte centrale. L'amplitude motrice, le seuil cortical, le temps de conduction motrice centrale et les périodes de silence peuvent être facilement évalués à l'aide de cette méthode. Le temps de conduction motrice centrale est souvent légèrement prolongé aux muscles d'au moins un membre chez les patients SLA.

L'imagerie (IRM cérébrale et médullaire)

Son principal intérêt est l'élimination d'un diagnostic différentiel.

La constatation la plus caractéristique dans la SLA est l'hypersignal des voies cortico-spinales en séquence T2 et FLAIR. Il est mieux visualisé dans le cerveau et le tronc cérébral et, dans une moindre mesure, dans la moelle épinière.

La séquence T2 peut également montrer un hyposignal du cortex moteur primaire, généralement le long du bord postérieur du gyrus précentral, bien qu'il s'agisse d'un élément non spécifique.

Biopsie musculaire

La biopsie musculaire peut être utile pour le diagnostic différentiel (par exemple, myosite à inclusions) ou le diagnostic positif.

Autres Bilans biologiques

Il y a peu d'autres bilans qui peuvent être considérés comme obligatoires dans le bilan de SLA.

- Enzymes musculaires (créatine kinase sérique [Dépasse rarement 10 fois la normale], ALT, AST, LDH)
- Créatinine sérique (liée à la perte de masse musculaire squelettique)
- Hypochlorémie (liée à une atteinte respiratoire avancée)

Traitement

La prise en charge de la SLA a considérablement changé au cours des deux dernières décennies, l'accent étant mis sur les soins multidisciplinaires coordonnés entre les spécialistes et les équipes de soins palliatifs. Bien que la maladie soit considérée comme incurable, de nombreux symptômes qui apparaissent au cours de la maladie sont traitables et tous les efforts doivent

être faits pour améliorer la qualité de vie et aider à maintenir l'autonomie du patient aussi longtemps que possible. Les soins de fin de vie, la gestion respiratoire et nutritionnelle aux derniers stades de la vie sont des questions importantes et doivent être discutées avec les patients et leurs proches. Les patients atteints de SLA et leurs proches sont susceptibles de souffrir de dépression, de sentiment de désespoir et d'anxiété concernant les problèmes de fin de vie après le diagnostic, ou au fur et à mesure que la maladie progresse. Par conséquent, un soutien psychologique sous forme de conseil et de soins palliatifs doit être proposé aux patients et à leurs proches.

Traitement étiologique (Riluzole)

Le riluzole est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SLA. C'est le seul médicament qui a démontré un effet modeste sur la prolongation de l'espérance de vie et le retard au recours à la ventilation mécanique. Il s'agit d'une benzothiazole ayant pour objectif de diminuer les phénomènes excito-toxiques dont la participation dans la physiopathologie de la SLA est actuellement communément admise. Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et sur les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA.

La posologie quotidienne recommandée est de 100 mg en 2 fois, soit 50 mg toutes les 12 heures. Aucun bénéfice supplémentaire significatif ne peut être attendu avec une posologie supérieure. Il est recommandé de commencer le traitement sans retard dès la suspicion du diagnostic pour en tirer le maximum de bénéfices. C'est un traitement en général bien toléré.

Il est recommandé de contrôler les transaminases hépatiques tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois la première année de traitement.

En cas d'augmentation, 3 fois supérieure à la normale : contrôle hebdomadaire des transaminases ; si 5 fois supérieure : arrêt du traitement. Dès que le bilan redevient normal, une réintroduction du riluzole peut être envisagée avec surveillance hebdomadaire des transaminases. L'association à d'autres molécules hépatotoxiques est déconseillée. En cas de neutropénie le traitement doit être arrêté.

Traitements symptomatiques (Tableau)

	Molécule	Autres traitements
Crampes	Carbamazepine	Physiothérapie
	Phénytoïn	Exercice physique
		Massage
		Hydrothérapie
Spasticité	Baclofen	Physiothérapie
	Tizanidine	Hydrothérapie
	Dantrolène	Cryothérapie
	Toxine botulique	
Hypersalivation	Atropine	Jus de raisin
	Scopolamine	Pastille aux agrumes
	Butylscopolamine	Nébulisation
		Inhalation de vapeur
	Glycopyrronium	Injections de toxines botuliques dans la glande parotide
Secretions bronchiques persistantes	Amitriptyline	
	Carbocisteine	Réhydratation
	Propranolol	Réduire la consommation de produits laitiers, alcool et caféine
Bâillements excessifs	Metoprolol	Jus d'Ananas
	Baclofen	
Laryngospasmes	Lorazepam	Réassurance
Douleurs	Analgésiques simples	
	AINS	
	Opioides	
Labilité émotionnelle	Antidépresseurs tricycliques	
	ISRS	
	Levodopa	

Difficultés de communication		Communication alternative et améliorée Amplificateurs de voix Lightwriters
Constipation	Lactulose Senna	Hydratation Augmentation de l'apport des fibres
Dépression	Amitriptyline Citalopram	Psychothérapie
Insomnie	Amitriptyline Zolpidem	Confort
Anxiété	Lorazepam	Psychothérapie
Fatigue	Modafinil	

Prise en charge ventilatoire

L'insuffisance respiratoire est une cause majeure de mortalité chez les patients SLA. Les symptômes initiaux sont la dyspnée à l'effort ou à la parole, l'orthopnée, les troubles du sommeil, la somnolence diurne excessive, les céphalées matinales, la fatigue, l'anorexie, la dépression, le manque de concentration, les cauchemars intenses et la nycturie. Les signes cliniques évidents à l'examen comprennent la tachypnée, l'utilisation des muscles respiratoires accessoires, une respiration paradoxale, une toux faible et plus rarement un œdème papillaire.

La capacité vitale forcée et lente sont les mesures les plus utilisées pour détecter le déclin respiratoire. La mesure de la pression du sniff nasal (SNIP en anglais) est une bonne mesure de la force diaphragmatique et est probablement plus précise que la capacité vitale. Il est recommandé de commencer la ventilation non invasive lorsque la capacité vitale forcée diminue à 50 %. Un SNIP de 32 % (~25 cm H₂O) ou moins est hautement prédictif d'une insuffisance respiratoire. L'oxymétrie de nuit peut révéler des épisodes de désaturation compatibles avec une hypoventilation nocturne.

L'assistance respiratoire est généralement assurée par une ventilation non invasive (VNI) ou une ventilation invasive par trachéotomie. Les appareils à pression positive à deux niveaux (BiPAP) sont la forme de VNI la plus utilisée, alors que la ventilation à pression positive continue (CPAP) n'est généralement pas utile.

Prise en charge nutritionnelle

La dysphagie est un symptôme courant de la SLA qui entraîne un risque accru de fausses routes, de malnutrition, de perte de poids et de déshydratation. La malnutrition et la déshydratation peuvent également survenir chez les patients qui présentent une parésie des membres supérieurs, en particulier s'ils vivent seuls, car cela entraîne des difficultés dans la préparation des repas ou des heures de repas prolongées. La SLA est associée à un état hypermétabolique, les patients ont donc besoin d'un apport calorique accru. La prise en charge précoce de la dysphagie comprend des conseils diététiques, la modification de la consistance des aliments (mélange solide, ajout d'agents épaississants aux liquides) et l'éducation des patients sur des techniques de déglutition spéciales (telles que la déglutition supraglottique et les changements posturaux (mentonnière).

Une alimentation entérale complémentaire doit être envisagée lorsque le poids corporel chute de $> 10\%$ du poids pré-diagnostic ou de référence. Les trois options disponibles sont la gastrostomie percutanée endoscopique (GPE), la gastrostomie radiologique percutanée et l'alimentation par sonde nasogastrique. La GPE est la procédure standard pour l'alimentation entérale, bien qu'elle nécessite une sédation légère qui peut avoir des répercussions chez les patients présentant une faiblesse respiratoire. Pour minimiser les risques, la GPE doit être réalisée avant que la CV ne tombe en dessous de 50% de la valeur initiale.

Pronostique

L'analyse de grands échantillons de patients montre que la survie médiane globale depuis l'apparition des symptômes est de 2 à 3 ans pour les formes bulbaires et 3 à 4 ans pour les formes spinales.

Les facteurs pronostiques les plus récurrents sont la forme clinique, l'âge de début de la symptomatologie, la rapidité du diagnostic, la rapidité d'altération de la capacité vitale forcée et l'utilisation du riluzole.

10 – Introduction aux mouvements anormaux

Le mouvement anormal est :

- Un trouble de la motricité
- Non déficitaire
- Un excès de mouvement échappant au contrôle de la volonté

L'analyse clinique des mouvements anormaux est le temps essentiel de la démarche +/- enregistrement électrophysiologique.

Un bilan étiologique plus large est indiqué quand les mouvements anormaux s'associent à d'autres manifestations neurologiques.

Question à poser devant un mouvement anormal

- Quel est le type du mouvement ?
- Où est la lésion ? si possible
- Quelle est l'étiologie ?

Il existe deux types de mouvements anormaux

- Mouvements hypokinétiques (parkinsonisme)
- Mouvements hyperkinétiques

A. Parkinsonisme

T : Tremblement

R : Rigidité

A : Akinésie / bradykinésie

P : Troubles posturaux

B. Mouvements anormaux hyperkinétiques

- **Tremblements:** oscillations rythmiques involontaires autour d'une position équilibre

- **Myoclonies:** secousses musculaires brusques, brèves, de diffusion variable
- **Dystonie :** (athétose): contraction musculaire soutenue fixant un membre ou un segment dans une position extrême
- **Chorée :** mouvement arythmique, brusque, imprévisible, chaotique sur un fond d'hypotonie
 - **Ballisme :** chorée de grande amplitude > proximale
 - **Tics:** mouvements brefs stéréotypés: caricature de geste naturel
 - **Dyskinésies:** mouvement complexe, mixte surtout iatrogène
 - Autres

Examen d'un mouvement anormal

Comme dans toute démarche clinique, il faut préciser

- Le mode de survenue (facteurs déclenchants, début brutal ou progressif)
- L'évolution (aggravation, diffusion, apparition d'autres symptômes)
- Les antécédents familiaux et la notion de consanguinité et réaliser systématiquement un arbre généalogique.
- La recherche policière d'une prise actuelle ou passée de médicament et en particulier de neuroleptiques.

L'examen clinique doit préciser

- Le siège et la systématisation éventuelle des segments concernés
- La survenue ou la majoration au repos, à l'attitude ou à l'action
- Le rythme (régulier ou non), la fréquence (rapide ou lente) et l'amplitude du mouvement.
- La modification lors de tâches attentionnelles (calcul mental ou autre)
- Signes associés (neurologique ou autres)

Conclusion

Chapitre complexe avec des manifestations cliniques polymorphes

Gravité très variable

Association de mouvements anormaux fréquente

Démarche clinique ++

Interrogatoire: Antécédents, arbre généalogique, prises de médicaments, évolution.

Examen clinique avec phase purement descriptive de ce qui est observé

Recours à l'électrophysiologie parfois indispensable

11 – Tuberculose du système nerveux central

La tuberculose (TB) est causée par le *Mycobacterium Tuberculosis* et c'est l'une des maladies infectieuses les plus vieilles et les plus documentées chez l'homme. La tuberculose est la 1^{re} cause de décès dû à une maladie infectieuse dans le monde, et reste dans le top 10 de toutes causes de décès confondus. En 2019, elle est responsable de 10 millions de nouveaux cas symptomatiques, et 1,4 millions de morts dans le monde. Bien que la tuberculose sévît dans tous les pays, les variations de sa prévalence mondiale reflètent sa forte association avec la pauvreté, la malnutrition et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Au Maroc, la tuberculose reste un problème majeur de santé publique malgré les efforts du ministère de la santé pour l'atténuer. En 2015, 30.636 cas ont été signalés ; un total de 656 personnes sont décédés de la tuberculose.

Un quart de la population mondiale est infecté par la tuberculose, infection qui reste latente tout au long de la vie d'un individu, avec seulement 5 % à 10 % des infections conduisant à une maladie active. La majorité des tuberculoses actives (environ 90 %) sont une réactivation d'une infection latente plutôt qu'une déclaration symptomatique d'une infection primaire. Les facteurs de risque de maladie active comprennent la co-infection par le VIH, une immunodépression, une maladie pulmonaire chronique, le tabagisme, la malnutrition, le diabète, l'alcool, la pollution intérieure, la silicose, une insuffisance rénale terminale, une gastrectomie, ou une carence nutritionnelle.

Bien que la tuberculose pulmonaire soit la plus fréquente, la tuberculose extrapulmonaire n'est pas rare, représentant 10 % à 40 % des cas dans le monde

et l'atteinte du système nerveux central reste moins fréquente que l'atteinte d'autres sites extrapulmonaires. Il s'agit de l'une des formes les plus graves de tuberculose et elle est associée à une mortalité élevée, en particulier chez les personnes atteintes de VIH.

Le VIH est fortement associé à l'infection tuberculeuse en général, et à la tuberculose du système nerveux central (SNC) en particulier. Les personnes atteintes VIH courent un risque considérablement plus important de contracter une tuberculose et ou passer d'une infection latente à une maladie active. Elles sont également 3 fois plus susceptibles de mourir pendant leur traitement anti bacillaire, de sorte qu'en 2015, la tuberculose était responsable de 35 % des décès mondiaux chez les personnes atteintes de VIH.

A part la méningite tuberculeuse qui est la manifestation la plus fréquente de la tuberculose du système nerveux central, l'infection par le bacille de Koch peut se compliquer d'autres lésions :

- **Le Tuberculome** qui est une masse de tissu granulomateux tuberculeux ayant été contenue et limitée par les défenses immunitaires de l'hôte et qui se présente sous forme de lésion expansive intracrânienne ;
- **Angéite du système nerveux central** responsable d'infarctus cérébraux;
- **Atteinte myélo-radiculaire** responsable d'un syndrome de compression médullaire ou radiculaire.

La méningite tuberculeuse

La forme la plus courante de tuberculose du SNC est la méningite tuberculeuse, qui peut se manifester soit comme une méningite chronique insidieuse, soit comme une méningite fulminante aiguë.

Pathogénie

La séquence d'événements qui conduit à une maladie neurologique commence par la dissémination sanguine de *Mycobacterium tuberculosis* (bacillémie), dissémination qui suit une infection pulmonaire primaire ou une réactivation tardive extra pulmonaire. Cependant, contrairement à la méningite bactérienne, cette bactériémie ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique pour produire une invasion immédiate des méninges et de l'espace sous-arachnoïdien. Au lieu de cela, pendant la phase bacillemique, une grande quantité de bacilles sont dispersés dans tout le cerveau, les méninges et les tissus adjacents, entraînant la formation de multiples petits foyers granulomateux de tailles variables (granulome). La prolifération continue et la coalescence des granulomes conduit à la formation de centres caséux plus grands. De telles lésions, quand elles sont adjacentes à l'épendyme ou à la pie-mère, peuvent ensuite se rompre dans l'espace sous-arachnoïdien, provoquant une méningite.

Tableau clinique

Le patient typique atteint de méningite tuberculeuse présente une fièvre subaiguë d'installation progressive qui passe par trois phases distinctes.

- **La phase de prodromes** se présente sous forme de malaise, de lassitude, de fièvre légère et de céphalées intermittentes, parfois de vagues douleurs dans le cou ou le dos, et un changement subtil de la personnalité ;
- En 2 à 3 semaines, **une phase méningitique** bien définie apparaît alors que le patient présente des céphalées prolongées, un méningisme, des vomissements, une légère confusion et divers degrés de paralysie des nerfs

crâniens, un syndrome pyramidale ou des troubles sensitifs. À ce stade, l'aggravation peut être rapide jusqu'à

- **La phase paralytique** : délire, stupeur et coma, convulsions, atteintes multiples des nerfs crâniens, hémiparésie et hémiplégie.

En absence de traitement, le décès survient généralement dans les 5 à 8 semaines suivant le début de la maladie. Chez les enfants, les céphalées sont moins fréquentes, tandis que l'irritabilité, l'agitation, l'anorexie et les vomissements prolongés sont des symptômes courants, en particulier chez les très jeunes. Les convulsions sont plus fréquentes chez les enfants et susceptibles de se produire au stade précoce de la maladie. Le tableau suivant répertorie les symptômes les plus fréquents rapportés, pour 195 patients selon les données compilées à partir de quatre séries cliniques récentes dans différents pays occidentaux.

Symptômes	Fréquence rapporté (%)
Fièvre	20-70
Céphalées	25-70
Méningisme	35-90
Léthargie/Somnolence	25-30
Vomissements	30-70
Confusion/Delirium	30-65
Signes neurologiques focaux	25-40
Paralysie des nerfs crâniens	20-35
Hémiparésie	5-30

Pronostic et classification

La classification a un intérêt thérapeutique et pronostic. La classification adoptée est celle des critères modifiés du *British Medical Research Council* pour l'évaluation de la gravité de la méningite tuberculeuse. Elle est faite de 3 grades, détaillés dans le tableau suivant :

Grade	Critères
Grade I	GCS 15, pas de déficit neurologique focal
Grade II	GCS 11-14 GCS 15 avec déficit(s) neurologique focal
Grade III	GCS \leq 10

Le pronostic de la méningite tuberculeuse est fortement lié au stade auquel on a commencé le traitement.

Diagnostic positif

Interrogatoire et examen général

Une fois le diagnostic suspecté sur des arguments cliniques et biologiques, la décision doit être prise de commencer ou non un traitement empirique.

Les antécédents médicaux personnels et familiaux, un traumatisme crânien au cours des derniers mois, le contexte épidémiologique et un examen clinique exhaustif ne sont pas à négliger.

Certains facteurs de risque rendent l'initiation du traitement d'autant plus urgente tel que l'alcoolisme, l'usage de drogues injectables, la pauvreté ou un terrain immunodéprimé. La présence de signes extra neurologiques de

tuberculose constitue une base plus fiable pour le diagnostic présomptif chez les patients présentant une tuberculose méningée. Un examen soigneux et approfondi peut révéler des tuberculomes choroïdiens (de Bouchut), une splénomégalie, une lymphadénopathie, des lésions articulaires ou une masse scrotale (manifestations cliniques de tuberculoses extra pulmonaires).

LCR

Macroscopiquement, le LCR est clair, eau de roche. Un aspect trouble, dû à une réaction cellulaire importante à prédominance de polynucléaires neutrophiles est possible et ne doit pas mettre en doute le diagnostic de tuberculose. Pour rechercher le BK, 3 ponctions lombaires doivent être faites et ce, dans un délai inférieur à 48 heures afin de ne pas retarder la mise en route du traitement.

Cytologie

La réaction cellulaire est faite de lymphocytes, 100 à 500 /mm³, inférieur à 100 dans 15% des cas, entre 500 et 1500 dans 20% des cas, avec un fort pourcentage de polynucléaires progressivement remplacés par des lymphocytes. La présence exclusive de polynucléaires est possible dans les tous premiers jours, avant que ne se constitue la lymphocytose.

Protéïnorrhée

Elle est supérieure à 1 g, sauf exception, ce qui, parmi les méningites à liquide clair, est un premier élément de différenciation des méningites virales. Le taux de protéïnorrhée est corrélé à la réaction inflammatoire. Chez le sujet immunodéprimé, la réaction inflammatoire est moins importante, l'élévation de la protéïnorrhée peut n'être que très modérée.

Glycorachie

Elle est constamment abaissée et le reste pendant plusieurs semaines. C'est une donnée biochimique capitale au diagnostic étiologique des méningites à liquide clair, justifiant le dosage de la glycémie avant toute ponction lombaire, de façon à ce qu'une hyperglycémie ne masque pas une hypoglycorachie débutante vu que les variations de la glycémie modifient la glycorachie.

Chlorurachie

La baisse du taux de chlore dans le LCR est un signe important. Elle est, pour une grande part, la conséquence de l'hypo-chloro-natrémie qui accompagne souvent la méningite tuberculeuse.

Identification par examen direct et mise en culture

L'identification de MT dans le LCR dès l'examen direct après centrifugation varie, suivant les séries, entre 7 et 40 %. Le renouvellement de la ponction lombaire augmente le pourcentage d'identification du MTB au direct.

L'identification par culture est positive dans 75% des cas mais demande un délai de 3 ou 4 semaines. Par conséquent, l'examen direct reste le moyen le plus rapide d'identifier le MTB.

GeneXpert MTB/RIF

Le Xpert MTB/RIF est un test d'amplification d'acide nucléique sur cartouche pour le diagnostic rapide de la tuberculose et le test rapide de sensibilité aux antibiotiques. Il s'agit d'un test de diagnostic automatisé qui peut identifier l'ADN de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) et la résistance à la rifampicine (RIF) en moins de 2 heures. C'est l'examen de choix recommandé actuellement par l'organisation mondiale de la santé pour identifier le MTB dans

le LCR.

Imagerie

**Anomalies
observée**

Intérêt

TDM

Hydrocéphalie
(Dilatation des
ventricules)

Elle est dû soit un trouble de résorption ou de circulation du LCR. Peut orienter le diagnostic lors d'un scanner de débrouillage demandé aux urgences. Présente dans plus des deux tiers des cas.

Prise de
contraste
méningée

Intéresse les méninges de la base, et peut s'étendre aux espaces arachnoïdiens avoisinants, à la région périprotuberantielle et chiasmatique et à la vallée sylvienne.

AVC ischémique
(lésion
hypodense)

Dont la taille dépend de l'artère occluse. Il peut être asymptomatique lors des lacunes des noyaux gris centraux par atteinte des artères perforantes.

IRM

Prise de
contraste
méningée en T1

L'étendu et l'intensité des lésions ne déterminent pas la gravité, cette prise de contraste peut durer plusieurs années après

guérison.

Granulome

Au niveau des espaces méningée les plus remaniés ou au niveau du parenchyme cérébral. On peut remarquer une extension paradoxale ou apparition de nouveaux granulomes lors du début du traitement. Résultat de l'interaction entre l'immunité de l'hôte partiellement rétablis et les antigènes mycobactériens.

AVC

Plus performant que le scanner

ischémique

Autres examens paracliniques

- La radiographie thoracique est essentielle pour identifier des séquelles de primo infection ou une image de miliaire, fréquemment observés chez les enfants ainsi que chez environ 50% des adultes.

- L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) est une réaction d'hypersensibilité retardée qui apparaît après une injection intradermique de tuberculine chez les personnes qui ont été infectées par M. Tuberculosis ou qui ont été vaccinées avec le BCG. Un test négatif est fréquent dans les tuberculoses extra pulmonaires et ne doit pas éliminer le diagnostic.

- Un Ionogramme sanguin met en évidence une hyponatrémie au cours de la méningite tuberculeuse. Elle est due à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique. Il existe une étroite corrélation entre la baisse du sodium

plasmatique et celle du chlore dans le LCR. L'hyponatrémie peut aussi être responsable de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, de crises convulsives généralisées ou focales voire d'une hémiplégie.

- La TDM abdominale peut être utile pour rechercher une tuberculose abdominale.
- Le fond d'œil est d'un grand intérêt diagnostique lorsqu'il met en évidence un ou plusieurs tubercules de Bouchut.

Traitement

Traitement anti tuberculeux

Le premier principe du traitement antituberculeux est qu'il doit être initié sur la base d'une forte suspicion clinique et ne pas être retardé jusqu'à preuve du diagnostic. Le pronostic est meilleur lorsque le traitement est débuté avant l'apparition de signes neurologiques focaux et d'une altération de l'état de conscience. Ainsi, les risques de retard, même de quelques jours, sont plus graves que ceux d'un traitement médicamenteux inutile tant que l'on persiste dans l'effort pour confirmer le diagnostic.

Les principes de traitement de la méningite tuberculeuse découlent de la prise en charge de la tuberculose pulmonaire. Il repose sur une association d'antibiotiques bactéricides et bactériostatiques pendant une durée d'environ 12 mois :

- **Phase initiale intensive de 2 mois** : isoniazide–rifampicine–éthambutol–pyrazinamide
- **Phase d'entretien de 10 mois** : isoniazide–rifampicine

- L'isoniazide (INH) diffuse facilement dans le LCR, atteignant des concentrations plusieurs fois supérieures à celles requises pour l'activité bactéricide. La dose quotidienne pour les enfants est de 10mg/kg et celle pour les adultes est de 300 mg. Une forme parentérale d'INH est disponible si nécessaire.

- La pyridoxine, à raison de 25 ou 50 mg par jour, doit être administrée en même temps que l'INH afin d'éviter les complications neurologiques associées au déficit en pyridoxine induit par l'INH.

- La rifampicine (RIF) est active contre les bacilles semi-dormants, ce qui aide à obtenir une résolution tardive d'éventuels foyers infectieux cérébraux ou systémiques. La dose quotidienne chez les enfants et les adultes est de 10 mg/kg jusqu'à une dose maximale de 600 mg.

- Le pyrazinamide (PZA) pénètre facilement dans le LCR et est très actif contre les bactéries intracellulaires. L'efficacité est renforcée en association avec l'INH et la RIF, mais la dose et la durée sont limitées à cause de son hépatotoxicité. La dose est de 25 à 35 mg/kg, et limitée à 2 mois maximum. Pour les enfants, la dose quotidienne est de 15 à 20 mg/kg. Pour les adultes, la dose est déterminée en fonction du poids : 40 à 60 kg, 1 000 mg ; 56 à 75 kg, 1 500 mg ; et 76 à 90 kg, 2 000 mg.

- L'éthambutol (EMB) est un traitement qui atteint des concentrations dans le LCR modérément efficaces. Sa principale toxicité est la névrite optique, qui touche 3% des patients ou plus lorsque la dose est de 25 mg/kg. Cette complication est rare à la dose actuellement recommandée de 15 mg/kg ; cependant, une surveillance mensuelle est conseillée (acuité visuelle, champs visuel).

Corticothérapie

Une corticothérapie adjuvante est recommandée pour tous patient présentant une méningite tuberculeuse, à l'exception possible des adultes atteints d'une forme légère de stade 1.

Les corticoïdes sont particulièrement bénéfiques en cas d'hypertension intracrânienne ou d'œdème cérébral.

La dexaméthasone ou la prednisone peuvent être utilisées. Lors de l'utilisation de la dexaméthasone, la posologie est de 8 mg par jour pour les enfants pesant moins de 25 kg et de 12 mg/jour pour les adultes et les enfants pesant plus de 25 kg. Lors de l'utilisation de la prednisone, la posologie est de 2 à 4 mg/kg par jour pour les enfants et de 60 mg/jour pour les adultes. La durée est de 3 semaines à la dose initiale, suivie d'une diminution progressive au cours des 3 à 4 semaines suivantes.

Pronostic

Même sous traitement bien conduit, le pronostic reste sévère avec une mortalité qui atteint 25% et des séquelles chez 15% des survivants. Les facteurs de mauvais pronostics sont principalement, l'âge avancé, la co-infection tuberculose-VIH, un retard diagnostic ou thérapeutique et l'existence de troubles neurologiques focaux.

Tuberculome

Un tuberculome est une masse de tissu granulomateux tuberculeux ayant été contenue et limitée par les défenses immunitaires de l'hôte. Il se présente comme une lésion expansive, intracrânienne, quelquefois asymptomatique.

La fréquence des tuberculomes a significativement diminué dans les pays développés avec la régression de l'endémie tuberculeuse. En effet, ces lésions

ne représentaient que 2 % des tumeurs intracrâniennes diagnostiquées en 1972, contre 34 % des cas en 1933. Cependant, leur incidence demeure élevée dans les pays en voie de développement où l'endémie tuberculeuse est importante. Les tuberculomes représentent jusqu'à 17 % des lésions expansives intracrâniennes en Inde, 12 % au Niger, et 14 % en Rhodésie. À Taïwan, où la tuberculose est encore très répandue, leur fréquence n'est que de 1 %. Ceci suggère que des facteurs constitutionnels peuvent jouer un rôle dans le développement des tuberculomes. Dans les pays à forte endémie, ces lésions sont particulièrement courantes chez les enfants. Dans les pays à faible endémie, comme pour la méningite tuberculeuse, il est important de rester vigilant envers les populations immigrées.

Les tuberculomes intracrâniens peuvent être solitaires ou multiples et de taille variable. Les sites les plus communs comprennent les hémisphères cérébraux, les ganglions de la base, le cervelet et le tronc cérébral. Rarement, le système ventriculaire et les méninges sont également impliqués.

Anatomopathologie

La formation d'un tuberculome dans le parenchyme cérébral est due à une réaction inflammatoire en réponse à l'infection par le bacille tuberculeux qui atteint le cerveau par voie hématogène. Cette réaction inflammatoire est faite de cellules épithélioïdes, des cellules géantes de Langhans, des lymphocytes et des polynucléaires. La lésion est constituée de plusieurs petits tubercules entourés d'un tissu cérébral œdémateux qui fusionnent pour former une lésion lobulée plus grande, contenant du caséum au centre et une capsule fibreuse à son pourtour. Les bacilles tuberculeux sont rares ou absents à l'intérieur du tuberculome, suggérant que la réaction tissulaire est principalement médiée par

des mécanismes immunitaires cellulaires plutôt que par les bacilles eux-mêmes.

À mesure que le tuberculome se développe, une réaction inflammatoire se produit à la périphérie, entraînant la formation d'une couche fibreuse et la disparition progressive de l'infiltrat inflammatoire. Des calcifications peuvent également se former en périphérie de la zone nécrotique. Contrairement aux tuberculomes, les rares cas d'abcès tuberculeux cérébraux sont caractérisés par une absence de réaction granulomateuse périphérique et par la présence de pus riche en bacilles tuberculeux.

Clinique

Les manifestations cliniques les plus fréquentes d'un tuberculome intracrânien sont les céphalées, les signes d'hypertension intracrânienne et les convulsions chez les enfants. Ces symptômes sont d'autant plus confortés si le patient a des antécédents de tuberculose ou des signes cliniques ou radiologiques d'une tuberculose extra cérébrale. Cependant, dans les pays à forte endémie, les tuberculomes peuvent être la première manifestation clinique de la maladie.

La présentation clinique des tuberculomes intracrâniens est non spécifique et varie selon la localisation, l'effet de masse exercé, l'œdème périphérique et les troubles hémodynamiques qu'ils peuvent entraîner. Les signes de focalisation neurologique sont présents chez moins de la moitié des patients atteints de tuberculomes.

Les tuberculomes peuvent être localisés n'importe où dans le cerveau mais ils ont tendance à être sous-tentoriels chez les enfants et sus-tentoriels chez les adultes. Dans environ 15 à 20 % des cas, plusieurs tuberculomes sont

présents en même temps.

Tuberculome hémisphérique

Il est longtemps bien toléré avant de se manifester par des crises convulsives ou un syndrome déficitaire hémiplégique, souvent par effet de masse.

Tuberculome cérébelleux

Le tuberculome du cervelet reste longtemps asymptomatique, mais il peut être responsable d'une hydrocéphalie s'il est diagnostiqué tard ou situé au voisinage du 4e ventricule.

Tuberculome du tronc cérébral

Les tuberculomes du tronc cérébral sont rares. Les différences de taille et de localisation anatomique des tuberculomes du tronc expliquent l'extrême variété de leur expression sémiologique.

Des céphalées, une paralysie oculomotrice, un déficit moteur par atteinte des fibres longues, une ataxie, voire un syndrome alterne, sont les symptômes les plus fréquemment rencontrés. Une altération de la conscience, probablement par souffrance de la substance réticulée, une hydrocéphalie d'origine mécanique sont possibles.

Imagerie

En TDM le tuberculome est isodense ou hypodense. Après injection, on a une prise de contraste périphérique évocatrice mais pas spécifique. Quelques calcifications peuvent exister au niveau de sa partie centrale.

A l'IRM, le tuberculome est iso ou hypointense en T1 et T2. L'œdème périphérique est hyperintense en T2. Après injection de gadolinium, on observe une prise de contraste intense périphérique et circulaire.

12 – Méningo-encéphalite herpétique

Les virus Herpès simplex de type 1 et de type 2 (HSV-1 et HSV-2) sont caractérisés par un cycle de réplication court, une destruction rapide de la cellule hôte et la capacité de rester à l'état dormant au niveau des ganglions des nerfs sensitifs (ganglion de Gasser) avec la possibilité de se réactiver en cas de stress ou de baisse des défenses immunitaires pour gagner le cerveau par voie nerveuse.

Bien que mieux connu comme une cause fréquente d'infections cutanéomuqueuse, le HSV peut être aussi responsable de méningoencéphalite potentiellement mortelle. La méningo-encéphalite herpétique est une maladie rare dont l'incidence mondiale est estimée à un cas pour 250 000 à 500 000 individus par an. C'est la cause la plus fréquente des encéphalites infectieuses, sans variation saisonnière, atteignant les deux sexes de manière égale. L'infection est due dans 90% des cas au HSV-1. Le HSV est également une cause importante d'infection du système nerveux central (SNC) chez le nouveau-né.

Physiopathologie

Environ 30 % des cas d'encéphalite herpétique sont liés à une infection primaire par le HSV (plus fréquemment chez les enfants et les adolescents), tandis que 70 % des cas sont attribués à une réactivation du HSV. Les caractéristiques cliniques sont les mêmes dans les deux cas (infection primaire

ou réactivation).

L'encéphalite herpétique est une encéphalite aiguë nécrosante et focale intéressant le lobe temporal, la région fronto-orbitaire et/ou le cortex insulaire. Initialement l'atteinte est généralement unilatérale, mais une atteinte bilatérale est possible, suggérant une atteinte initiale d'un lobe temporal avec extension ultérieure à l'hémisphère controlatéral. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les zones de nécroses caractéristiques deviennent hémorragiques avec des infiltrats inflammatoires périvasculaires.

Clinique

Le tableau clinique est celui d'une encéphalite aiguë (ou parfois subaiguë) et associant :

Syndrome infectieux pseudo-grippal : Fièvre quasi-constante et souvent élevée, asthénie, altération de l'état général ;

Syndrome méningé plus inconstant, parfois résumée aux céphalées ;

Syndrome encéphalitique :

- Syndrome confusionnel avec troubles du comportement (agitation, agressivité) ;
- Troubles mnésiques antérogrades marqués (oubli à mesure) ;
- Troubles de la vigilance fluctuants, pouvant aller jusqu'au coma ;
- Crises épileptiques partielles simples ou complexes avec ou sans généralisation secondaire ou d'emblée généralisées ;
- Aphasie de Wernicke ;
- Plus rarement, atteinte du champ visuel (quadransie supérieure) ou motrice (hémiparésie dans les formes graves nécrotiques ou œdémateuses) ;

NB : Une méningo-encéphalite herpétique doit être évoquée devant toute céphalée fébrile, confusion fébrile et tout coma fébrile

Paraclinique

L'imagerie

L'IRM est l'examen de choix pour la détection précoce des lésions dans le cas d'une encéphalite herpétique. Elle est plus sensible que le scanner et peut montrer un hypersignal T2 et FLAIR au niveau des lobes frontaux et temporaux et au niveau du cortex insulaire. L'IRM peut également révéler une prise de contraste méningée après injection de gadolinium.

Cependant, une IRM normale ne permet pas d'exclure le diagnostic d'encéphalite herpétique.

La TDM peut être normale au début de la maladie, mais peut montrer une hypodensité plus ou moins marquée au niveau des lobes temporaux, les régions fronto-orbitaires et insulaires. Hypodensité qui prend le contraste de façon gyriforme.

La TDM peut aussi montrer un effet de masse dans 50% des cas avec déviation de la ligne médiane.

Ponction lombaire

La ponction lombaire doit toujours être réalisée après l'imagerie à cause du risque d'engagement en cas d'œdème cérébral grave. Dans quel cas la ponction lombaire devra être retardée.

Le LCR est normal chez 5% des patients, surtout à la phase précoce.

Dans le reste des cas on retrouve :

- Aspect macroscopique : clair, parfois légèrement hémorragique

(nécrose)

- Cytologie : retrouve typiquement une pléiocytose à prédominance lymphocytaire (souvent $< 500/\text{mm}^3$)
- Biochimie : normoglycorachie, légère hyperprotéinorachie ($< 1\text{g/L}$)
- La PCR herpès dans le LCR est fiable et rapide avec une réponse en 48 heures mais peut être négative durant les 4 premiers jours
- Augmentation de l'interféron alpha dans le LCR est non spécifique de l'encéphalite herpétique et oriente vers une étiologie virale

EEG

L'EEG est anormal dans 80% des cas mais il n'est pas fait de façon systématique, il retrouve des décharges épileptiformes sous forme de pointes, pointes-ondes ou ondes lentes à front raide au niveau des régions temporales et frontales.

Évolution et pronostic

En absence de traitement, l'évolution se fait vers le décès dans 70% des cas.

Sous traitement, la mortalité atteint environ 20 %. 50% des survivants souffrent de séquelles neurologiques graves à long terme (syndrome de korsakoff, aphasie, syndrome de klüber-bucy, syndrome démentiel, épilepsie).

Seule une faible proportion (2,5 %) des patients évolue vers la guérison avec récupération de l'intégralité des fonctions cérébrales. Le retard de la mise en route du traitement est un facteur pronostic péjoratif. Le trouble de conscience est un facteur de gravité majeur.

Traitement

Traitement antiviral

Le traitement antiviral doit être mis en route dès la suspicion diagnostic sans attendre les résultats de la PCR.

Il se base sur l'**Acyclovir** : Il est administré par voie intraveineuse à des doses de 10mg/kg toutes les 8 heures pendant une durée de 14 à 21 jours. L'acyclovir aide à réduire la réplication virale et à contrôler l'infection herpétique.

Traitement symptomatique

Il impose souvent la prise en charge en milieu de réanimation et la mise sous traitement anti-comitial.

Dans les cas graves avec Œdème cérébral et risque d'engagement, une corticothérapie peut être nécessaire.

13- VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui infecte les lymphocytes T, entraînant une déficience immunitaire. Il appartient au genre Lentivirus, signifiant virus "lent", ce qui reflète la chronicité de l'infection. Depuis l'introduction des thérapies antirétrovirales (ARV), la mortalité et la morbidité liées à la maladie ont significativement diminuées. Les complications restent néanmoins graves et les atteintes neurologiques fréquentes et variées. Les manifestations neurologiques peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie et sont source de handicaps. Elles représentent un défi diagnostic et de prise en charge, et restent une cause importante de mortalité chez les patients.

Les affections neurologiques du VIH s'intègrent dans trois catégories :

- **Les infections opportunistes**, dont la plus fréquente est la toxoplasmose cérébrale, elle survient en général quand les lymphocytes CD4 sont inférieur à 200/mm³
- **La pathologie tumorale**, dont la plus fréquente est le lymphome cérébral primitif
- **Les manifestations liées directement à l'infection par le VIH**

Épidémiologie

Dans les pays développés, grâce à la généralisation des ARV, l'incidence des infections opportunistes et de la démence liée au VIH a considérablement diminué. Toutefois, on observe une augmentation de la prévalence des troubles cognitifs liés au VIH. Dans les pays en voie de développement, les complications neurologiques demeurent fréquentes. Les autopsies ont révélé une atteinte neurologique dans 75% des cas. Au Maroc, le diagnostic de l'infection à VIH est

souvent tardif, et la mortalité reste associée aux infections opportunistes, en particulier celles affectant le système nerveux central. Les principales causes de décès sont la tuberculose (35%), la cryptococcose neuroméningée (13%) et la toxoplasmose cérébrale (9%). La fréquence élevée des manifestations neurologiques dans les pays en voie de développement peut s'expliquer par le manque d'accès aux soins médicaux et aux moyens diagnostic, ainsi que la difficulté d'accès aux ARV.

Toxoplasmose cérébrale

La toxoplasmose est l'infection opportuniste la plus fréquente au cours du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) et survient généralement quand les lymphocytes sont inférieurs à 200/mm³. C'est une parasitose causée par le *Toxoplasma gondii*, un protozoaire dont le réservoir principal est le chat. Cette infection est généralement asymptomatique chez les sujets immunocompétents, mais peut représenter un risque important pour les personnes séropositives au VIH, les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. La toxoplasmose est présente partout dans le monde et sa prévalence varie selon les régions, avec une séropositivité oscillante entre 20 % et 70 %.

Manifestations cliniques

La toxoplasmose chez les patients infectés par le VIH se manifeste principalement par une encéphalite, une chorioretinite ou une pneumonie. Le début est subaiguë avec des signes neurologiques focaux associés à de la fièvre, des troubles sensitifs et des céphalées.

Deux tableaux cliniques principaux peuvent s'observer :

- Un syndrome tumoral causé par la présence d'abcès cérébraux, de début subaiguë et de progression rapide avec des signes neurologiques qui dépendent de la localisation de l'abcès : hémiparésie, hémiparésie, fièvre, aphasie, syndrome cérébelleux, crises d'épilepsie ou céphalées.
- Une encéphalite toxoplasmique avec syndrome démentiel fébrile.

Paraclinique

L'imagerie, que ce soit la TDM ou l'IRM, est essentiel au diagnostic présomptif de la toxoplasmose cérébrale. L'IRM est plus sensible, surtout pour détecter les petites lésions ou les lésions de la fosse cérébrale postérieure. Avec la TDM, il est plus courant de trouver une seule image d'abcès, avec l'IRM, il est plus commun d'en identifier 2 ou 3.

Les lésions typiques sur le scanner cérébrale sont des images de cocarde (Lésion hypodense avec prise de contraste annulaire et une hypodensité autour, en rapport avec un œdème péri-lésionnel)

Dans 20% des cas on peut rencontrer des lésions moins typiques faites d'hypodensité avec prise de contraste nodulaire et effet de masse.

La ponction lombaire ne sera faite qu'en absence d'hypertension intracrânienne et sera utile pour éliminer un diagnostic différentiel.

La sérologie de la toxoplasmose n'a plus d'intérêt diagnostique.

Malgré l'imagerie, le diagnostic reste un diagnostic présomptif et il faudra commencer un traitement antitoxoplasmique d'épreuve pour confirmer le diagnostic.

Traitement

Il est crucial d'optimiser le traitement antirétroviral chez les patients atteints de toxoplasmose.

Pour les patients immunodéprimés, principalement ceux atteints de SIDA et présentant une toxoplasmose du système nerveux central ou rarement une atteinte d'autres organes, des doses plus élevées de pyriméthamine sont utilisées.

Traitement à la phase aiguë

Une dose de charge de 200 mg de **pyriméthamine** par voie orale est administrée le premier jour, suivie de 50 mg 1 fois/jour chez les patients de moins de 60 kg et 75 mg 1 fois/jour chez les patients de plus de 60 kg, en association avec la **sulfadiazine** (1000 mg par voie orale 4 fois/jour chez les sujets de < 60 kg et 1500 mg par voie orale 4 fois/jour chez les sujets de > 60 kg) pendant au moins 6 semaines, suivie de 4 à 6 semaines après la disparition de la symptomatologie clinique.

La **leucovorine** (également appelée acide folinique) est administrée pour minimiser les troubles hématopoïétiques dus à la pyriméthamine. La dose de leucovorine est de 10 à 25 mg par voie orale 1 fois/jour (7,5 mg 1 fois/jour chez l'enfant). Même lorsque la leucovorine est administrée, la numération formule sanguine doit être surveillée une fois/semaine.

En l'absence de pyriméthamine, le **triméthoprime-sulfaméthoxazole** est une alternative potentiellement efficace, administré à une dose de 5 mg/kg pour le triméthoprime et 25 mg/kg pour le sulfaméthoxazole par voie intraveineuse ou orale en 2 fois/jour.

Dans le cas où les patients ne peuvent pas prendre de sulfamides, la pyriméthamine et la leucovorine, en association avec la **clindamycine** (600 mg 4 fois/jour), peuvent être utilisées.

L'**atovaquone** (1500 mg 2 fois/jour), avec ou sans pyriméthamine et leucovorine, constitue une autre option.

Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien chronique est une approche thérapeutique qui vise à prévenir la récurrence de la maladie chez les patients immunodéprimés après un traitement efficace de la phase aiguë. Cette stratégie est particulièrement importante chez les patients atteints du SIDA qui ont une numération des lymphocytes CD4 inférieure à 200/mcL, car ils présentent un risque élevé de rechute. Le traitement d'entretien est poursuivi jusqu'à ce que la numération des CD4 devienne supérieure à 200/mcL pendant une durée supérieure à 6 mois sous traitement antirétroviral.

Cryptococcose neuroméningée

La cryptococcose est une infection fongique grave. C'est la deuxième cause d'infection opportuniste au cours du SIDA. La forme clinique la plus fréquente de cette infection est une méningo-encéphalite, fatale en l'absence de traitement.

Le *Cryptococcus neoformans*, un champignon encapsulé de type levure, est le principal agent pathogène responsable de la cryptococcose. La transmission se fait principalement par voie aérienne et il est présent dans les sols et les matières organiques. La distribution de *Cryptococcus neoformans* est mondiale. Le *Cryptococcus gattii* a une répartition géographique plus limitée, principalement en zone tropicale.

Présentation clinique

Le tableau clinique le plus fréquent de la cryptococcose est celui de la méningite ou de la méningo-encéphalite disséminée.

Une autre atteinte viscérale est présente dans 50% des cas. Elle peut causer une pneumonie avec des symptômes non spécifiques tels que toux et fièvre modérée. Elle peut également se manifester sous forme de lésions cutanées papulaires indolores pouvant s'ulcérer. Chez certains patients, elle peut être asymptomatique.

Diagnostic positif

L'identification du *Cryptococcus neoformans* se fait par examen direct et culture de prélèvements provenant des lésions cutanées, du liquide céphalorachidien, des crachats ou du lavage bronchoalvéolaire. Cette levure capsulée, de forme ronde à ovale mesurant de 4 à 20 μm , se reproduit par bourgeonnement et peut être visualisée à l'examen direct à l'encre de Chine comme une sphère bleue entourée d'un halo clair. La culture sur milieu spécifique, tel que le niger agar, est également possible. L'infection peut provoquer une réaction tissulaire avec l'apparition de granulomes et un afflux d'histiocytes.

Traitement

Le traitement de la cryptococcose non-méningée peut être réalisé avec du fluconazole en monothérapie.

Pour la méningite cryptococcique, un traitement par amphotéricine B par voie intraveineuse (0,5-1 mg/kg /jour) est recommandé pour les formes sévères. Ou le fluconazole (400-800 mg/j) par voie orale peut être préféré pour les formes légères pendant une durée de 6 à 8 semaines.

Ce traitement sera ensuite suivi d'une administration orale de fluconazole à une dose de 200 mg par jour pendant 10 semaines.

Dans certains cas, une dose unique d'amphotéricine B sous forme liposomale peut simplifier le traitement.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie virale rare et souvent mortelle caractérisée par des lésions démyélinisantes multifocales de la substance blanche. Elle est causée par le virus JC (John Cunningham), papovirus contracté durant l'enfance mais qui ne se développe qu'en cas d'immunodépression. En général, la LEMP a un taux de mortalité de 30 à 50 % au cours des premiers mois, et ceux qui survivent peuvent se retrouver avec divers degrés de handicap.

Clinique

La maladie est asymptomatique au début, puis la symptomatologie s'installe progressivement sur quelques semaines ou quelques mois.

La LEMP se manifeste généralement par **des signes focaux** (déficit moteur, syndrome cérébelleux...) qui varient selon la localisation du foyer de démyélinisation, les troubles visuels sont très fréquents.

Les **troubles de la fonction supérieur** (aphasie, troubles cognitifs...) apparaissent plus tardivement, puis **trouble de conscience** à un stade avancé.

Certains **signes négatifs** sont nécessaires pour le diagnostic positifs (absence de fièvre, absence d'HTIC)

Paraclinique

IRM cérébral

L'IRM cérébrale est beaucoup plus sensible que le scanner pour le diagnostic de (LEMP). Des IRM répétés sont nécessaires pour la surveillance des patients à risque de développer une LEMP vu que les lésions IRM apparaissent avant que la maladie ne se manifeste cliniquement.

Les lésions typiques sont des hypersignaux de la substance blanche en T2, en périventriculaire, au niveau du centre semi ovale et au niveau du cervelet.

Ponction lombaire

Le liquide céphalo rachidien (LCR) est normal dans 50% des cas, avec parfois la présence d'anomalies non spécifiques (hyperprotéinorachie modérée, discrète pléiocytose). Le diagnostic peut être conforté par la recherche de JC dans le LCR par technique PCR.

Traitemen

Il n'existe aucun traitement curatif pour la LEMP. Un certain nombre de médicaments tels que la cytarabine, le cidofovir, l'INF- α , la méfloquine, la mirtazapine et le topotécan ont été utilisés dans des essais cliniques sans bénéfice.

Actuellement, l'approche de traitement de la LEMP est une reconstitution immunitaire rapide sans provoquer de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS). Dans ce trouble, le rétablissement du système immunitaire entraîne une attaque intense contre le virus JC, ce qui peut temporairement aggraver les symptômes. Les corticoïdes permettent de réduire les symptômes.

Chez les patients sous natalizumab (NTZ) atteint de LEMP, la reconstitution

immunitaire est obtenue par échange plasmatique afin d'éliminer la NTZ de la circulation périphérique.

Chez les patients atteints de VIH, l'optimisation du traitement antiviral est le meilleur choix thérapeutique.

Lymphome cérébral primitif

Le lymphome cérébral primitif (LCP), est une tumeur intracrânienne primitive apparaissant principalement chez les patients présentant une immunodéficience sévère. C'est une complication majeure du VIH et survient souvent à un stade avancé de la maladie.

Les LCP représentent environ 20% de tous les cas de lymphomes dans les infections à VIH, il est fortement associé à l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), présent chez 90% des patients immunodéprimés. Le nombre moyen de CD4 au moment du diagnostic est d'environ 50/mm³. Chez les patients immunodéprimés, le pronostic est généralement sombre. Chez les patients immunocompétents, le LCP survient vers un âge moyen de 65 ans et il existe rarement une association avec une infection à EBV.

Il est important de noter que l'incidence du LCP dans la population immunocompétente est en constante augmentation depuis les années 2000.

Clinique

La symptomatologie neurologique est celle d'un processus expansif intracrânien (PEIC) et elle varie selon la localisation de la lésion.

La symptomatologie varie en fonction de la localisation de la lésion. Des déficits neurologiques focaux sont retrouvés dans 70% des cas. Des troubles neurocognitifs et troubles du comportement, non spécifiques, peuvent être à l'origine de retard diagnostic. L'hypertension intracrânienne est retrouvée dans

un tiers des cas : (céphalées, vomissements). Enfin, les crises d'épilepsie sont rarement retrouvées en raison d'une atteinte corticale peu fréquente. La localisation leptoméningée est généralement asymptomatique.

Paraclinique

La TDM avec ou sans injection montre en général des lésions uniques ou multiples, hypodense, isodense ou discrètement hyperdense. Les lésions prennent le contraste de façon homogène avec un oedème périlésionnel. Le principal diagnostic différentiel (basé sur l'imagerie) est la toxoplasmose cérébrale, qui présente un aspect similaire et est très fréquente comme on a pu le voir chez les patients atteints de VIH. L'IRM est beaucoup plus sensible et efficace par rapport à la TDM.

Il n'existe aucun argument formel se basant sur la clinique et les examens paracliniques usuels pouvant différencier entre la toxoplasmose et le lymphome. Un traitement d'épreuve anti-toxoplasmique doit donc obligatoirement être institué. Le tableau suivant est un tableau comparatif des aspects radiologiques de la toxoplasmose et du lymphome cérébral primitif.

Lymphome cérébral primitif	Toxoplasmose
Lésion unique le plus souvent	Multiples petites lésions (<3cm)
Localisation périventriculaire, corps calleux	Lésion sous cortical (jonction blanc/gris), Noyaux de la base
Prise de contraste intense homogène	Prise de contraste annulaire (en cocarde)
Restriction en diffusion	Pas de de restriction en diffusion (ou homogène si présente)

Traitement

La chirurgie n'a pas de rôle dans le traitement du lymphome primaire du SNC vu son caractère infiltrant. Le traitement repose donc sur la radiothérapie et sur la corticothérapie.

Encéphalite subaiguë à HIV

L'encéphalite liée au VIH comprend une gamme de troubles neurocognitifs de gravité variable. Elle peut être observée dans deux situations : lors de la séroconversion, ou en cas d'infection systémique avancée. La présentation clinique varie d'un trouble neurocognitif asymptomatique ou mineur à une

démence sévère. Le diagnostic de démence dû au SIDA ne peut être retenu qu'après avoir éliminé d'autres causes de démence. L'administration rapide et efficace d'un traitement antirétroviral est le moyen le plus efficace pour gérer l'encéphalite à VIH.

Aux États-Unis, où la thérapie antirétrovirale est largement accessible, les symptômes neurologiques chez les patients infectés par le VIH sont souvent dus à une encéphalite à VIH. D'autre part, dans les pays en développement où l'accès au traitement du VIH demande encore à être amélioré, la détérioration neurologique est souvent due aux infections opportunistes du Système nerveux central (SNC) telles que la toxoplasmose et la cryptococcose, pour n'en nommer que quelques-unes.

Il y a eu une diminution significative de la gravité de l'encéphalite à VIH au fil des ans, en raison de l'avènement et de l'utilisation généralisée de la thérapie antirétrovirale. Mais, même dans le cadre d'un traitement antirétroviral, il a été démontré que près de la moitié des patients infectés par le VIH souffraient d'un dysfonctionnement neurocognitif léger à modéré au cours de leur maladie. Cependant, la présence d'autres facteurs tels que la toxicomanie, le diabète, l'hypertension et l'âge nous empêche d'obtenir une estimation plus précise du degré de déficits cognitifs qui peuvent être attribués exclusivement à l'encéphalite à VIH.

Anamnèse et examen clinique

Anamnèse

Bien que l'encéphalite à VIH soit généralement considérée comme une manifestation tardive de la maladie, on sait également qu'elle survient aussi chez des patients dont le nombre de CD4 est supérieur à 350 cellules/microL.

La mise en évidence d'un déclin cognitif par rapport au niveau précédent indique la présence d'une encéphalite à VIH. Un retard psychomoteur, des troubles de concentration, un trouble de l'attention sont souvent des signes distinctifs de la maladie. Des troubles de mémoire et des difficultés d'exécution des gestes fins sont fréquents aussi. A un stade avancé de la maladie peuvent apparaître un apragmatisme et une incontinence urinaire et fécale.

Examen physique

L'examen clinique peut retrouver des tremblements, un trouble de la marche et de l'équilibre, des reflex vifs et une hypertonie. Le mini-mental test (MMS) est effectué pour évaluer objectivement la fonction cognitive des individus et comparer aux scores antérieurs pour surveiller l'évolution.

L'absence d'aphasie, d'apraxie et d'agnosie n'est pas en faveur d'une démence corticale telle que la maladie d'Alzheimer et oriente plutôt vers le diagnostic d'encéphalite à VIH.

Paraclinique

Ponction lombaire

Chez les patients atteints de VIH présentant des signes de démence, l'analyse du LCR permet d'exclure d'autres infections opportunistes.

Bilan biologique

Un bilan thyroïdien et hépatique, le dosage des folates et vitamine B12 et une sérologie syphilitique doivent être réalisés pour éliminer une pathologie qui pourrait engendrer un tableau neurologique similaire.

Radiologie

Une atrophie corticale marquée est souvent objectivée au scanner ou à l'IRM. Aux stades avancés de la maladie, sur les séquences pondérées en T2, de multiples foyers symétriques de lésions hyper-intenses et non rehaussées sont observés principalement avec une distribution sous-corticale.

Traitement

Les seuls traitements ayant fait leurs preuves sont les antirétroviraux, avec des améliorations significatives dans les résultats des tests cognitifs. Il a été démontré que le traitement diminue et inverse efficacement les dommages pathologiques causés par le VIH cliniquement et radiographiquement. Les anti-rétroviraux aident également à retarder ou à prévenir l'apparition de troubles neurocognitifs chez les patients infectés par le VIH.

CMV

L'encéphalite à cytomégalovirus (CMV) est l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez les personnes ayant une immunodépression sévère. Le diagnostic de l'infection du système nerveux (SN) par le CMV est complexe pendant la vie du patient. En effet, il n'y a aucun critère diagnostique spécifique pour l'encéphalite à CMV, il est difficile de la différencier de l'encéphalite liée au VIH, à laquelle elle est souvent associée. De plus, le diagnostic virologique est tout aussi difficile car la culture du LCR est peu sensible. Ainsi, le diagnostic pré mortem d'une atteinte neurologique due au CMV n'est posé que chez 20 à 40% des patients à un stade avancé de l'infection VIH, alors que les études post-mortem révèlent la présence de CMV dans le Système nerveux central chez plus de 90% des patients.

L'encéphalite à CMV peut se présenter sous une forme rapidement évolutive, avec troubles de conscience et décès en quelques jours ou semaines. Elle peut également prendre le masque d'une encéphalopathie plus lentement évolutive, proche de l'encéphalopathie liée au VIH.

Principaux syndromes lors du SIDA et leurs causes

Principales causes du syndrome tumoral

- Toxoplasmose
- Lymphome cérébral primitif
- Tuberculome
- Cryptococcose
- Autres causes d'abcès cérébral : Candida, listeria, aspergillus
- Leucoencéphalite multifocal progressive (LEMP)

Principales causes de syndrome méningé

- Méningite à cryptocoque
- Méningite tuberculeuse
- Méningite à mycobactéries atypiques
- Méningite lymphomateuse
- Méningite aseptique du au VIH

Principales causes de syndrome démentiel

- Leucoencéphalite multifocal progressive (LEMP)
- Encéphalite à VIH
- Encéphalite à CMV
- Neurosyphilis

14- La sclérose en plaque

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central. Cette démyélinisation entraîne une perte de fonction dans les parties affectées du cerveau ; En résulte une symptomatologie neurologique très polymorphe (perte de vision, faiblesse musculaire, trouble de la sensibilité ou de la coordination). La SEP prend plusieurs formes, les nouveaux symptômes se manifestant lors de poussées isolées (formes récurrentes), soit s'accumulant avec le temps (formes progressives). Dans les formes récurrentes, les symptômes peuvent disparaître complètement entre les poussées, bien que certains problèmes neurologiques permanents puissent subsister surtout à mesure que la maladie progresse.

Bien que la cause ne soit pas claire, on pense que le mécanisme sous-jacent est soit, la destruction de la myéline par le système immunitaire, soit la défaillance des cellules productrices de myéline. Il n'y a pas de marqueur diagnostique spécifique, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, paracliniques, évolutifs et sur l'absence d'autres pathologies (diagnostic d'élimination).

Aucun traitement curatif n'existe à ce jour. Les traitements actuels visent à améliorer la fonction après une poussée ou retarder de nouvelles poussées. Le sexe féminin, l'âge précoce de début de la maladie et la forme récurrente sont des facteurs de bon pronostic.

La sclérose en plaque est la maladie à médiation immunitaire la plus fréquente affectant le système nerveux central. En 2020, près de 2,8 millions de personnes sont atteintes de SEP dans le monde, avec des taux variant considérablement selon les régions et les différentes populations. La maladie débute généralement entre 20 et 50 ans et est deux fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. La SEP a été décrite pour la première fois en 1868 par le neurologue français Jean-Martin Charcot. Le nom de la sclérose en plaques se réfère à des cicatrices (plaques) retrouvées dans la substance blanche

Physiopathologie

La démyélinisation

La myéline est une membrane spécialisée des cellules gliales myélinisantes du système nerveux, qui s'enroule autour des axones et permet leur isolation. La gaine de myéline induit l'accélération de la vitesse de conduction des potentiels d'action, et l'apparition d'une conduction saltatoire. Dans la SEP, il existe une perte d'oligodendrocytes, les cellules responsables de la création et du maintien de la gaine de myéline au niveau du système nerveux central.

Il en résulte un amincissement ou une perte complète de myéline et, à mesure que la maladie progresse, la dégradation des axones. Un processus de réparation, appelé remyélinisation, a lieu dans les premières phases de la maladie, mais les oligodendrocytes sont incapables de reconstruire complètement la gaine de myéline. Des poussées répétées conduisent à des remyélinisations successivement moins efficaces, jusqu'à ce qu'une plaque cicatricielle se forme autour des axones endommagés. Ces cicatrices sont à

l'origine des symptômes, et lors d'une poussée, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre souvent plus de 10 nouvelles plaques. Un autre processus impliqué dans la création des lésions est une augmentation anormale du nombre d'astrocytes suite à la destruction des neurones voisins.

Inflammation

Lors de l'apparition d'une nouvelle lésion, certaines substances libérées entraînent une altération transitoire ou un blocage de la conduction nerveuse (cytokines, l'oxyde nitrique (NO) et, AC anti canaux ioniques...).

La dégradation de la barrière hémato-encéphalique (BHE) peut également induire des changements dans l'électrophysiologie des axones en raison de fuites de fluides et de substances qui modifient la composition des espaces extracellulaires.

La question de savoir si la réponse inflammatoire peut entraîner des symptômes neurologiques par elle-même ou nécessite la coexistence d'une démyélinisation est encore un sujet de débat.

Épidémiologie et étiologie

L'Epstein barr virus (EBV), le soleil (UVB), le tabagisme et la vitamine D, associés au patrimoine génétique d'un individu, jouent un rôle important dans la voie causale de la SEP. Les études sur la migration démontrent que la SEP est sujette aux facteurs environnementaux. Les migrants adultes des pays à faible risque, comme les Antilles, vers l'Europe ont de faibles chances de développer une SEP ; contrairement à leurs enfants qui auront un haut risque de la développer. Les études sur la migration indiquent que l'environnement

l'emporte sur la génétique et plaident fortement en faveur de prévention ciblant les facteurs de risque environnementaux connus.

L'infection symptomatique à EBV (mononucléose infectieuse) double les chances de contracter la SEP. Les mécanismes par lesquels l'EBV augmente le risque de SEP sont hétérogènes, le mimétisme moléculaire est une théorie populaire. Plus récemment, on pense que l'immortalisation et/ou la transformation des cellules B induites par l'EBV joue un rôle important dans le développement de la maladie.

La sclérose en plaques est de plus en plus, une maladie mondiale. La prévalence de la SEP augmente avec la latitude. Le gradient latitudinal de prévalence de la SEP est fortement corrélé à l'exposition aux UVB (ultra-violets) qui stimulent la production cutanée de vitamine D (vD). De faibles niveaux de vD, une diminution de la consommation de vD et une activité physique réduite associée à des polymorphismes génétiques, ont impliqué la vD dans la voie causale de la SEP.

La sclérose en plaques est plus fréquente chez les femmes, mais cela n'a pas toujours été le cas. Dans les séries du début des années 1900, le sex-ratio était presque égal. Depuis lors, le sex-ratio n'a cessé d'augmenter et il est maintenant proche de 3:1 (F:H) dans la plupart des pays développés. Le tabagisme, qui augmente le risque de SEP d'environ 50 %, peut expliquer jusqu'à 40 % de l'augmentation de l'incidence de la SEP chez les femmes. Avant la seconde guerre mondiale, peu de femmes fumaient, mais le nombre de femmes qui fumaient a rapidement augmenté après la guerre, reflétant l'incidence croissante de la SEP chez les femmes.

Il existe une influence génétique sur la sensibilité à la SEP ; environ un patient sur huit a des antécédents familiaux de SEP. La concordance chez les jumelles monozygotes approche les 30 % au Royaume-Uni et au Canada, mais est aussi faible qu'environ 8,5 % dans le sud de l'Europe.

Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié plus de 150 polymorphismes mononucléotidiques associés à la susceptibilité à la SEP. L'odds ratio associé à la majorité d'entre eux est faible, autour de 1,1 à 1,2. Bon nombre de ces polymorphismes nucléotidiques uniques se trouvent à proximité de gènes associés à la fonction immunitaire, généralement dans des régions régulatrices plutôt que codantes. Les variants fonctionnels identifiés comprennent ceux au sein de IL7R, IL2RA, TNFR1, BAFF et CYP2R1. Les études de randomisation mendélienne ont fourni des preuves du rôle de la vitamine D et de l'obésité en tant que facteurs de risque indépendants causant la maladie.

Clinique

La sclérose en plaques présente une prévalence particulièrement élevée chez les individus âgés de 20 à 40 ans, avec 70 % des cas diagnostiqués dans cette tranche d'âge, 10 % chez les adolescents, et 20 % après l'âge de 40 ans, dont 3 % après l'âge de 50 ans. La maladie est rare chez les enfants de moins de 10 ans et affecte davantage les femmes que les hommes.

Certains éléments caractéristiques doivent faire suspecter une sclérose en plaques : des événements neurologiques répétés, régressifs, touchant des fonctions variables (vision, motricité, sensibilité, etc.), des poussées disséminées dans le temps et dans l'espace.

Dans de rares cas, la SEP peut être précédée ou suivie de troubles psychotiques tels que la dysthymie, la dépression, le syndrome maniaque ou

une modification du comportement. Ces symptômes sont souvent associés à des lésions cérébrales touchant le système limbique, une structure sous corticale située autour du thalamus, mais peuvent également résulter d'un état d'anxiété sous-jacent lié à l'incertitude de la maladie.

Les deux événements de base

Les symptômes neurologiques de la sclérose en plaques apparaissent habituellement de façon subaiguë dans la majorité des cas (85%), se développant en quelques heures ou quelques jours pour ensuite régresser, caractérisant ainsi une poussée. Dans des cas plus rares, les symptômes peuvent être insidieux dès le début, s'aggravant progressivement sur plusieurs mois ou années (15 %).

La poussée

Une poussée en désigne l'apparition aiguë de nouveaux symptômes, la réapparition de symptômes anciens ou l'aggravation de symptômes préexistants sur une période de quelques heures à quelques jours. Cette manifestation est suivie d'une récupération plus ou moins complète, d'une durée minimale de 24 heures. La simple fatigue ou l'apparition de symptômes dans un contexte de fièvre ne sont pas considérées comme une poussée. Selon la définition, deux poussées doivent être espacées d'au moins 1 mois.

La progression

La progression est définie comme une détérioration continue des symptômes neurologiques qui dure au moins 6 mois. Cette détérioration est considérée comme irréversible et constitue l'une des principales causes de handicap chez les patients atteints de sclérose en plaques.

Les formes cliniques

La progression de la sclérose en plaques à l'échelle globale est caractérisée par une polymorphie, qui témoigne de l'alternance entre les poussées inflammatoires et la détérioration graduelle des fonctions neurologiques.

1. Forme rémittente-récurrente (SEP RR)

C'est la forme la plus courante qui représente 85% des diagnostics initiaux. La forme rémittente-récurrente est composée exclusivement de poussées qui peuvent laisser des séquelles, ces séquelles restant stables entre deux épisodes.

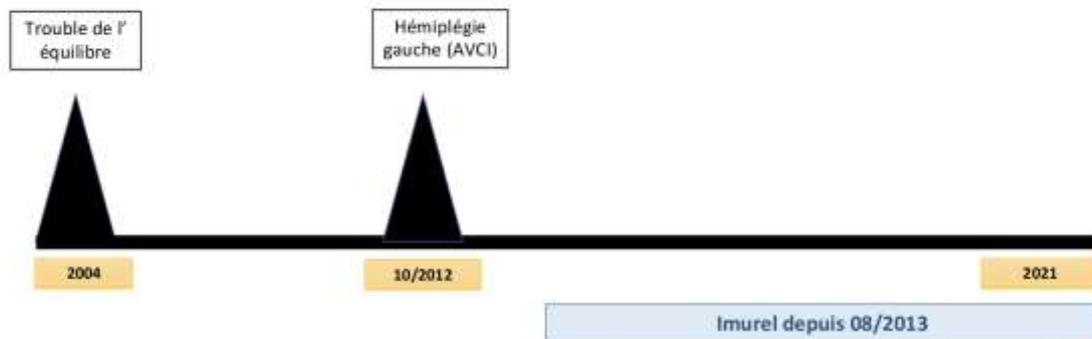


Figure 3 Exemple de l'évolution des symptômes chez un patient souffrant de SEP RR

2. Forme secondairement progressive

La forme secondairement progressive de la sclérose en plaques représente la phase tardive naturelle de l'évolution de la maladie, survenant après 15 à 20 ans de forme rémittente chez la plupart des patients. Cette phase se caractérise par une progression continue de la détérioration neurologique.

3. Forme primaire progressive

La forme primaire progressive ou progressive d'emblée, où la progression est présente dès le début, sans poussée, affecte 15 % des patients et débute en moyenne un peu plus tardivement, vers 40 ans.

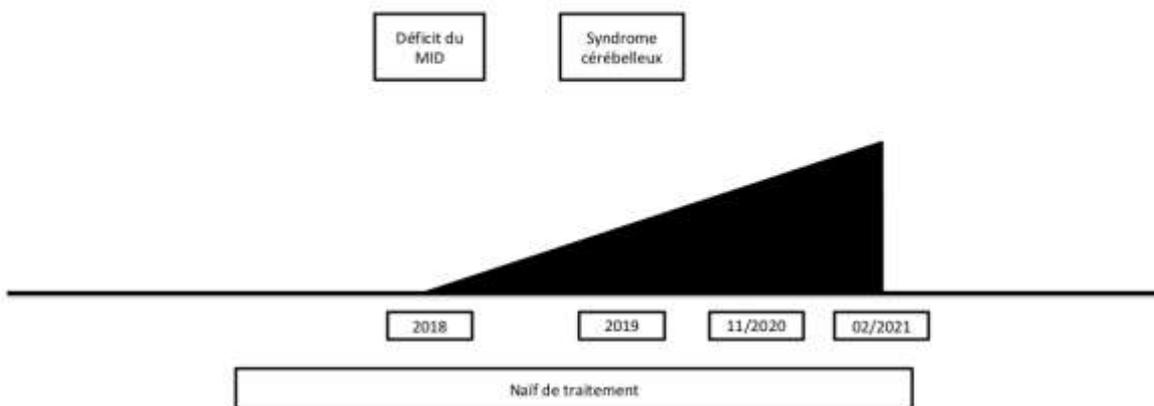


Figure 4 Exemple de l'évolution des symptômes chez un patient souffrant de SEP progressive primaire

Les symptômes

La **névrite optique rétrobulbaire** est un symptôme révélateur de la maladie, survenant dans près d'un tiers des cas et représentant le symptôme le plus évocateur. Elle se manifeste par une baisse rapide et profonde de l'acuité visuelle, des douleurs oculaires et orbitaires, exacerbées par les mouvements oculaires, un scotome central ou cæocentral et une

dyschromatopsie de l'axe rouge-vert. Au stade aigu, le fond d'œil est normal et ne révèle rien, mais après une quinzaine de jours, une atrophie de la papille apparaît, témoignant de l'atteinte du nerf optique et pouvant parfois persister comme une séquelle. Les potentiels évoqués visuels sont altérés, entraînant un ralentissement de l'onde P100. La récupération visuelle est souvent bonne et se produit en quelques semaines.

Le syndrome pyramidal révèle la SEP dans 20 % des cas, il est caractérisé par une fatigabilité importante à la marche, une spasticité, des réflexes vifs au niveau des membres inférieurs, la présence d'un signe de Babinski, ainsi qu'une abolition des réflexes cutanés abdominaux. Après la poussée, le signe de Babinski peut souvent persister comme une séquelle.

Les troubles de la sensibilité dans la sclérose en plaques sont généralement subjectifs et peuvent inclure des paresthésies, des fourmillements, ainsi qu'un signe de Lhermitte positif (sensation de décharge électrique le long du rachis lors de la flexion du cou). Un syndrome cordonal postérieur peut également être diagnostiqué, avec des troubles de la sensibilité profonde, tandis qu'une atteinte du faisceau spinothalamique peut entraîner une anesthésie thermoalgésique. En cas d'atteinte du nerf trijumeau dans sa portion bulbaire, des douleurs de la face ou une anesthésie sont possibles.

Un syndrome vestibulaire, caractérisé par un vertige rotatoire, un nystagmus et une ataxie, peut également se produire.

Un syndrome cérébelleux, avec une station debout instable, une marche ébrieuse, des mouvements dysmétriques, etc.

Une **asthénie**, symptôme fréquent de la sclérose en plaques et qui est considéré par près de 55 % des patients comme étant le symptôme le plus invalidant.

D'autres symptômes sont possibles (Diplopie, ophtalmoplégie internucléaire, troubles génitosphinctériens, paralysie, hyperacousie)

Diagnostic différentiel

PRÉSENTATION CLINIQUE	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	ASPECTS PERTINENTS ET INVESTIGATION À CONSIDERER
MONOSYMPTOMATIC		
-NÉVRITE OPTIQUE (NO)	Neuromyéélite optique (NMO)	Souvent associé avec une baisse sévère de l'acuité visuelle. Peut être bilatéral. AQ4 et MOG positifs. Possible lésion IRM au niveau de l'area postrema ou au diencéphale
	NO héréditaire de Leber (NOHL)	Tests génétiques
	NO toxique ou carencielle	Anamnèse, consommation d'alcool ou tabac. B12, Acide methylmalonic, homocystéinémie
	NO ischémique antérieur	Age avancé, anamnèse et examen, facteurs de risque

		vasculaires
-MYELITE TRANSVERESE (MT)/MYELOPATHIE	Neuromyéélite optique (NMO)	Myélite transverse intéressant plus de 3 segments, plutôt centrale avec œdème et prise de gadolinium. AQ4 et MOG positifs. Possible lésion IRM au niveau de l'area postrema ou au diencéphale. Antécédents de NO.
	MT associée à une maladie auto-immune	Signes systémiques de maladies auto-immune. AC Anti-nucléaires, VS
	Occlusion de l'artère spinale antérieur	Début soudain, brutal avec symptomatologie concordante. Patient âgé avec facteurs de risque cardio-vasculaires. IRM ou angiographie pour confirmer le Diagnostic
	Myélopathie radio-induite	Anamnèse, IRM montre des lésions vertébrales
	Carence B12/B9	Histoire clinique ou inhalation de protoxyde d'azote. Peut s'associer une neuropathie

		optique ou neuropathie périphérique.
	Carence en cuivre	Antécédent de gastrectomie ou prise excessive de zinc. Cuprémie basse.
-TRONC CÉRÉBRAL	Évènement ischémique (AVC ou AIT)	Antécédents, âge, histoire de la maladie.
	Migraine	Résolution plus rapide, s'accompagne de céphalées intenses
	Encéphalite du tronc cérébral (Bickerstaff)	Trouble de conscience. L'IRM et le LCR aident à faire la différence
POLYSIMPTOMATIQUE	Migraine	Résolution plus rapide, s'accompagne de céphalées intenses
	Évènement ischémique (AVC ou AIT)	Antécédents, âge, histoire de la maladie.
	CADASIL, Artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et	Antécédents familiaux de migraine, AVC et troubles cognitifs. IRM montre des lésions typiques. Recherche de mutation

	leucoencéphalopathie	de NOTCH3
	Sarcoïdose	Symptomatologie multi systémique. Scanner thoracique peut aider. BOC négatifs dans le LCR
	Maladie auto-immune	Signes systémiques de maladies auto-immune. AC Anti-nucléaires, VS, SCL-70
	Vascularite primitive du SNC	L'IRM montre des lésions ischémiques plutôt que des lésions inflammatoires
	Syndrome de Susac	Antécédents d'encéphalopathie, surdité ou déficience visuelle peuvent être présent, la plupart des patients ne présentent pas la triade complète, infarctus rétinien, Lésions du corp calleux à l'IRM. Angiographie à la fluorescéine obligatoire si diagnostic suspecté
	Neuro-Behçet	Thrombose veineuse cérébrale et

		méningite. HLA-B5
	Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)	Début poly symptomatique aiguë, post viral. Large lésion démyélinisante à l'IRM avec prise de gadolinium. Sans trous noirs à la séquence T1
INSTALLATION PROGRESSIVE	Compression médullaire	IRM
	Myélopathie métabolique progressive	Antécédents, cuivre, VB12, IRM
	Paraparésie spastique héréditaire	Antécédents familiaux, tests génétiques
	Leucodystrophie	Acides gras à très longue chaîne
	Causes infectieuse, HTLV et HIV	Antécédents personnels et familiaux, Sérologie HIV et HTLV1

Les signes systémiques sont un drapeau rouge, leur présence devrait inciter à exclure les maladies multi systémiques telles que le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Sjögren, la maladie de Behçet, la maladie de Susac et d'autres vascularites. La SEP peut coexister avec d'autres maladies auto-immunes, et donc la présence de celles-ci n'exclut pas nécessairement la SEP, et le tableau clinique global doit être soigneusement examiné.

Diagnostic positif

Le diagnostic de la sclérose en plaques ne peut être établi par une méthode diagnostic unique, mais plutôt par une combinaison de critères cliniques, qui évoluent en fonction de la connaissance actuelle de la maladie. Les critères diagnostiques actuels incluent la dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps et dans l'espace, une inflammation du liquide céphalorachidien, l'absence d'atteinte généralisée et l'absence de meilleure explication. La démarche diagnostique implique donc l'exclusion d'autres diagnostics différentiels potentiels avant de confirmer le diagnostic de sclérose en plaques.

La dissémination temporelle des lésions est caractérisée par des épisodes neurologiques successifs dans le temps, attestant ainsi la présence d'une SEP. Cette dissémination peut être cliniquement mise en évidence en respectant un intervalle minimal d'un mois entre deux poussées, mais peut être également détectée par IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions, soit par la présence simultanée de lésions prenant et d'autres ne prenant pas le contraste. Dans les formes progressives, la dissémination temporelle est considérée comme réalisée si l'évolution de la maladie s'aggrave depuis plus d'un an.

La dissémination spatiale des lésions est caractérisée par l'atteinte de plusieurs zones du SNC, ne pouvant pas être expliquée par une seule lésion. Cette dissémination peut être mise en évidence par les données cliniques, telles qu'une névrite optique et un syndrome pyramidal, ou par des examens paracliniques, en particulier l'IRM.

Critères diagnostiques (Critères de McDonald 2017)

Les critères de McDonald ont été développés et validés pour diagnostiquer une SEP ou une forte probabilité de SEP chez des patients ayant une présentation clinique typique de syndrome cliniquement isolé, mais pas pour différencier la SEP d'autres maladies.

L'intégration des données d'anamnèse, examen, imageries et examens complémentaires reste fondamental pour faire un diagnostic fiable de SEP ou un diagnostic différentiel.

Présentation clinique	Donnée supplémentaires nécessaire pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM
1 poussée clinique est prévue clinique objective de ≥ 2 lésions	DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU BOC spécifiques du LCR

IRM

L'IRM est considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de SEP. Les lésions apparaissent sous la forme d'hyperintensités sur les séquences pondérées en T2, ou sur les séquences T2/FLAIR (fluid attenuation inversion recovery).

Les lésions peuvent également apparaître en hypointensité («trous noirs») sur les séquences T1. Les lésions sont généralement ovoïdes, de plus de 3 mm de diamètre, et sont situées principalement dans la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Elles peuvent également être juxtacorticales (au contact du cortex, ne respectant pas les fibres en U), sous-tentorielles (dans le cervelet ou le tronc cérébral) ou médullaires. Les lésions récentes (en pratique moins de 1 mois) peuvent être visualisées par une hyperintensité T1 après injection de gadolinium. Si la symptomatologie initiale suggère une localisation médullaire ou si le nombre et la localisation des hyperintensités cérébrales ne sont pas suffisants pour établir le diagnostic, une IRM médullaire peut être réalisée.



Figure 5 lésions hyperintenses para ventriculaire et juxta corticales sur des séquences FLAIR (caractéristique de SEP)

La ponction lombaire

Une ponction lombaire est conseillée chez tous les patients présentant une éventuelle SEP. L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) est utile à la fois pour identifier les mimiques de la SEP et pour appuyer ou réfuter un diagnostic de SEP. La synthèse intrathécale des bandes oligoclonales d'immunoglobuline G peut maintenant être utilisée pour établir une dissémination dans le temps.

Bilan biologique

Un bilan biologique standard doit inclure une NFS, CRP, VS, les anticorps antinucléaires, la vitamine B12 et la fonction thyroïdienne. La sérologie de la syphilis et du VIH. Selon la présentation clinique, la sérologie des virus T lymphotropes humains 1 et 2 peut être indiquée.

Traitement

Traitement de Poussée

Les poussées de SEP ont tendance à évoluer spontanément vers une rémission, mais peuvent être traitées avec des corticostéroïdes pour accélérer leur guérison. La corticothérapie est généralement administrée par voie intraveineuse à haute dose (1 000 mg·j⁻¹), pendant 3 à 5 jours. Les effets secondaires des corticostéroïdes sont surveillés et prévenus, et des séances de kinésithérapie peuvent être proposées. Les échanges plasmatiques peuvent également être utiles en cas de récupération insuffisante après les perfusions de corticoïdes.

Les patients sont également encouragés à se reposer et à éviter les situations de chaleur qui peuvent aggraver la maladie.

L'hospitalisation en service de neurologie n'est pas toujours nécessaire, car les perfusions de corticoïdes peuvent être administrées à domicile avec l'aide des réseaux de santé spécialisés en SEP. Cependant, l'hospitalisation peut être conseillée pour réévaluer l'état neurologique et discuter le traitement de fond.

Traitement de fond

	Nom commercial	Mécanisme d'action	Efficacité	Voie d'administration	Effets secondaires	Monitoring
Thérapies injectables de première ligne						
IFN-beta 1a et 1b	Avonex, Rebif, Betastéron, Betaferon, Betaséron, Extavia	Immunomodulateur	Modérée	Variable	Réaction au site d'injection, syndrome grippal, lymphopénie, leucopénie	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, urée créatinine, ionogramme
Acétate de glatiramère	Copaxone	Immunomodulateur	Modérée	Seringue préremplie, 20mg SC par jour, ou 40mg 3 fois par semaine	Réaction au site d'injection, Lipoatrophie	Non requis
Thérapie immunomodulatrices orales						
Fumarate de diméthyle	Tecfidera	Pléiotropique, Activation du NRF2	Modérée/Élevée	240mg 2x/jour	Flushing, symptômes gastro-intestinaux, lymphopénie, protéinurie, perturbation du bilan hépatique	NFS, Fonction hépatique, urée, ionogramme, protéinurie
Teriflunomide	Aubagio	Immunomodulateur, anti prolifératif	Modérée	7 ou 14mg/jour, PO	Chutes de cheveux, symptômes gastro-intestinaux, lymphopénie, protéinurie, perturbation du bilan hépatique	Tension artérielle, NFS, Fonction hépatique, urée, ionogramme, protéinurie
Traitement immunosuppresseur par voie oral						
Fingolimod	Gilenya	Inhibiteur sélectif de la	Élevée	0.5mg/jour PO	Bradycardie (première dose),	Tension artérielle,

		sphingosine 1-phosphate			Hypertension, Bronchospasmes, lymphopénie, infections, carcinome basocellulaire, perturbation du bilan hépatique, œdème maculaire	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, EPP, sérologies (VZV, HIV, Hépatite B et C, Syphilis), ECG
Traitement immunosuppresseur par voie intraveineuse						
Natalizumab	Tysabri	Anti-VLA4	Très élevée	300mg IV/ 4 semaines	Réaction lors de la perfusion, leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	NFS, Bilan hépatique, Ionogramme, Sérologie JCV
Ocrelizumab	Ocrevus	Anti-CD20	Très élevée	Initialement 300mg IV, puis 300mg 2 semaines après, puis 300mg IV chaque 6 mois	Réaction lors de la perfusion, infections, hypogammaglobulinémie	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, EPP, sérologies (VZV, HIV, Hépatite B et C, Syphilis)
Traitement de reconstitution immunitaire						
Alemtuzumab	Lemtrada	Anti-CD52	Très élevée	12mg IV x 5 jours la première année, 12mg IV x 3 jours la 2eme année	Réaction lors de la perfusion, infections opportunistes, leucopénie, auto-immunité secondaire	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, EPP, sérologies (VZV, HIV, Hépatite B et C, Syphilis)

Cladribine	Mavenclad	Analogue de la purine, inhibiteur de deaminase adenosine	Élevée	Comprimé de 10mg : dose cumulative de 3.5mg/kg sur 2 ans. Comprimés administrés sur 4-5 jours sur le 1 ^{er} et 2eme mois de la première année puis le cycle est répété sur la 2eme année (8-10 jours de traitement par an)	Lymphopénie, infections (en particulier herpès)	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, EPP, sérologies (VZV, HIV, Hépatite B et C, Syphilis), TB elispot, Test de grossesse
Mitoxantrone	Novatrone	Inhibiteur de topoisomerase	Très élevée	12 mg/m ² IV chaque mois pour 2 ans ; Dose maximum de 140 mg/m ²	Leucopénie, Perte de cheveux, Vomissements, infections, cardiomyopathie, aménorrhée	NFS, Fonction hépatique et thyroïdienne, EPP, sérologies (VZV, HIV, Hépatite B et C, Syphilis), TB elispot
Greffe autologue de cellules souches hématopoïétique		Greffe autologue de cellules souches hématopoïétique en utilisant les techniques standards	Très élevée		Effets secondaires en relation avec la chimiothérapie d'induction	Dictés par les protocoles hématologiques

Traitement symptomatique

Les traitements symptomatiques visent à soulager les symptômes résultant de lésions du système nerveux central. Ces traitements ne sont pas spécifiques à la sclérose en plaques et peuvent inclure l'utilisation d'anticholinergiques pour le traitement du dysfonctionnement vésical, ainsi que des traitements pour la douleur neuropathique tels que les antidépresseurs tricycliques ou la gabapentine. Le traitement des troubles cognitifs dans la SEP est complexe et consiste à éviter les facteurs contributifs potentiels. Certaines thérapies symptomatiques ont été homologuées spécifiquement pour la SEP, telles que le sativex pour le traitement de la spasticité et la fampridine pour les difficultés à marcher. Le sommeil est un aspect important lié aux thérapies symptomatiques. Les troubles du sommeil sont plus fréquents chez les personnes atteintes de SEP, avec une prévalence croissante en fonction de la durée de la maladie, et sont souvent associés à l'anxiété, la dépression et la fatigue.

Perspectives avenir

À l'heure actuelle, les traitements de fond ne sont disponibles que pour les personnes atteintes de formes cliniquement récurrentes de la maladie et pour une minorité de celles atteintes de forme évolutive.

Le fait que les facteurs étiologiques impliqués dans le développement de la SEP aient le potentiel d'être modifiés avant le développement de la maladie ouvre la porte au potentiel d'essais préventifs. Cependant, ceux-ci auraient besoin d'être développés pour une population à haut risque et prendraient de nombreuses années à se mettre en place. En attendant, un traitement précoce des personnes à risque d'invalidité est nécessaire afin de minimiser la morbidité associée à la SEP.

15 – Maladie de parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative progressive et chronique du système nerveux central caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques dans le locus de niger “substance noire”. Cette perte de neurones dopaminergiques entraîne une diminution de la production de dopamine, un neurotransmetteur clé impliqué dans le contrôle des mouvements, ce qui se traduit par une altération des fonctions motrices.

Les symptômes de la MP peuvent varier d'un individu à l'autre, mais les principaux symptômes comprennent la bradykinésie (lenteur des mouvements), la rigidité musculaire et le tremblement au repos. D'autres symptômes non moteurs peuvent également être présents, tels que des troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété et les troubles cognitifs. Des éléments n'appartenant pas à la maladie de parkinson, appelés drapeaux rouges, doivent orienter vers d'autres pathologies cliniquement similaires mais nécessitant une prise en charge différente.

Le traitement de la MP vise principalement à atténuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie du patient. Les traitements visent principalement à augmenter la disponibilité de la dopamine dans le cerveau. En cas de difficultés de contrôle des symptômes par le traitement médicamenteux, la stimulation cérébrale profonde peut être proposée chez certains patients sélectionnés sur des critères précis.

Anatomopathologie

Le processus neurodégénératif de la MP peut être causé par divers facteurs, tels que des anomalies génétiques, des dysfonctionnements des systèmes immunitaires ou inflammatoires, ou encore des expositions à des toxines environnementales. Ces facteurs entraînent des dysfonctionnements mitochondriaux et une accumulation de protéines anormales, telles que la protéine alpha-synucléine, qui forme des agrégats intracellulaires appelés corps de Lewy.

Les corps de Lewy et d'autres lésions cérébrales associées à la MP sont principalement observés dans les régions corticales et sous-corticales, telles que le locus de niger, le locus coeruleus et le noyau dorsal du vague. Ces lésions peuvent également affecter d'autres systèmes neuronaux, tels que le système noradrénergique, le système sérotoninergique et le système cholinergique, contribuant ainsi aux symptômes non moteurs de la MP.

Épidémiologie

La maladie de parkinson est la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé, après les AVC. L'âge de survenue de la MP varie, mais la majorité des cas sont diagnostiqués chez des personnes de plus de 60 ans. Les hommes sont légèrement plus susceptibles d'être atteints que les femmes.

L'épidémiologie de la MP au Maroc reste peu documentée, mais les études épidémiologiques suggèrent que la prévalence dans les pays arabes est inférieure à celle des pays occidentaux. Cependant, les données précises sur la prévalence et l'incidence de la MP au Maroc sont rares et souvent basées sur des estimations, ce qui rend difficile une évaluation précise de l'impact de la maladie dans le pays.

Il est important de noter que l'incidence et la prévalence de la MP ont tendance à augmenter avec l'âge. Les facteurs de risque connus incluent des antécédents familiaux de la maladie, l'exposition à des toxines environnementales, l'exposition à des pesticides ou un antécédent de traumatisme crânien. A noter que l'activité physique régulière et la consommation de tabac sont des facteurs protecteurs contre la maladie.

Sémiologie

Les premiers signes de la maladie de Parkinson peuvent être non-moteurs et peuvent précéder les symptômes moteurs classiques de plusieurs années.

Parmi ces premiers signes, on peut retrouver :

- Des troubles du sommeil, tels que l'insomnie ou les rêves intenses ;
- Fatigabilité, crampes, douleurs mal systématisées ;
- Des troubles de l'humeur, tels que l'anxiété, la dépression, l'apathie ou l'irritabilité;
- Des troubles du système olfactif, tels que l'anosmie ou l'hyposmie ;
- Des troubles cognitifs légers, tels que la difficulté à planifier, à organiser ou à prendre des décisions.

Le diagnostic positif de la maladie de Parkinson nécessite une évaluation minutieuse de l'histoire de la maladie, ainsi qu'un examen physique détaillé. Il repose sur l'identification clinique des signes moteurs cardinaux, à savoir les **tremblements de repos**, l'**akinésie** et l'**hypertonie**. Aucun examen complémentaire n'est nécessaire pour poser le diagnostic. Une IRM et un bilan du cuivre sont toutefois souhaitables chez les sujets de moins de 40 ans pour éliminer une éventuelle maladie de Wilson.

A noter que le syndrome parkinsonien lors de la maladie de parkinson est asymétrique contrairement à d'autres causes de syndrome parkinsonien.

Akinésie/bradykinésie/hypokinésie

- L'akinésie est une difficulté à initier les mouvements volontaires.
- La bradykinésie est une lenteur de l'exécution du mouvement même.
- L'hypokinésie est une diminution de l'amplitude motrice.

Les patients atteints d'akinésie peuvent sembler figés, avec une réduction globale de l'activité motrice. Ce symptôme peut affecter toutes les activités de la vie quotidienne. Les signes communément associés à l'akinésie sont :

- L'hypomimie (diminution de l'expression faciale)
- La marche à petit pas avec demi-tour décomposé
- Micrographie (petite écriture)
- Dysarthrie monotone (voix monotone)
- Diminution du balancement des bras lors de la marche
- Ralentissement des geste alternatifs rapides (battre la mesure avec le pied, opposition pouce index)

L'hypertonie parkinsonienne

Dites aussi **rigidité plastique**, et mise en évidence lors de la mobilisation passive des membres, particulièrement visible au cours de l'extension passive du bras.

Cette résistance peut être décrite comme une sensation de roue dentée, lorsque le membre est mobilisé, le muscle se contracte brièvement avant de se relâcher et de permettre la poursuite du mouvement. La contraction musculaire se produit de manière intermittente et saccadée, comme si le muscle était coincé sur des crans. Cette rigidité est souvent plus marquée au niveau des

fléchisseurs.

La rigidité peut être aggravée ou démasquée par la manœuvre de froment (mouvements volontaires du membre controlatéral) ou par le calcul mental.

Tremblement parkinsonien

Le tremblement parkinsonien est un tremblement de repos qui se caractérise par des oscillations rythmiques et involontaires intéressant les membres, les lèvres ou le menton mais jamais la tête.

Le tremblement a une fréquence typique de 4 à 6 Hz et une amplitude relativement faible et intéresse surtout les extrémités. Peut être unilatéral ou asymétrique. Aggravé par les émotions, la fatigue ou le calcul mental, il disparaît lors du mouvement ou lors du sommeil.

Le tremblement peut être absent chez un tiers des patients, cela n'élimine pas le diagnostic de maladie de parkinson.

Signes non moteurs

Les troubles dysautonomiques apparaissent plus tardivement au cours la maladie de parkinson (contrairement à l'atrophie multi-systématisée). Ils comprennent :

- L'hypersialorrhée (très fréquente), survient initialement pendant la nuit puis devient permanente, elle est source de stigmatisation sociale car mal acceptée par l'entourage ;
- La gastroparésie se manifeste par une gêne épigastrique post prandiale, des nausées et des vomissements. Elle est présente dans 50% des cas et aggravée par la prise de L-dopa ;
- La constipation, présente dans 60% des cas ;

- Les troubles de déglutition, conséquence d'une akinésie bucco-lingual ;
- L'hypotension artérielle orthostatique ;
- Les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents et compte tenu de l'âge des patients, ils peuvent être d'origine neurologique et non neurologique ;
- Les troubles sexuels.

Les troubles sensitifs (douleurs) apparaissent tardivement, mais peuvent être inauguraux dans 20% des cas.

Les troubles du sommeil (insomnie, syndrome des jambes sans repos).

La fatigue est des fois, considérée comme l'un des symptômes les plus invalidants.

Les troubles cognitifs et comportementaux liés au syndrome dépressif, à l'évolution de la maladie ou aux effets secondaires du traitement.

Les drapeaux rouges

Leur présence doit faire douter du diagnostic. Ils peuvent inclure :

- Un début des symptômes avant l'âge de 40 ans
- Démence précoce (Oriente vers une démence à corps de Lewy ou PSP)
- Chutes précoces (PSP, parkinsonisme vasculaire)
- Une absence de réponse aux traitements dopaminergiques (PSP, PSA, dégénérescence corticobasale, parkinsonisme lésionnel)
- Dysautonomie sévère (MSA, Démence à corps de Lewy)
- Une évolution rapide des symptômes
- Présence d'un syndrome cérébelleux ou d'un syndrome pseudo-bulbaire (MSA)
- Syndrome parkinsonien symétrique (PSP, Parkinsonisme médicamenteux)

MSA : Atrophie multisystémique (*Multiple system atrophie* en anglais).

PSP : Paralyse supranucléaire progressive.

Traitements disponibles

A l'heure actuelle, on ne connaît aucun traitement curatif pour la maladie de parkinson, le traitement a pour objectif de réduire les symptômes et repose sur 3 catégories de traitements : La L-dopa, les agonistes dopaminergiques et les médicaments empêchant le *turn-over* de la dopamine.

La L-dopa

La L-dopa est toujours associée à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique : benzéraside ou carbidopa. La L-Dopa est un précurseur biochimique de la dopamine. Elle est métabolisée en dopamine dans les neurones dopaminergiques, ce qui améliore les symptômes moteurs. Cependant, l'utilisation à long terme de la L-Dopa peut entraîner des dyskinésies, des fluctuations motrices et une diminution de l'efficacité. C'est pourquoi, la L-Dopa est souvent administrée en combinaison avec d'autres molécules pour en optimiser l'efficacité.

La posologie de la L-dopa peut varier de 150 mg à plus de 1 gramme par jour. Cette dose prend compte la durée d'évolution de la maladie et les caractéristiques individuelles du patient.

Les agonistes dopaminergiques

Ils agissent en se liant aux récepteurs dopaminergiques, imitant ainsi l'effet de la dopamine dans le cerveau. Les agonistes dopaminergiques peuvent être catégorisés en :

- Dérivés de l'ergot de seigle (bromocriptine, lisuride)
- Les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot de seigle (pramipexole, ropinirole)

Ils partagent les mêmes effets secondaires que la L-dopa en plus des troubles du comportement avec parfois des conséquences graves (difficulté de contrôle des impulsions : jeux de hasard, hypersexualité, achat compulsifs ...).

Certaines mesures doivent être entreprises pour en limiter les effets secondaires :

- Ne pas prescrire au sujet de plus de 70 ans ou en cas de troubles cognitifs ;
- Titration très progressive ;
- Éviter d'associer deux agonistes dopaminergiques ;
- Essayer la posologie maximale de l'agoniste avant d'envisager sa substitution.

Les agonistes dopaminergiques, quand ils sont associés à un traitement à la L-dopa permettent de diminuer la posologie de ce dernier, tout en gardant un bon contrôle des symptômes grâce à une demi vie plus longue.

Les inhibiteurs enzymatiques (I-MAO de type B et I-COMT)

I-MAO de type B

Les Inhibiteurs de la monoamine oxydase (I-MAO) ont pour but de prolonger l'efficacité thérapeutique de la L-dopa en empêchant sa dégradation par des enzymes spécifiques. La monoamine oxydase (MAO) est la première cible pharmacologique identifiée, qui a conduit à la mise sur le marché de la sélégiline en Europe dans les années 1970.

I-COMT (entacapone)

La Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT) est une enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines, notamment de la lévodopa. Elle est présente dans différents organes dont le cerveau, et entraîne une diminution de la biodisponibilité de la lévodopa. L'utilisation d'un inhibiteur de la COMT permet d'augmenter la demi-vie et la biodisponibilité de la lévodopa en empêchant sa dégradation.

Les anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques peuvent entraîner une confusion et des hallucinations, en particulier chez les personnes âgées. Leur utilisation est limitée aux patients plus jeunes dont le tremblement n'est pas amélioré par un traitement dopaminergique approprié.

L'amantadine

L'amantadine a été découverte par hasard comme ayant une efficacité antiparkinsonienne après avoir été initialement utilisée comme antiviral. C'est un agoniste dopaminergique faible qui est administré à des posologies allant de 100 à 500 mg par jour. La dernière prise doit être effectuée avant 17 heures pour éviter une insomnie. Bien que son efficacité antiparkinsonienne soit moins importante que celle de la lévodopa, il est surtout utilisé pour les traitements des dyskinésies.

Équivalence des doses des différentes molécules

Les équivalences sont utiles pour faciliter le passage d'un agoniste à un autre

TRAITEMENT	DOSE (MG)
LEVODOPA	100
BROMOCRIPTINE	10
ROPINIROLE	6
PRAMIPEXOLE	0.7
PIRIBEDIL	50
ROTIGOTINE	4
APOMORPHINE	10
LEVODOPA + ENTACAPONE	75
AMANTADINE	100

Évolution

. La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative évolutive, où les lésions progressent et les symptômes s'aggravent.

D'abord on a une phase du bon contrôle de la symptomatologie sous traitement, également appelée « lune de miel ».

La phase qui suit est celle des complications motrices liées au traitement dopaminergique, qui apparaissent en moyenne 4 à 5 ans après le début de la maladie et sont caractérisées par des fluctuations d'efficacité du traitement et

des dyskinésies ; les facteurs de risque pour l'apparition précoce de ces complications sont l'âge jeune du début de la maladie, la durée d'évolution et la dose de L-dopa prise par le patient

La phase finale est celle du déclin moteur et cognitif. Cette phase est caractérisée par des signes moteurs axiaux tels que des troubles de la marche, des troubles de la posture et de l'équilibre, ainsi que des troubles cognitifs et comportementaux tels qu'un syndrome dysexécutif évoluant vers une démence. Les troubles dysautonomiques tels que la constipation, l'hypotension artérielle orthostatique et les troubles vésico-sphinctériens s'accroissent avec le temps.

Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement initial dépend principalement de deux facteurs : **le niveau de gêne fonctionnelle et l'âge du patient**. Les traitements médicamenteux à la phase précoce de la maladie sont avant tout symptomatiques et sont justifiés lorsque les symptômes ont un impact négatif sur les activités quotidiennes du patient. L'objectif principal du traitement est d'améliorer la qualité de vie des patients et de retarder l'apparition des complications motrices.

Bien qu'il ait été prouvé que l'utilisation d'un seul agoniste dopaminergique à la phase précoce de la maladie est bénéfique pour réduire le risque de dyskinésies après plusieurs années de traitement, il est important de noter que l'utilisation de cette classe de médicaments chez les personnes âgées est associée à un risque accru d'effets indésirables. Dans ce contexte, il est préférable d'opter pour une dopathérapie seule chez les plus de 70 ans.

Il est important d'éduquer le patient sur les effets secondaires des traitements prescrit, surtout à propos des troubles de contrôle de l'impulsivité liés aux agonistes dopaminergiques et dans une moindre mesure, à la dopathérapie. Il faut aussi l'informer à propos de l'amélioration à attendre du traitement, et le risque de non réponse au traitement dopaminergique conduisant à évoquer un syndrome parkinsonien d'une autre étiologie.

Il ne faut jamais interrompre brusquement le traitement dopaminergique sauf nécessité absolue, à cause du risque de rebond akinétique.

En cas d'absence de gêne fonctionnelle

Il n'y a pas lieu de proposer un traitement au patient.

En cas de gêne fonctionnelle minime

Un traitement peut être proposé en fonction de l'âge et de la symptomatologie dominante. Chez un sujet jeune avec forme tremblante dominante on pourra recourir par exemple aux anticholinergiques. L'amantadine ou la sélégiline seront préférées en cas de forme akinéto-hypertonique peu invalidante.

En cas de symptomatologie invalidante

Chez les patients de moins de 70 ans

Le traitement initial préconisé pour réduire le risque de dyskinésies à moyen terme est l'agoniste dopaminergique. Toutefois, les études disponibles n'ont pas permis de prouver la supériorité d'un agoniste par rapport à un autre. Le choix du traitement dépendra des habitudes de prescription et de la tolérance du patient, avec la possibilité de changer d'agoniste si nécessaire. Il est déconseillé d'associer deux molécules de cette classe, sauf en cas de chevauchement des traitements lors d'une substitution, avec une transition

progressive ou rapide en fonction des équivalences de doses.

La mise en route du traitement sera faite de manière progressive, et il est conseillé d'y associer de la dompéridone à la dose de 60mg par jour pendant toute la durée de la titration, pour éviter les effets secondaires digestifs.

Chez les patients de plus de 70 ans

Il est recommandé de débiter par une dopathérapie seule en raison des risques plus élevés d'effets secondaires avec les agonistes dopaminergiques. L'espérance de vie plus courte expose moins aux complications motrices tardives qui peuvent être favorisées par une dopathérapie précoce.

A la phase évoluée

Deux types de troubles moteurs surviennent à la phase évoluée de la maladie : les troubles moteurs axiaux dopa-résistants, d'apparition tardive au cours de l'évolution et les fluctuations induites par des traitements dopaminergiques.

Fluctuations motrices

Le traitement des fluctuations motrices peut comprendre plusieurs approches. En premier lieu, le fractionnement de la prise de L-dopa peut être envisagé, c'est-à-dire rapprocher les prises et augmenter le nombre de doses administrées. Une alternative consiste à ajouter un agoniste dopaminergique au traitement si celui-ci reposait initialement que sur la L-dopa seule, ou à renforcer les doses d'agoniste dopaminergique selon la tolérance du patient. Dans les cas de blocage sévère, l'injection d'apomorphine par stylo peut être envisagée. L'adjonction de l'entacapone ou de la sélégiline permet des fois de prolonger les phases "ON".

Dyskinésies

Il est possible de diminuer les doses de lévodopa avant les périodes de survenue des dyskinésies, ou de rapprocher les prises pour éviter les phénomènes de fin de dose. On peut également ajouter un traitement par amantadine lors de la prise de lévodopa précédant l'apparition des dyskinésies, ce qui peut avoir un effet anti dyskinétique sans majorer les blocages, avec un effet durable dans le temps.

Fluctuations et/ou dyskinésies sévères non contrôlées par les traitements

Chez les patients de moins de 70 ans avec une forme évoluée de la maladie, difficile à équilibrer avec le traitement médicamenteux, on peut avoir recours à la stimulation à haute fréquence du noyau sous thalamique.

On peut aussi avoir recours à la pompe d'apomorphine (agoniste dopaminergique appliqué en continu en sous-cutané) et l'administration intraduodénale continue de la L-dopa via une gastrostomie.

Traitement des signes non moteurs

Pour les hallucinations et le délire, on peut envisager une réduction progressive des traitements antiparkinsoniens autres que la L-dopa. Si les symptômes persistent, on peut envisager un traitement avec de la clozapine ou de la quéliapine.

En cas de démence, les anticholinestérasiques peuvent être utilisés (mais non remboursés). Pour la dépression, des antidépresseurs peuvent être prescrits.

Pour les troubles de la dysautonomie, des mesures d'hygiène, telles que le port de bas de contention, peuvent être envisagées pour traiter l'hypotension

orthostatique. Si cela s'avère insuffisant, le midodrine ou la fludrocortisone peuvent être prescrits. Pour les impériosités mictionnelles, des anticholinergiques tels que le chlorure de trospium ou l'oxybutinine peuvent être utilisés.

16 – Thromboses veineuses cérébrales

Le drainage veineux du cerveau est assuré par trois systèmes complémentaires et successifs, les veines superficielles corticales et les veines profondes, ces veines s'abouchent dans les sinus veineux durs, eux-mêmes collectés par les veines jugulaires.

La thrombose veineuse cérébrale correspond à une obstruction par un thrombus d'un ou plusieurs sinus cérébraux, plus rarement d'une veine corticale ou une veine profonde.

C'est une affection rare (incidence estimée à 5 sur 1 million avec 62 cas âgés de plus de 18 ans recensés au CHU de Fès entre 2009 et 2016) de bon pronostic dans la plupart des cas, qui concerne le plus souvent la femme jeune, en rapport avec la période de la grossesse et du post partum ainsi que de la prise de contraceptifs oraux. (Le sex-ratio s'égalise chez les plus âgés et les enfants)

Cette thrombose gêne le retour veineux et est responsable d'un œdème cérébral, lui-même responsable d'une augmentation de la pression intracrânienne pouvant entraîner des complications ischémiques ou hémorragiques.

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des céphalées le plus souvent d'installation progressive, et moins fréquemment des crises épileptiques ou des déficit focaux (déficit neurologiques).

Clinique

Les manifestations cliniques de la thrombose veineuse cérébrale sont très variées et apparaissent en général de façon rapidement progressive.

Les céphalées sont le premier signe à rechercher, ce sont des céphalées en général progressive (leur intensité augmente progressivement avec le temps).

Un tableau d'hypertension intracrânienne est fréquent, associant des céphalées, un œdème papillaire bilatéral et plus rarement une paralysie du VI, des acouphènes et une amaurose.

Des crises épileptiques ou un trouble de la conscience peuvent survenir dans 30% des cas.

Un déficit neurologique focal est possible dans 30% des cas, traduisant un œdème, ischémie ou hémorragie cérébrale.

Diagnostic radiologique

Le diagnostic repose sur l'imagerie, l'IRM cérébrale avec Angio-IRM est l'examen de référence, le scanner injecté reste un moyen rapide et moins onéreux de diagnostiquer une grande partie des TVC surtout dans notre contexte marocain.

Scanner cérébral

Le scanner cérébral est l'examen le plus souvent demandé en première intention en cas de suspicion de TVC.

Le **signe de la corde** ou celui du **triangle dense** est une hyperdensité spontanée qui apparaît à l'endroit de la veine thrombosée (concerne les thrombus frais qui ont moins de deux semaines).

Le **signe du delta** ou du triangle qui témoigne de la thrombose du Sinus sagittal supérieur, il se manifeste par un triangle vide entouré par une hypodensité spontanée, c'est le signe le plus fréquent, présent dans 30 à 46% des cas à partir du cinquième jour.

D'autres signes indirects existent mais sont non spécifiques, ils sont les conséquences de la thrombose sur le parenchyme cérébral sous forme soit d'une hypodensité correspondant à de l'œdème ou à un infarctus veineux, soit d'une hyperdensité reflet d'une hémorragie.

Le scanner reste cependant normal dans 20% des cas, ce qui n'élimine absolument pas le diagnostic. (D'où l'intérêt de l'IRM)

Le signe du delta



L'IRM cérébrale

L'IRM est l'examen de référence pour diagnostiquer une TVC. Elle permet la visualisation du thrombus et le suivi de son évolution.

Il est possible de suivre l'évolution du thrombus car son signal est variable selon son âge et la séquence IRM pratiquée.

Les séquences étudiées sont les séquences T1, T2, T2*, Diffusion et la séquence T1 injectée. Le tableau suivant résume l'évolution des aspects IRM du thrombus sur ces différentes séquences :

	T1	T2	T2*
0 – 5 jours	Iso	Hypo	Hypo
5 – 15 jours	Hyper	Hyper	Hypo
15 jours et plus	Iso	Hyper	Hypo

Bien que les modifications de signal du sinus thrombosé soient les anomalies les plus spécifiques de TVC, elles peuvent manquer, surtout dans les tous premiers jours d'une thrombose aiguë ou être d'interprétation difficile. Il est alors essentiel de pratiquer une angio-IRM pour faire le diagnostic et le bilan des thromboses veineuses, elle montre l'absence d'opacification des structures veineuses et permet une évaluation précise de l'extension des lésions et de la recanalisation, les limites de cette technique sont l'étude des veines corticales et les thromboses segmentaires, Dans ce dernier cas on pourrait avoir recours à l'angiographie conventionnelle mais cela reste exceptionnel.

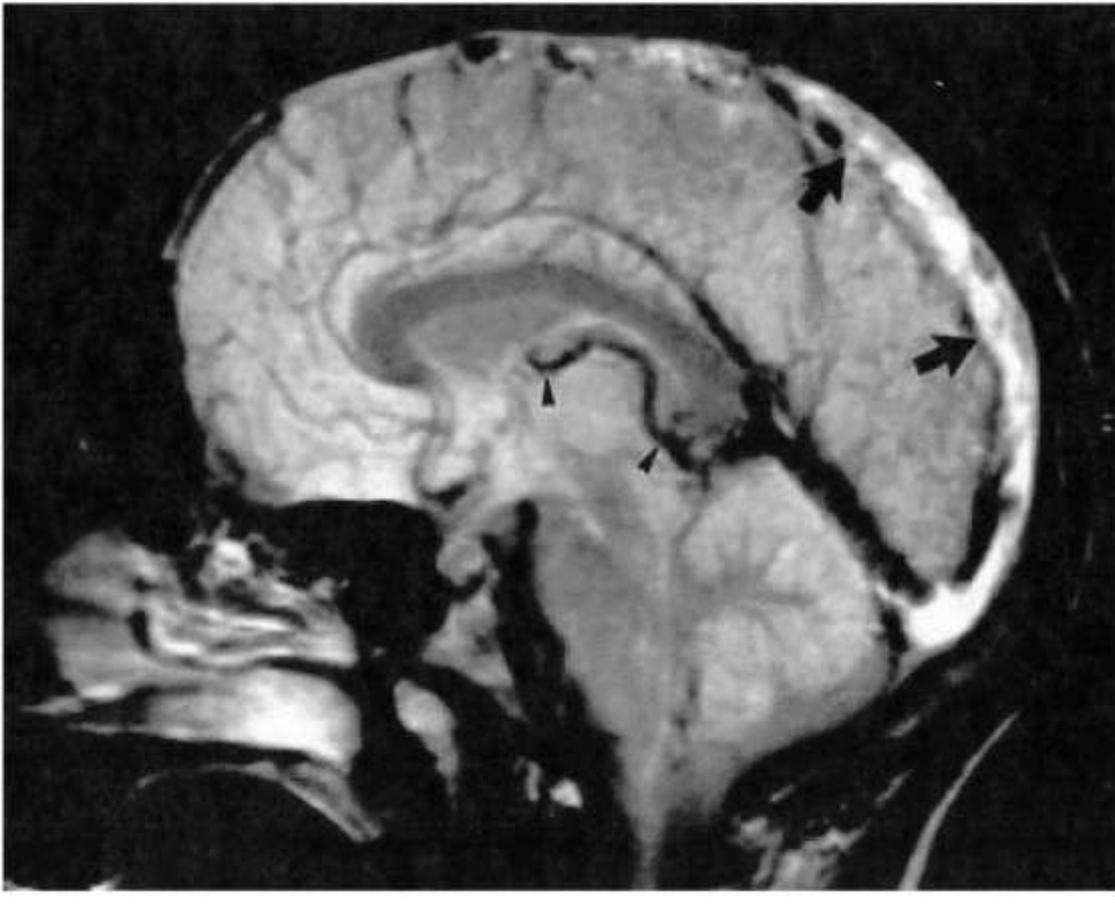


Figure 6 IRM coupe sagittale, séquence T2. Thrombose du sinus longitudinal supérieur.

Noter la dilatation de la veine cérébrale interne.

Enfin l'IRM en plus d'être l'examen de choix pour diagnostiquer une TVC elle permet aussi de dépister une cause locale (Tumeur cérébrale ou infection).

Autres examens :

La ponction lombaire permet de mettre en évidence une Hypertension intracrânienne (pression d'ouverture du LCR supérieur à 20 cm d'H₂O).

La cellularité et la biochimie du LCR peuvent être normales ou augmentés orientant ainsi vers une étiologie potentielle.

Le dosage des **D-dimères** est souvent évoqué mais ce dernier ne permet pas d'éliminer une thrombose veineuse cérébrale quand il est normal.

Étiologies

De multiples étiologies et facteurs favorisants ont été impliquées dans la TVC. Ce sont schématiquement toutes les causes de thrombose veineuse périphérique auxquelles viennent s'ajouter les causes locales (traumatisme crânien, infection de voisinage, tumeur cérébrale...). Certaines causes sont en elles-mêmes une urgence thérapeutique, comme les infections par exemple (mastoiïdite, méningite...) et nécessitent tout autant que la TVC un diagnostic et un traitement adaptés rapides. Il est fréquent que plusieurs causes ou facteurs favorisants soient associés ce qui implique la nécessité d'un bilan étiologique complet systématique même en cas d'étiologie apparemment évidente.

Générales

Non infectieuses

- Gynéco-obstétricales : Grossesse et post-partum, contraception orale ;
- Maladies auto-immunes et inflammatoire : Maladie de Behçet, RCH ;
- Cancers viscéraux ;
- Hémopathies : Leucémie, maladie de Hodgkin ;

- Thrombophilies et troubles de l'hémostase : Déficit en antithrombine, en protéine C, en protéine S, syndrome des antiphospholipides, mutation du facteur V Leiden ;

- Médicaments : corticoïdes, androgènes, chimiothérapie, rétinoïdes ;

- Chirurgicales : Toute intervention ;

- Déficit en vitamine B12.

Infectieuses

- Bactériennes : Septicémie, endocardite, tuberculose ;

- Virales : Encéphalite, rougeole, hépatite, CMV, HIV ;

- Parasitaires : Paludisme, ankylostomiase, trichinose ;

- Mycosiques : Aspergillose.

Locales

- Traumatisme crânien direct

- Processus infectieux intracrâniens ;

- Infections de voisinage : otite, mastoïdite ;

- Tumeurs : cholestéatome ;

- Gestes interventionnels : Cathétérisme veineux, ligature veine jugulaire ou veine cave.

Idiopathiques

20 à 35 % des cas, quand aucune étiologie n'est retrouvée.

Traitement

Bien que l'évolution des TVC soit beaucoup moins sévère que ne le laissent supposer les anciennes séries, elle n'en demeure pas moins d'une grande variabilité. Certains cas peuvent évoluer en quelques jours soit vers une issue fatale, soit vers une guérison totale, soit vers la persistance de séquelles.

On distingue 3 modalités de traitement : (étiologique, symptomatique, anticoagulant)

Le traitement symptomatique

Le traitement antiépileptique est réservé aux formes avec crises d'épilepsie. Il n'y a pas de préférence pour une molécule particulière. Le traitement est habituellement poursuivi pendant 1 an, puis diminué progressivement en l'absence de nouvelles crises et si l'électroencéphalogramme est normal.

Le traitement de l'hypertension intracrânienne est le plus souvent médical. L'acétazolamide (Diamox® 250 mg 2 fois par 24 heures) ou la restriction hydrique sont actuellement préférés. Dans les formes avec HTIC isolée, une ponction lombaire avant la mise sous héparine, associée à la prescription d'acétazolamide entraîne habituellement une amélioration rapide des céphalées et un contrôle suffisant de la fonction visuelle.

Le traitement antalgique est enfin le plus souvent indispensable à la phase aiguë en raison de céphalées parfois intenses. Elles sont habituellement rapidement améliorées par le traitement anticoagulant et le recours aux

antalgiques majeurs n'est en général pas nécessaire.

Le traitement anticoagulant

Il repose sur l'héparine à dose curative. L'héparine est prescrite en pratique dès que le diagnostic est confirmé. Il n'y a pas de consensus sur les modalités, le type (héparine non fractionnée ou héparine de bas poids moléculaire) ou la durée de ce traitement. Après quelques jours en l'absence de d'aggravation clinique, le relais est généralement pris par les anticoagulants administrés par voie orale, les anticoagulants les plus prescrit au maroc sont le sintrom (médicament pas cher mais qui nécessite une surveillance de l'INR qui doit rester dans une fourchette entre 2 et 3) ou les AOD comme le Rivaroxaban (Rexaban*) à la dose de 20mg/j ou 15mg/j en cas d'insuffisance rénale ou le dabigatran (pradaxa*) dont la durée d'administration est en fonction de la cause sous-jacente (entre 3 et 12 mois). Une anticoagulation orale plus prolongée est réservée aux patients qui ont présenté 2 épisodes de TVC ou chez les patients atteints de troubles thrombotiques héréditaires ou acquis.

La thrombolyse, associée ou non aux manœuvres mécaniques de désobstruction reste pour l'instant un traitement d'exception, réservé aux formes qui s'aggravent malgré un traitement médical bien conduit.

Le traitement étiologique

Le traitement étiologique est particulièrement important dans les formes d'origine infectieuse. De même un traitement spécifique peut être nécessaire au cours de certaines maladies générales (cancers, hémopathies, maladies systémiques...).

Pronostic

Le pronostic dépend du terrain et de l'étiologie, mais reste très favorable sous traitement, avec 80% de récupération complète et moins de 5% de mortalité.

17– RESUME

La pathologie neurologique a souvent été considérée à tort comme difficile et complexe, ce qui en a fait un sujet redouté des étudiants en médecine. Cependant, il n'y a pas de domaine plus structuré et transparent que la neurologie, qui repose sur une solide pratique clinique et une logique rigoureuse permettant des raisonnements fiables. De plus, les avancées en neuroanatomie, neurophysiologie et examens complémentaires offrent une meilleure compréhension de cette discipline et facilitent le diagnostic et le traitement des patients atteints de maladies neurologiques.

L'ambition de ce travail est de présenter la neurologie de manière simple et compréhensible pour les étudiants et les médecins praticiens en prenant en compte notre contexte marocains. Chaque grand chapitre est introduit par une explication de la physiopathologie, ce qui permet de comprendre les principaux messages cliniques nécessaires et suffisants pour chaque session. Le livre est très didactique, avec des tableaux, des schémas et des points clés facilement mémorisables. Les informations présentées dans le livre sont solidement référencées, notamment par les recommandations officielles et les conférences de consensus les plus récentes.

Ce travail traitera des principaux chapitres de la neurologie :

- Myasthénie – SLA
- Neuropathie périphérique
- AVC à la phase aiguë, TVC
- SEP NMO Behçet

- Infection du système nerveux central : Tuberculose, VIH, herpès
- Epilepsies
- Parkinson et mouvements anormaux
- Myélopathies
- Maladie d'Alzheimer

Objectif du travail :

- L'élaboration d'une référence simplifiée dans le domaine de la neurologie pour étudiants, médecins généraliste et spécialisé et résidents en formation. En prenant en considération notre contexte marocains.