



EL HAKIM®

Revue Médicale Algérienne

ISSN 2478-0227 Dépôt légal : 442-2016

N° 29 - Avril 2020

Neurologie

Maladies Dégénératives du Système Nerveux

Coordinateur du numéro

Pr N. TOUBAL

Dossier

Démences du sujet jeune

Facteurs de risque et Alzheimer

Téléconsultation et troubles cognitifs

Sclérose latérale amyotrophique

Maladie de Parkinson et Helicobacter pylori

Stimulation cérébrale profonde et Parkinson

Étiologies des hémorragies intracérébrales

Leucodystrophies métaboliques pédiatriques

Clinique et génétique du syndrome de Rett

Hypovitaminose B12 et encéphalite d'Hashimoto

Dysfonctions sexuelles et sclérose en plaques

Complications neurologiques de la tuberculose

Atrophie multisystématisée

Maladies de Charcot Marie Tooth

Maladie de Pompe

Dystonies cervicales

www.el-hakim.net

Sommaire



ISSN 2478-0227
Dépôt légal : 442-2016

3. Éditorial du Pr N.TOUBAL

Dossier

- 5 S. BELARBI : Les démences du sujet jeune. Expérience de la consultation mémoire du CHU Mustapha Bacha, Alger.
10. A. CHENTOUF : Facteurs de risque d'épilepsie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Étude rétrospective au CHU d'Oran
16. A. NEZZAL : La téléconsultation et l'évaluation des troubles cognitifs. Expérience du service de neurologie Annaba avec le réseau Alois mémoire Paris
21. M. BOUREZG : La sclérose latérale amyotrophique. État des lieux dans la région Constantinoise et perspectives.
25. M. BENSAAADI : Maladie de Parkinson et Helicobacter pylori : à propos de 20 cas
28. H. LEKLOU : La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson. Quelle place et quelle technique ?
34. W. AMER ELKHEDOUH : Atrophie multisystématisée : Principales formes cliniques. À propos de 3 cas
41. M. TAZIR : Maladies de Charcot Marie Tooth : Les formes prévalentes au Maghreb
48. S. MAKRI-MOKRANE, : Les leucodystrophies métaboliques pédiatriques ; notre expérience
52. A. SAADI : Étude clinique et génétique du syndrome de Rett : À propos d'une série de 16 cas
60. Y. SIFI : Spectre clinique de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe
65. Z. BARKA BEDRANE, : Les dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de sclérose en plaques : Étude d'une série de patients à Tlemcen.
70. M. LAKEHAL : L'Hypovitaminose B12 associée à une encéphalite d'Hashimoto, à propos de deux cas
76. S. BOUROKBA : Complications neurologiques de la tuberculose. Expérience du service de neurologie CHU Annaba
79. M.C. CHEKKOUR : Les étiologies des hémorragies intracérébrales au CHU de Sétif. À propos d'une série de 157 cas.
85. F. SERRADJ : Les dystonies cervicales : expérience du service de neurologie du CHU A. Benbadis de Constantine

Rubriques

89. Hommage au Professeur Jean Marie Warter
90. Communication pharmaceutique :
N. AMMENOUCHE : Utilisation de la toxine botulinique de type A dans le traitement de la spasticité

Éditeur : SmartBiz Solutions
Villa N°223 - Hai El Bina
Bois des Cars 3 | Dely Brahim | Alger
t : +213 23 306 961
f : +213 23 318 928
E-mail : redaction@el-hakim.net
Site web : www.el-hakim.net
Directeur de la publication
M. Atif Rafik BOUHASS
Rédaction
Dr Smail LADJADJ
redaction@el-hakim.net

Comité scientifique
Pr R.A. BOUHASS : *Pédiatrie*
Pr M. BROURI : *Médecine Interne*
Pr R. DENINE : *Pharmacie*
Pr M. DERGUINI : *Gynécologie*
Pr M. SEMROUNI : *Endocrinologie*
Pr N. ZIDOUNI : *Pneumologie*
Comité de rédaction
Mlle Sihem BERRAIRIA,
M. Atif Rafik BOUHASS,
Mlle Sihame CHABANE,
Dr Smail LADJADJ

Directrice production graphique
Mlle Amel KERKACHE
Infographe
Mlle Nesrine AIMEUR
Service technico-commercial
M. Amine SEKHRAOUI
Logisticien
M. Anis YASSAA
Web master
Smartbiz ®

Imprimerie
Eddiwan
Régie publicitaire
pub@el-hakim.net
Abonnements
register@el-hakim.net

Mentions légales : Revue Médicale El Hakim®, ISSN N° 2478-0227 - Dépôt légal : 442-2016. Format électronique : www.el-hakim.net ISSN électronique N° 2507-7198 - Dépôt légal : 442-2016. Éditeur : SARI SmartBiz : Villa N° 223, Hai El Bina, Bois des Cars 3 | Dely Brahim | Alger, Tél. : +213 23 306 961 | fax : +213 23 318 928. Directeur de la publication : Atif Rafik BOUHASS. Hébergement du site : OVH 2 rue Kellermann - 59100 Roubaix - France. Abonnements : par téléphone : +213 23 306 961, par e-mail : register@el-hakim.net, sur le site internet de la revue El Hakim® : www.el-hakim.net. Conditions générales : L'accès aux informations contenues dans la revue et toute inscription implique l'acceptation inconditionnelle des conditions générales décrites ci-après. L'éditeur se réserve le droit, à sa seule discrétion et sans information préalable, de modifier, supprimer ou ajouter des clauses aux conditions générales, et ce à tout moment. Il est donc conseillé aux utilisateurs de se référer régulièrement à la dernière version des dites conditions générales d'utilisation. L'éditeur se réserve la faculté de modifier les caractéristiques ou le contenu de la revue. Il peut également restreindre l'accès au site et/ou à certaines rubriques et ce, sans avertissement préalable. L'éditeur peut, à sa seule discrétion suspendre, interrompre ou arrêter l'accès à tout ou partie du site pour quelque raison que ce soit incluant notamment le non-respect des conditions générales d'utilisation du site. Il ne garantit pas que le site soit sans erreur ni que toutes les imperfections feront l'objet de corrections. L'éditeur se réserve le droit d'envoyer aux utilisateurs du site, des emails afin de les tenir informés des changements, modifications ou ajouts intervenus sur le site. Pour signaler un contenu indésirable, inopportun ou contraire à la loi, merci de nous contacter à l'adresse : redaction@el-hakim.net. Responsabilité : la rédaction se réserve le droit de refuser toute insertion, sans avoir à justifier sa décision. Le contenu des articles publiés n'engage que leurs auteurs, et demeure de leur responsabilité. La responsabilité de l'éditeur ne saurait être engagée pour tout préjudice et/ou dommage aux personnes et aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées contenus dans la présente publication. L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourraient résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie. Bien que toutes les publicités insérées dans cette revue soient supposées être en conformité avec les standards éthiques et médicaux, et la réglementation en vigueur, l'insertion de publicité dans la revue El Hakim ne constitue en aucune manière une garantie ou reconnaissance de qualité ou de la valeur d'un produit ou des déclarations faites par le producteur de celui-ci à propos de ce produit. Reproduction : Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays. Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.



La Revue Médicale El Hakim s'enrichit d'un nouveau numéro dédié à la neurologie, particulièrement axé sur les pathologies dégénératives du système nerveux central et périphérique mais s'étendant également à d'autres affections : vasculaires, inflammatoires et infectieuses.

Ce numéro est rédigé essentiellement par de jeunes neurologues. Presque tous les centres hospitalo-universitaires y participent, apportant ainsi leur expérience réelle, originale et vécue sur le terrain, illustrant une neurologie typiquement algérienne. Bien évidemment, les maladies neurologiques sont universelles et les démarches diagnostiques obéissent à des standards, mais il n'en demeure pas moins que nous avons certaines spécificités dues à notre ethnie, à notre génome et à notre environnement.

Les affections dégénératives sont de plus en plus observées dans notre population. Les démences du sujet jeune, leurs comorbidités telle que l'épilepsie sont évoquées. Le bilan neuropsychologique en visioconférence entre Annaba et Paris est une expérience nouvelle qui témoigne d'une coopération algéro-française concluante dans ce domaine.

Une étude de la sclérose latérale amyotrophique, va certainement contribuer à l'enrichissement des données épidémiologiques de cette redoutable affection dégénérative dans notre pays.

Les formes prévalentes au Maghreb de la Maladie de Charcot-Marie-Tooth sont intéressantes à individualiser dans un pays où la consanguinité persiste.

Le voile est levé sur les dysfonctions sexuelles si peu évoquées mais qui constituent un handicap certain dans la population atteinte de sclérose en plaques.

Les complications neurologiques de la tuberculose sont malheureusement encore observées dans notre pays d'où l'intérêt de poser précocement le diagnostic afin de traiter et éviter des séquelles irréversibles.

L'utilisation thérapeutique de la toxine botulique est un progrès considérable dans la prise en charge des dystonies focales. Une étude algérienne sur la dystonie cervicale si douloureuse et si inesthétique est rapportée.

Les affections vasculaires qui sont un véritable problème de santé publique représentent à elles seules un pan important de la neurologie ; et pour mieux prendre en charge cette lourde pathologie quoi de plus intéressant que de faire le point sur les différentes étiologies des hémorragies intracérébrales ?



*Un défaut dans la composition du microbiote, a été mise en évidence chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et *Helicobacter pylori* semblerait être impliqué dans cette affection dégénérative du SNC.*

Enfin, l'apport du neurologue dans la chirurgie du Parkinson est évoqué. L'intérêt du dosage de la vitamine B12 devant tout tableau neurologique est certain. L'hypovitaminose B12 et l'encéphalite d'Hashimoto semblent s'associer de façon non fortuite comme en témoignent les cas cliniques exposés.

Des maladies rares telles que les leucodystrophies métaboliques, la maladie de Pompe, les atrophies multi-systématisées (qui peuvent être confondues avec une maladie de Parkinson), le syndrome de Rett ; sont certainement sous diagnostiquées et méritent de ce fait d'être mises en exergue.

Ce deuxième numéro dédié à la neurologie de la Revue Médicale El Hakim, est un aperçu des différentes activités des neurologues à travers le territoire national.

Les neurosciences connaissent dans le monde un essor notable qui sera certainement suivi par nos jeunes neurologues.

Professeur Nadia TOUBAL
Chef de Service de Neurologie
CHU de Annaba - Hôpital Ibn Sina

Les démences du sujet jeune

Expérience de la consultation mémoire du CHU Mustapha Bacha, Alger.

S. BELARBI, L. ALI PACHA,
Service de Neurologie,
CHU Mustapha Bacha, Alger.

Résumé

Introduction : La démence du sujet jeune est définie par une démence débutant avant l'âge de 65 ans. Elle est reconnue comme une cause importante d'handicap médical, social et professionnel. **Objectifs :** Cette étude vise à déterminer la fréquence et les causes de démence du sujet jeune chez des patients suivis en consultation « mémoire », durant les 10 dernières années. **Méthodes :** Nous rapportons une étude observationnelle, de 99 patients déments (53 femmes et 46 hommes), suivis à la consultation mémoire de l'hôpital Mustapha Bacha, Alger ; entre 2009 et 2019. Le diagnostic de démence était basé sur les critères du DSM IV. Tous les patients avaient des déficits dans deux ou plusieurs domaines de la cognition, suffisants pour altérer leur fonctionnement social ou professionnel. **Résultats :** La maladie d'Alzheimer (MA) était la principale étiologie (43 cas), suivie de la démence vasculaire (DV) (23 cas), et de la démence fronto-temporale (DFT) (17 cas). Les autres cas, étaient répartis en 5 cas d'aphasie progressive primaire, 2 cas de démence mixte, 1 cas d'encéphalopathie d'Hashimoto, 1 cas d'atrophie corticale postérieure, 1 cas de démence à corps de Lewy, 1 cas de démence et 6 cas avec d'autres types de démence. **Discussion :** La MA était l'étiologie la plus fréquente de démence du sujet jeune (43,43%), suivie par la DV (23,23%) et la DFT (17,17%), rejoignant ce qui a été rapporté dans la littérature. La démence à corps de Lewy n'a été retrouvée que dans 1 cas. les patients atteints de Parkinson et mouvements anormaux n'ont pas été référés à notre consultation. **Conclusion :** La démence, souvent perçue comme une maladie du vieillissement, peut se manifester avant 65 ans. Même chez les sujets jeunes, la démence dégénérative reste la cause la plus courante.

>>> Mots-clés :

Démence, Alzheimer, sujet jeune.

Abstract

Young-onset dementia (YOD) is defined as dementia occurring in those below the age of 65 years and is being increasingly recognized as an important cause of medical, social and occupational disability. Since it affects patients during their more productive years of life, the economic consequences are severe. Early Onset Dementia differs from Senile Dementia, and encloses a significant number of cases; nevertheless, it is still poorly understood and underdiagnosed. We report an observational study, of 99 Demented patients (54 Women and 45 Men), followed at the memory clinic of Mustapha Bacha Hospital, Algiers; between 2009 and 2019 (10 years). The mean age of these patients was 57 years (range 37 to 64). This study aims to review the frequency and causes of early onset dementia. Diagnosis of Dementia were based on DSM IV criteria. All patients had deficits in two or more domains of cognition sufficient to impair social or occupational functioning and implied a significant decline from previous levels of functioning. Alzheimer's disease (AD) was the major aetiology (43 cases) followed by Vascular Dementia (VaD) (23 cases) and Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) (17 cases). As for the remaining cases, they were divided into 5 cases of Primary Progressive Aphasia, 2 cases of Mixed Dementia, 1 case of Hashimoto Encephalopathy, 1 case of Posterior Cortical atrophy, 1 case of Lewy Body Dementia and 6 cases of other types of dementia.

>>> Key-words :

Dementia, Alzheimer, young subject.

Introduction

La démence n'est pas la conséquence inéluctable du vieillissement, bien que l'âge en soit le principal facteur de risque connu. La démence juvénile existe.

Dans la littérature internationale, les démences du sujet jeune se définissent par l'apparition des premiers signes avant l'âge de 65 ans. Elles constituent d'importants problèmes cliniques et sociaux avec des conséquences dévastatrices pour les patients et leur entourage.

Historiquement, le premier cas de démence présénile, a été décrit le 4 novembre 1906 lors de la 37^{ème} Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, par Alois Alzheimer. C'était celui de Mme Auguste D., âgée de 51 ans, qui souffrait « d'une dégradation progressive de ses facultés cognitives, d'hallucinations, de confusion mentale et d'une inaptitude psychosociale ». L'autopsie du cerveau avait révélé des lésions neurofibrillaires et des plaques amyloïdes. L'éponyme Alzheimer, utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile, fut employé ensuite pour décrire aussi les formes tardives de cette maladie.

La prévalence des démences avant l'âge de 65 ans dans les études de population est en moyenne de 80 pour 100.000 habitants et est plus importante à partir de 55 ans ^[1].

En France, les patients ayant débuté la maladie avant 60 ans, représentent 8% des consultations « mémoire », et 26% des consultations des centres de mémoire de ressources et de recherche (CMRR) ^[2].

Les démences du sujet jeune sont un véritable défi diagnostique du fait des spécificités diagnostiques par rapport à celles des sujets âgés, liées à des étiologies plus nombreuses et des présentations cliniques atypiques comprenant une large variété de troubles du comportement, des troubles cognitifs, psychiatriques et neurologiques.

Les étiologies des démences survenant avant l'âge de 65 ans peuvent être réparties dans différents groupes : pathologies dégénératives, vasculaires, toxiques, infectieuses, inflammatoires ou métaboliques. Plus les patients sont âgés, plus les étiologies sont communes avec celles des patients de plus de 65 ans, avec pour causes les plus fréquentes la maladie d'Alzheimer (MA), les démences vasculaires et les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) ^[3].

Plus l'âge de début est précoce, plus les causes génétiques et métaboliques, potentiellement traitables, sont fréquentes ^[4].

Chez les jeunes adultes et les adolescents, le tableau clinique prend le plus souvent la forme d'un « syndrome

démontiel plus » dans lequel les troubles cognitifs sont associés à des troubles neurologiques variés, nécessitant une évaluation clinique détaillée ^[5].

Nous avons comme objectif principal de décrire le profil épidémiologique et étiologique des démences juvéniles au sein de la consultation mémoire du service de neurologie du CHU Mustapha Bacha d'Alger sur une période de dix ans.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, portant sur les patients recrutés dans la consultation mémoire, colligés sur 10 ans (1^{er} Avril 2009 au 1^{er} Avril 2019).

Nous avons inclus les patients ayant un âge inférieur à 65 ans, chez lesquels le diagnostic de démence répondait aux critères du DSM-IV. L'âge de début était considéré comme l'âge auquel les changements cognitifs étaient apparents pour le patient, sa famille ou ses proches collaborateurs. Nous avons exclu, ceux ayant un retard mental depuis la naissance.

À l'hôpital Mustapha, le service de neurologie comprend également une consultation des troubles du mouvement et une consultation de sclérose en plaques ; et par conséquent, les patients atteints de ces maladies n'ont pas été référés à la consultation mémoire.

Le bilan étiologique requis a comporté :

- Un bilan biologique minimal, avec un dosage des hormones thyroïdiennes (FT3, FT4, Anticorps anti thyroperoxydases), un bilan rénal, hépatique et hydro-électrolytique, une numération de la formule sanguine, un dosage vitaminique (B9 et B12) ; ainsi que celui de l'homocystéine.
- Les sérologies (HIV, Syphilis) ont été effectuées en fonction du contexte.
- Une imagerie cérébrale : « Tomodensitométrie (TDM), ou imagerie par résonance magnétique (IRM), ou les deux ».
- Une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalorachidien (LCR) chez 14 patients (14,14% des cas).
- Pour l'évaluation neuropsychologique, nous avons utilisé :
 - Le Mini-Mental State Examination « MMSE » .
 - L'épreuve des cinq mots de Dubois pour l'évaluation de la mémoire verbale épisodique.
 - Le Test des neuf images : TNI-93, pour évaluer la mémoire épisodique, chez les patients analphabètes et peu instruits,

- La batterie d'évaluation frontale pour les fonctions exécutives.
- Le test de l'horloge pour évaluer les fonctions exécutives et visuo-spatiales.
- La DMS 48 «Delayed Matching to Sample» pour évaluer la mémoire de reconnaissance visuelle.

Résultats

a. Données démographiques

Sur une période de 10 ans allant d'Avril 2009 à Avril 2019 et sur un total de 511 patients ayant reçu un diagnostic de démence selon les critères de DSM IV ; 99 patients (19,37%) étaient jeunes, avec un début de leur démence avant l'âge de 65 ans.

97% de ces cas, avaient un âge de début des symptômes cognitifs de plus de 45 ans.

L'âge moyen de début des troubles était de 54,60 ans, avec des extrêmes allant de 36 à 63 ans et l'âge moyen à la première consultation était de 56,98 ans, avec des extrêmes allant de 37 à 64 ans. Le sex-ratio femmes/hommes était de 1,15 (53 femmes/46 hommes). Une histoire familiale de démence a été retrouvée chez 19,2% des patients. Les patients non scolarisés représentaient 35,35% des cas. Pour les sujets scolarisés, le nombre moyen d'années d'études était de 7,89 ans.

Au début de la maladie, 61,61% des patients atteints de démence jeune, étaient sans emploi (cf. tableau 1).

Données démographiques	n (99)	%
Sexe		
Masculin	46	46,46
Féminin	53	53,54
Statut marital		
Célibataire	4	4,04
Marié	88	88,89
Veuf (ve)	3	3,03
Divorcé (e)	4	4,04
Niveau d'études		
Non scolarisés	35	35,35
Primaire	11	11,11
Collège	14	14,14
Lycée	21	21,21
Études supérieures	18	18,18
Statut professionnel (Au début de la maladie)		
Actif	38	38,38
Inactif	61	61,62

Tableau 1 : Données démographiques (dossiers des patients de la consultation mémoire du CHU Mustapha d'Alger)

b. Données cliniques

Le délai moyen du diagnostic, était de 2,4 ans. Les signes de début étaient par ordre de fréquence :

- Une perte de mémoire : 75,76% des cas
- Un trouble comportemental : 22,22%
- Un trouble de la parole : 21,21%
- Une perturbation de l'humeur : 10,10%
- Un délire : 4,0%

A la première présentation, le score MMSE moyen était de 12,93.

c. Données étiologiques

Dans notre série, les démences neurodégénératives représentaient la cause la plus fréquente de démences jeunes, avec 67 cas (67,68%), suivies par :

- La démence vasculaire (DV) : 23 cas : (23,23%).
- Les démences de causes diverses : 7 cas : (7,07%).
- La démence mixte : 2 cas : (2%)

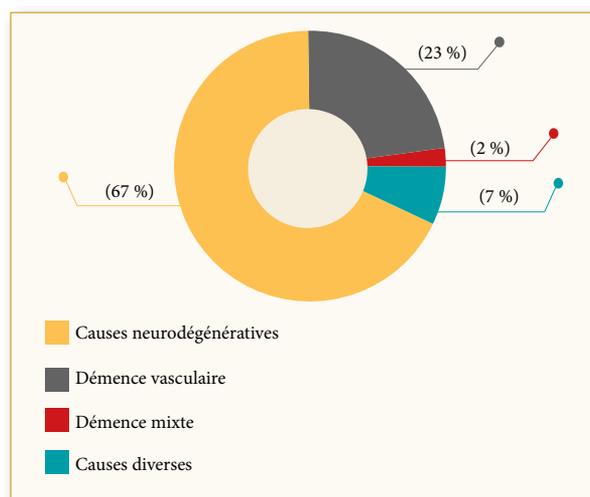


Figure 1 : Causes des démences jeunes (dossiers des patients de la consultation mémoire du CHU Mustapha Bacha d'Alger)

• Causes dégénératives

La maladie d'Alzheimer (MA) était la cause la plus fréquente de démences dégénératives (43 cas) (64%), suivie par la démence fronto-temporale (DFT) (17 cas) (25,40%), l'aphasie progressive primaire (APP) (5 cas) (7,50%), l'atrophie corticale postérieure (ACP) (1 cas) (1,50%) ; et la démence à corps de Lewy (DCL) (1 cas) (1,50%).

Parmi les 43 cas de maladie d'Alzheimer : 2 variantes frontales ont été diagnostiquées. Quant aux 5 cas d'APP, 3 d'entre eux avaient une variante agrammatique non fluide (nfv APP), et 2 cas avaient une variante sémantique (sv APP).

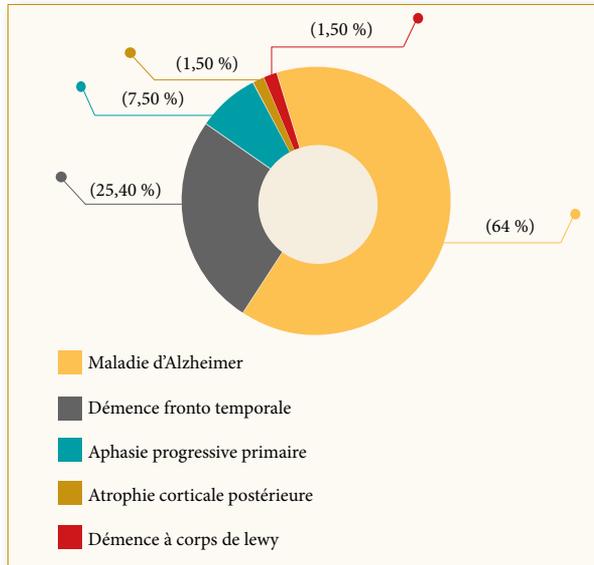


Figure 2 : Causes dégénératives (dossiers des patients de la consultation mémoire du CHU Mustapha Bacha d'Alger)

• **Autres causes**

Sur les 23 cas de démence vasculaire, nous avons diagnostiqué 16 cas de démences post-AVC, dont une causée par une hémorragie intracrânienne et 2 par des infarctus bi-thalamiques.

Les 7 patients (7,07%) présentant diverses causes de démences, étaient répartis ainsi :

- . 2 patients atteints d'encéphalite herpétique,
- . 2 patients atteints de carence en vitamine B12,
- . 1 patient atteint d'encéphalopathie de Gayet-Wernicke,
- . 1 patient atteint d'encéphalopathie d'Hashimoto,
- . 1 patient atteint d'encéphalopathie au monoxyde de carbone.

Tableau 2 : Études mono centriques sur les démences jeunes

	J. Garre - Olmo 2010 Spain	Candice Picard and al 2011 France	Barbara Borroni, 2011 Italie	Adrienne Withall 2014 Australie	Marte Kvello - Alme 2016 Norvège	Y. Hizem 2012 Tunisie	Notre étude
Cohorte	144	811	175	141	390	375	99
Age de début	58.1	55.9	59.9	55	63.6	55.2	54.60
Étiologies							
MA	61 (42.4%)	181 (22.3%)	81 (46.28%)	25 (17.7%)	219 (56.7%)	165 (44%)	43 (43.43%)
DFT	14 (9.7%)	79 (9.7%)		16 (11.3%)	30 (7.7%)	35	17 (17.17%)
DCL	NS	21 (2.6%)		3 (2.8%)	19 (4.1%)	(9.3%)	1 (1.01%)
D. Vas	20 (13.8%)	129 (15.9%)	94 (53.71%)	18 (12.8%)	16 (3.7%)	14 (3.7%)	23 (23.23%)
Métaboliques	NS				3 (0.8%)	60 (16%)	3 (3.03%)
Infectieuses	5					12 (3.2%)	2 (2.02%)
Auto-immunes							1 (1.01%)
Ou inflammatoires							
Démence liées à l'alcool		76 (9.4%)		26 (18.4%)	15 (3.9%)	2 (0.5%)	0 (0%)

Discussion

L'intérêt de notre étude est de décrire l'expérience de notre service, doté d'une consultation mémoire spécialisée, drainant ce type de pathologies.

La MA est l'étiologie la plus fréquente des démences du sujet jeune (43,43%), suivie par la DV (23,23%) et la DFT (17,17%).

La plupart des études sur les démences du sujet jeune, y compris la nôtre, montrent que la MA est l'étiologie la plus courante (43,43%) [6,7,8] (cf. Tableau 2). La DV est la 2^{ème} cause de démence jeune (23,23%), rejoignant la majorité des études [6,8].

Par ailleurs, environ un cinquième des démences jeunes est dû à la DFT (17,17%). Selon plusieurs publications, la DFT est la deuxième ou la troisième étiologie commune de démences jeunes, après la MA ou MA et démence vasculaire, respectivement [6,9,10].

Cependant, dans une étude de prévalence italienne [Borroni B., 2011] [11], la DFT est légèrement plus répandue que la MA. Cet écart pourrait refléter un éventuel biais de référence (cf. tableau 3).

La fréquence relative des DFT semble être plus élevée dans les études menées dans les centres de mémoire spécialisés ou les centres de référence tertiaires. Celles menées dans un cadre de pratique générale rapportent des estimations de fréquence beaucoup plus faibles [12,13].

Ces patients présentent des symptômes comportementaux importants, qui pourraient être diagnostiqués à tort comme un trouble psychiatrique primaire.

Une histoire familiale positive est présente parmi une proportion significative dans tous les groupes (19,37%) : suggérant le rôle important des facteurs génétiques dans la pathogenèse.

Conclusion

La démence est souvent perçue comme une maladie du vieillissement, mais peut se manifester chez des personnes de moins de 65 ans.

Même chez les sujets jeunes, la démence dégénérative reste la cause la plus courante. Par conséquent, les cliniciens doivent être conscients de la possibilité de MA dans l'évaluation de la démence chez ces patients.

Ces démences ont des conséquences dévastatrices avec une perte financière pour la famille ainsi que pour la société, d'où l'importance de développer des stratégies de diagnostic et de prise en charge pour cette catégorie de patients.

Date de soumission

12 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Ikejima C., Yasuno F., Mizukami K., Sasaki M., Tanimukai S., Asada T. Prevalence and causes of early onset dementia in Japan: a population-based study *Stroke* 2009; 40 (8): 2709-2714.
2. Paulin. M, Pasquier. F. Les démences du sujet jeune. *Pratique neurologique - FMC*. Volume 3, n° 3, pages 185-195 (septembre 2012).

3. Harvey R.J., Skelton-Robinson M., Rossor M.N. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65years *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (9): 1206-1209.
4. Rossor M.N., Fox N.C., Mummery C.J., Schott J.M., Warren J.D. The diagnosis of young onset dementia *Lancet Neurol* 2010; 9 (8): 793-806.
5. Candice Picard. Early Onset Dementia Characteristics in a Large Cohort from Academic Memory Clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord* - Volume 25, Number 3, July-September 2011.
6. Marte Kvello-Alme. The Prevalence and Subtypes of Young Onset Dementia in Central Norway: A Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2019; 69(2): 479-487.
7. Garre olmo J. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology* 2010 Oct 5;75(14):1249-55.
8. Van Vliet, D., M. E. de Vugt, et al. (2012). «Prevalence of neuropsychiatric symptoms in young-onset compared to late-onset Alzheimer's disease - part 1: findings of the two-year longitudinal Need YD-study.» *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 34(5-6): 319-327.
9. Harvey, R. J., M. Skelton-Robinson, et al. (2003). «The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years.» *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74(9): 1206-1209.
10. Barbara Borroni. Prevalence and Demographic Features of Early-Onset Neurodegenerative Dementia in Brescia County, Italy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* - Volume 25, Number 4, October December 2011.
11. Ikejima, C., F. Yasuno, et al. (2009). «Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study.» *Stroke* 40(8): 2709-2714.
12. Renvoize E, Hanson M, Dale M. Prevalence and causes of young onset dementia in an English health district. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011; 26:106-107.



Index thérapeutique

Vous trouverez sur le site Web de la revue www.el-hakim.net un index thérapeutique reprenant les molécules et classes thérapeutiques citées dans les articles de ce numéro, avec pour chaque molécule les noms commerciaux correspondant, ainsi que les dosages et présentations disponibles en Algérie.

Sauf erreur ou omission bien involontaire de notre part, nous pensons avoir été exhaustif, mais si ce n'était pas le cas, merci d'avoir l'amabilité de nous le signaler à l'adresse suivante : redaction@el-hakim.net

Facteurs de risque d'épilepsie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Étude rétrospective au CHU d'Oran

A. CHENTOUF^(1,2,3), M.L. OUBAICHE^(2,3)

(1) LABSIS : laboratoire des systèmes d'information en santé ;

(2) Faculté de Médecine d'Oran, Université Oran 1 ;

(3) Service de Neurologie, CHU Benaouda Benzerdjeb, Oran.



Résumé

Objectif : La prévalence des crises d'épilepsie est plus élevée chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer par rapport à la population générale du même âge. L'objectif de la présente étude est de déterminer la fréquence et les facteurs de risque d'épilepsie chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer suivis au service de neurologie du CHU d'Oran. **Matériels et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective menée au service de neurologie du CHU d'Oran sur une période de cinq ans (de janvier 2015 à Décembre 2019). Les variables étudiées étaient : les caractéristiques sociodémographiques, métaboliques, cardiovasculaires, cognitives et thérapeutiques. **Résultats :** À partir des dossiers de 441 patients référés au service de neurologie du CHU d'Oran pour plainte mnésique, 105 patients atteints de maladie d'Alzheimer ont été identifiés, dont 11 (10,5%) avaient présenté au moins une crise d'épilepsie après l'installation des troubles cognitifs. Les facteurs de risque identifiés étaient la durée d'évolution de la maladie d'Alzheimer, la sévérité des troubles cognitifs et l'hypercholestérolémie. **Conclusions :** Les crises d'épilepsie sont fréquentes dans la maladie d'Alzheimer et souvent méconnues. Un interrogatoire minutieux et un examen clinique et paraclinique rigoureux s'imposent chez tout patient atteint de maladie d'Alzheimer afin d'identifier les patients à haut risque.

>>> Mots-clés :

Maladie d'Alzheimer, démence, épilepsie, crise, facteurs de risque.

Introduction

Épilepsie et démences sont deux pathologies fréquentes chez le sujet âgé. La prévalence de la démence dans les pays européens est estimée à 6-8% après l'âge de 65 ans^[1]. Elle augmente avec l'âge et double tous les 5 ans pour atteindre un taux de 30 % après l'âge de 85 ans^[2,3].

Abstract

Purpose : The prevalence of epilepsy is higher in people with Alzheimer's disease compared to the general population of the same age. The objective of this study is to determine the frequency and risk factors of epilepsy in patients with Alzheimer's disease followed in the neurology department of Oran University Hospital. **Materials and methods :** This is a retrospective descriptive study conducted at the neurology department of Oran University Hospital over a period of five years (from January 2015 to December 2019). The variables studied were: sociodemographic, metabolic, cardiovascular, cognitive and therapeutic characteristics. **Results :** From the files of 441 patients referred to the neurology department of Oran University Hospital for cognitive disorders, 105 patients with Alzheimer's disease were identified, of which 11 (10.5%) had experienced at least one epileptic seizure after the onset of cognitive impairment. The risk factors identified were: duration of Alzheimer's disease, severity of cognitive impairment and high cholesterol. **Conclusions :** Epileptic seizures are common in Alzheimer's disease and often overlooked. Thorough questioning and rigorous clinical and paraclinical examination are essential in any patient with Alzheimer's disease in order to identify patients at high risk.

>>> Key-words :

Alzheimer's disease, dementia, epilepsy, seizure, risk factors.

Les démences dégénératives sont responsables d'épilepsie tardive dans 10 à 20% des cas^[4], une grande partie de la recherche à ce jour se concentre sur la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neuro-dégénératif

caractérisé par une détérioration progressive et irréversible de la mémoire et de la cognition, et est la principale cause de démence sénile. Actuellement, aucun traitement curatif n'est disponible pour cette maladie dévastatrice.

Le risque de développer une épilepsie tardive chez les patients atteints de MA après 65 ans est multiplié par 10 [5].

Les mécanismes physiopathologiques incriminés sont l'accumulation des lésions amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires ou encore la perte neuronale. D'autres facteurs peuvent intervenir en particulier les comorbidités, les désordres métaboliques, la polymédication, ainsi que les troubles psycho-comportementaux incitant la prescription de molécules qui abaissent le seuil épiléptogène [6].

Les crises d'épilepsie peuvent modifier l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer et influencer son pronostic par l'accentuation des troubles cognitifs (effets indésirables des médicaments antiépileptiques), et la perte d'autonomie occasionnée par les événements indésirables liés aux crises tels que les chutes avec fractures et les traumatismes crâniens [5,7]. Le diagnostic précoce des crises d'épilepsie chez les patients atteints de MA, ainsi que leur prise en charge appropriée s'avèrent essentiels pour améliorer le pronostic de ces patients.

L'impact considérable de l'association épilepsie-Alzheimer sur la santé publique et l'absence de données algériennes, nous ont incité à mener une étude épidémiologique visant à évaluer la fréquence des crises d'épilepsie chez les patients atteints de MA fréquentant le service de neurologie du CHU d'Oran ; et à identifier les facteurs de risque de survenue de crises.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective menée au service de neurologie du CHU d'Oran sur une période de 05 ans : du 1er janvier 2015 au 31 décembre 2019. Tous les registres de consultation de 2015 à 2019 ont été examinés. Nous avons répertorié tous les patients dont le motif de la première consultation était une plainte mnésique. Après examen des dossiers, tous les patients répondant aux critères de MA probable du DSM-V [8] ont été inclus.

Tous les patients ont été évalués sur le plan cognitif par le test MMSE (Mini Mental State Examination), sur le plan fonctionnel par l'IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*), comportemental par la NPI (*Neuro Psychiatric Inventory*) ; et global par la GDSR (*Global Dementia Scale de Reisberg*). Le stade de sévérité clinique (CDR) était apprécié de manière indépendante après entretien avec le patient et l'aidant principal.

Les données sociodémographiques collectées comprenaient l'âge, le sexe, le niveau d'instruction et le statut matrimonial.

Les données cliniques exploitées étaient la durée d'évolution de la MA (nombre d'années à partir du début des symptômes cognitifs signalés), la sévérité du syndrome démentiel évaluée par la version française de la CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*), et les résultats du test MMSE (*Mini Mental State Examination*).

Les données sur les comorbidités ont été relevées. Il s'agissait en particulier du diabète, de l'hypertension artérielle et de l'hypercholestérolémie. Tous les patients diabétiques étaient sous traitement antidiabétique oral ou sous-cutané. Les patients hypertendus bénéficiaient de médicaments antihypertenseurs pour maintenir des valeurs de la pression artérielle systolique et diastolique <140/80 mmHg. Des statines ont été prescrites aux patients atteints d'hypercholestérolémie (> 240 mg / L).

Les données biologiques comprenaient la glycémie à jeun, l'HbA1C, la FNS, le bilan hépatique, le bilan rénal, le bilan thyroïdien, le dosage de la vitamine B12 et les sérologies.

Tous les patients présentant une épilepsie possible, probable ou certaine ont bénéficié d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) de base et d'enregistrements de contrôle tous les 6 mois.

Tous les patients avaient au moins une IRM cérébrale (1,5 Tesla) réalisée à n'importe quel moment de leur suivi.

Les données thérapeutiques ont également été prises en considération, en particulier les médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épiléptogène tels que les traitements spécifiques de la MA (inhibiteurs de la cholinestérase et mémantine), les antidépresseurs (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS] et antidépresseurs tricycliques) ; et les agents antipsychotiques.

Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes \pm écart type et les variables qualitatives en fréquences et pourcentages. Afin d'identifier les facteurs de risque d'épilepsie, nous avons comparé les deux groupes (MA avec épilepsie, et MA sans épilepsie) ; par le test de Chi-deux lorsque les variables indépendantes étaient qualitatives, et le test T de Student lorsqu'il s'agissait de moyennes. Des valeurs de p égales ou inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

Résultats

L'analyse des registres de consultation entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019 a permis d'identifier 441 patients dont le motif de la première consultation était

une plainte mnésique.

Après examen rétrospectif des dossiers médicaux, le diagnostic de syndrome démentiel était posé chez 367 patients (83,2%) alors que 74 patients (16,8%) n'ont manifesté aucun signe de déficience cognitive.

Parmi les 367 patients déments, 105 sujets (28,6%) répondaient aux critères de MA, 121 individus (33,0%)

répondaient aux critères de démence vasculaire [9] et 91 patients (24,8%) présentaient des syndromes démentiels potentiellement réversibles (carence en vitamine B12, thyroïdite d'Hashimoto).

Nous avons exclu 16 dossiers (4,3%) qui étaient incomplets et 34 patients (9,3%) étaient perdus de vue (figure 1).

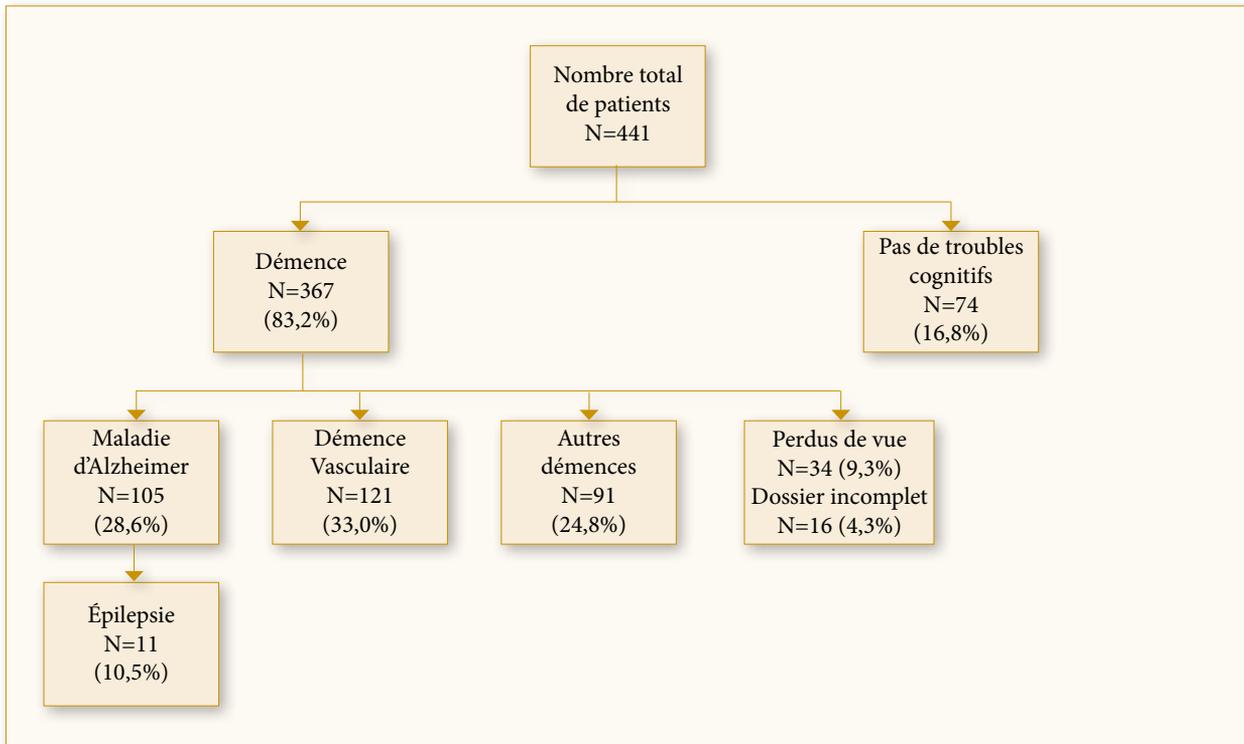


Figure 1 : Processus de recrutement de la population d'étude

Caractéristiques sociodémographiques de la population d'étude

Nous avons colligé 105 patients répondant aux critères de MA, dont 62 femmes (59,05%) et 43 hommes (40,95%). L'âge moyen était de $77,4 \pm 8,1$ ans avec des extrêmes allant de 55 à 94 ans. Le nombre moyen d'années d'études était de $7,5 \pm 5,2$ ans avec des extrêmes allant de 0 à 17 ans. Concernant le statut matrimonial, 83 patients (79,0%) étaient mariés, 13 patients (12,4%) étaient veufs, 7 patients (6,7%) étaient divorcés et deux patientes (1,9%) étaient célibataires.

Caractéristiques cliniques de la population d'étude

La durée d'évolution de la MA était de $5,6 \pm 3,2$ ans avec des extrêmes allant de 1 à 12 ans. Le score moyen du Mini Mental State Examination (MMSE) était de $19,4 \pm 5,9$ points avec des extrêmes allant de 3 à 22. Selon l'échelle d'évaluation de la sévérité de la démence (CDR),

33 patients (31,4%) avaient une démence légère (stade 1), 54 patients (51,4%) avaient une démence modérée (stade 2) et 18 patients (17,2%) souffraient d'une démence sévère (stade 3).

Fréquence des crises d'épilepsie

Parmi les 105 patients atteints de MA, 11 patients (10,5%) dont 7 hommes et 4 femmes avaient présenté au moins une crise convulsive depuis l'installation de leurs troubles cognitifs. La fréquence des crises était deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, mais la différence n'était pas significative (Tableau 1). Sept patients (63,6%) avaient des crises focales complexes et deux patients (18,2%) présentaient des crises généralisées myocloniques.

Chez les deux derniers patients qui présentaient des crises exclusivement morphéiques, il nous a été difficile de déterminer si les crises étaient généralisées d'emblée,

ou à point de départ focal avec généralisation secondaire. Pour tous les patients souffrant de crises focales complexes, les témoins des crises ont signalé des signes moteurs initiaux, notamment une déviation de la tête ou des automatismes oraux et une suspension de la conscience, suivis de crises tonico-cloniques généralisées avec confusion postcritique prolongée. Aucun des dossiers ne mentionnait d'antécédents familiaux d'épilepsie ou d'antécédents de convulsions avant le début des troubles cognitifs.

Les anomalies EEG étaient deux fois plus fréquentes dans le groupe épileptique que dans le groupe sans crises. Les enregistrements EEG ont montré des anomalies chez 100% des patients MA avec épilepsie. Des pointes ondes ont été retrouvées chez 9 patients

alors que chez les deux autres, l'enregistrement a mis en évidence un simple ralentissement du tracé.

Dans notre série, le délai moyen entre le diagnostic de MA et la survenue de la première crise était de $4,2 \pm 1,9$ ans. Tous les patients ayant présenté des crises ont été traités avec des médicaments antiépileptiques.

Comparaison des groupes MA avec crises et MA sans crises

Concernant les caractéristiques sociodémographiques, aucune différence d'âge, de sexe ou de niveau d'instruction n'a été observée entre les deux groupes (tableau 1). Une association significative a été retrouvée entre la survenue de crises d'épilepsie et la durée d'évolution ainsi que la sévérité des troubles cognitifs (tableau 1).

Tableau 1 : Analyse des facteurs de risque d'épilepsie chez les 105 patients Alzheimer

Facteurs de risque	MA avec crises d'épilepsie N= 11	MA sans crises d'épilepsie N= 94	P-value
Sexe H/F	7/4	36/58	NS
Age (années)	$77,9 \pm 8,7$	$77,1 \pm 5,1$	NS
Niveau d'instruction (années)	$7,1 \pm 6,1$	$7,9 \pm 1,8$	NS
Durée d'évolution de la MA	$9,4 \pm 3,8$	$4,7 \pm 1,2$	0,021
Stade 3 du CDR	8/3	31/63	0,042
HTA (oui/non)	5/6	68/26	NS
Diabète (oui/non)	1/10	22/72	NS
Hypercholestérolémie	7/4	19/75	0,035
Traitement spécifique de la MA			
Aucun	0	13	NS
Inhibiteur de la cholinestérase	9	71	
Mémantine	1	7	
Les deux	1	3	
Traitement antidépresseur			
Aucun	5	23	NS
ISRS	6	51	
Tricyclique	0	20	
Traitement antipsychotique			
Aucun	4	19	NS
Typique	5	42	
Atypique	2	33	

MA : maladie d'Alzheimer. CDR : Clinical Dementia Rating Scale.

Concernant les facteurs de risque vasculaires, nous n'avons retrouvé aucune association entre l'épilepsie et l'hypertension artérielle ou le diabète. En revanche, l'hypercholestérolémie semble être un facteur de risque significatif de survenue de crises d'épilepsie dans notre cohorte.

Sur le plan thérapeutique, aucun traitement (spécifique

ou symptomatique) de la MA ne semble conférer une vulnérabilité aux crises

Discussion

Dans cette étude rétrospective basée sur les dossiers de patients atteints de MA fréquentant le service de neurologie du CHU d'Oran entre Janvier 2015 et décembre

2019, la fréquence des crises d'épilepsie était de 9,7%. Nos résultats rejoignent ceux de plusieurs études qui rapportent une fréquence, variant entre 10 et 20 %^[10,11]. Par ailleurs, d'autres études publiées décrivent des fréquences plus importantes allant jusqu'à 26%^[12,13].

En revanche, d'autres études rapportent des fréquences plus faibles allant de 1,5 à 3,5%^[14-16]. Cette divergence peut être expliquée par les différences entre les critères d'inclusion.

En général, le risque de crises est maximal après 3,5 à 6 ans d'évolution de la maladie^[17,18]. Ce risque est cumulatif et estimé à 11 % après 10 ans d'évolution et 26 % après 15 ans^[19].

Dans notre série, les crises étaient focales complexes dans 63,6% des cas, et généralisées de type myocloniques dans 18,2% des cas. Les données de la littérature concernant le type de crises au cours de la MA sont mitigées, probablement en raison des différences des méthodes d'échantillonnage. En effet, du fait de la difficulté de mise en évidence de certains types de crises non motrices chez les patients déments tels que les crises dysmnésiques ou les crises avec phénomènes végétatifs, certaines études n'ont pris en considération que les crises généralisées ou les crises avec manifestations motrices^[11,20].

Concernant les facteurs de risque de survenue de crises épileptiques chez les patients atteints de MA, seuls trois facteurs ont été significativement associés à l'épilepsie en l'occurrence la durée d'évolution du syndrome démentiel, la sévérité du déclin cognitif et l'hypercholestérolémie.

La MA étant une maladie neuro-dégénérative, il est communément admis que la durée d'évolution de la MA est étroitement liée à l'aggravation du déclin cognitif. Nos résultats sont compatibles avec ceux de l'étude prospective d'Amatniek et al., qui rapportent un risque relatif de 4,15 (IC 95% : 1,06–16,27), avec un suivi de 6 mois^[12]. Par ailleurs, dans une étude ayant inclus 81 patients avec MA et épilepsie, Hauser et al., ont rapporté une fréquence de 11% de crises épileptiques chez les sujets au cours des 10 premières années de la maladie^[19].

Cette fréquence passe à 26% après 15 ans d'évolution.

Une autre étude cas-témoins ayant porté sur des sujets atteints de MA avec déclin cognitif sévère (CDR = 3), les auteurs ont rapporté une fréquence de 23% des crises^[21].

Dans l'étude de Förstl et al., (1992), 11% des patients ont développé des crises motrices généralisées aux stades avancés de la maladie^[10].

Cette fréquence élevée pourrait être expliquée par l'accumulation de lésions cérébrales aux stades avancés de la MA. En effet, des études neuropathologiques post-mortem de patients atteints de MA ayant présenté des crises convulsives ont mis en évidence des modifications

gliales et une dégénérescence neuronale dans des zones spécifiques du cerveau (hippocampe et néocortex)^[5,7]. Par conséquent, la formation de plaques séniles diffuses dans ces zones cruciales peut conduire au développement de crises. Par ailleurs, la mort neuronale peut affecter les circuits inhibiteurs GABAergiques et altérer l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition, favorisant ainsi la survenue de crises^[10].

Toutefois, il faut signaler que les crises ne sont pas spécifiques de la MA mais peuvent se voir dans d'autres types de démences. En effet, dans une étude portant sur tous types de démences confondues, Hersdoffer et al., ont rapporté un risque d'épilepsie dans tous les groupes^[11]. Cette constatation suggère que tout processus pathologique suffisamment grave pour entraîner un déclin cognitif peut être associé à un risque accru de crises. La même étude rapporte un risque de crises huit fois plus élevé chez les patients déments non atteints de MA^[11].

Nous avons testé la relation entre l'épilepsie et trois caractéristiques sociodémographiques chez nos patients atteints de MA à savoir l'âge, le sexe et le niveau d'instruction mais aucune association significative n'a été mise en évidence. Dans une étude rétrospective ayant inclus 145 patients MA dont 14 avec épilepsie tardive, Bernardi et al., ont identifié le sexe masculin comme facteur de risque d'épilepsie^[22]. Bien que cette constatation soit difficile à interpréter compte tenu du faible effectif, les mêmes résultats ont été rapportés par d'autres équipes^[7,18]. Néanmoins, sur la base de la conception rétrospective de notre étude et du petit échantillon inclus, nous pensons qu'une étude prospective sur un plus grand échantillon s'impose pour vérifier ces résultats.

L'analyse des comorbidités cardiovasculaires potentiellement traitables a trouvé une association significative entre épilepsie et hypercholestérolémie mais pas avec l'hypertension artérielle ni avec le diabète. Une étude Algérienne menée à Skikda ayant exploré la relation entre la MA et certains paramètres biologiques suggère que les patients atteints de MA présentent une hypercholestérolémie totale modérée mais permanente quel que soit l'âge du sujet ou le stade de gravité de la démence^[23]. Une autre étude finlandaise suggère qu'un taux élevé de cholestérol à un âge moyen est un facteur de risque de MA^[24]. Plusieurs études expérimentales ont démontré le rôle du cholestérol dans la production anormale de fragments aβ dans les dépôts amyloïdes^[25].

Bien que nous n'ayons trouvé aucune donnée publiée à l'appui de cette hypothèse, un dépôt anormal de fragments aβ dans des sites épileptogènes, tels que l'hippocampe et les zones corticales, pourrait éventuellement favoriser la survenue de crises^[10].

Dans notre étude, l'hypertension artérielle ne semble pas influencer le risque de survenue de crises.

Dans leur étude, Amatniek et al., ont démontré que le traitement de l'hypertension artérielle avait un effet protecteur contre l'épilepsie [12], tandis que Hersdoffer et al., ont suggéré que l'HTA non traitée pourrait favoriser les crises chez les personnes âgées atteintes de MA [11]. Le traitement antihypertenseur pourrait jouer un rôle protecteur contre la dégénérescence cellulaire, réduisant ainsi le risque de crises. En effet, des études in vitro récentes ont identifié une classe de médicaments antihypertenseurs qui ralentissent le dépôt de plaques bêta-amyloïdes [26].

Nous n'avons trouvé aucune relation entre l'épilepsie et la consommation de médicaments antipsychotiques ou antidépresseurs, connus pour abaisser le seuil épileptogène. Ceci pourrait être expliqué par le fait que nos patients utilisaient des médicaments de nouvelle génération et à faibles doses. Nous n'avons pas non plus trouvé d'association entre la prise de médicaments antidémence et les crises.

Limites de l'étude

Les limites de notre étude doivent être soulignées. D'abord, l'étude était rétrospective, sujette à des biais de mémorisation. De plus, les données sur le début des crises ont été collectées à partir de dossiers de patients suivis en consultation externe ; ces dossiers n'étant pas destinés à la recherche clinique. Par ailleurs, les symptômes des crises épileptiques sont difficiles à reconnaître et rarement signalés, en particulier pour les patients souffrant de troubles cognitifs sévères. Enfin, la faible taille de notre échantillon ne permet pas d'extrapoler les résultats à grande échelle.

Conclusion

L'épilepsie est fréquente chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis au service de neurologie du CHU d'Oran. Les facteurs de risque identifiés chez nos patients sont la durée d'évolution de la démence, la sévérité des troubles cognitifs et l'hypercholestérolémie. Les crises d'épilepsie influencent de façon péjorative l'évolution naturelle de la maladie d'Alzheimer en aggravant les troubles du comportement et le déclin cognitif. Un dépistage systématique ainsi qu'un traitement adapté sont le seul garant d'une meilleure prise en charge de ces patients.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al., Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54:S10-S15.
2. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, et al., Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: a population-based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19:97-105.
3. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF. Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort. *Rev Neurol* 2003; 159:405-11.
4. Stefan H. Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 223-37.
5. Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toffol B, Constans T. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 293-300.
6. Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr* 2012; 12: 184-7.
7. Volicer L, Smith S, Volicer BJ. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 1995; 6: 258-63.
8. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux («Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders»), publié par l'American Psychiatric Association en 2013.
9. Tris Oman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al., Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
10. Forstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luthert P, Lantos P. Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 1992; 49:1038-42.
11. Hersdoffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996;46: 727-30.
12. Amatniek JC, Hauser WA, Del Castillo-Castaneda C, et al., Incidence and Predictors of Seizure in Patients with Alzheimer's Disease. *Epilepsia* 2006; 47: 867-72.
13. Lozsadi DA, Larner AJ. Prevalence and Causes of Seizures at the Time of Diagnosis of Probable Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2006; 22: 121-4.
14. Hommet C, Hureauux R, Barre J, Constans T, Berrut G. Epileptic seizures in clinically diagnosed Alzheimer's disease: report from a geriatric medicine population. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:430-1.
15. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav* 2009; 14:118-20.
16. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al., Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 2009; 66:992-7.
17. Mendez M, Lim G. Seizures in elderly patients with dementia: epidemiology and management. *Drugs Aging* 2003; 20:791-803.
18. Risse SC, Lampe TH, Bird TD, Noehlin D, Sumi SM, Keenan T, et al., Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4:217-25.
19. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;36: 1226-30.
20. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453-468.
21. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's Disease is a Risk Factor for Late Onset Seizures. *Archives of Neurology* 1990; 47: 847-50.
22. Silvia Bernardi, Nicola Scaldaferrri, Nicola Vanacore, Alessandro Trebbastoni, Ada Francia, Aurelio D'Amico, Massimiliano Prencipe. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord* 2010; 12 (1): 16-21
23. Said Ramdane, Doria Daoudi-Gueddah. Mild Hypercholesterolemia, Normal Plasma Triglycerides, and Normal Glucose Levels Across Dementia Staging in Alzheimer's Disease: A Clinical Setting-Based Retrospective Study. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2011; 26(5) 399-405
24. Sjögren M, Mielke M, Gustafson D, Zandi P, Skoog I. Cholesterol and Alzheimer Disease: is there a relation. Mechanism of aging and development 2006; 127: 138-47.
25. Hoglund, K., Blennow, K. Effect of HMG-CoA Reductase Inhibitors on beta-amyloid Peptide Levels. *CNS Drugs* 2007; 21, 449-462
26. Wang J, Ho L, Chen L, et al., Valsartan lowers brain beta-amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117: 3393-402.

La téléconsultation et l'évaluation des troubles cognitifs

Expérience du service de neurologie Annaba avec le réseau Alois mémoire Paris



A. NEZZAL ⁽¹⁾, R. GNASSOUNOU ⁽²⁾, W. ZAHI ⁽³⁾, B. DEFONTAINES ⁽⁴⁾, AM. NEZZAL ⁽³⁾, C. BELIN ⁽⁵⁾, D. MAILLET ⁽⁵⁾, N. TOUBAL ⁽¹⁾

(1) Neurologie, CHU Ibn Sina de Annaba, Algérie ;
 (2) Neuropsychologie, Réseau mémoire Alois, Paris ;
 (3) Laboratoire de recherche santé environnement, Université Badji Mokhtar, Algérie ;
 (4) Neurologie, Réseau mémoire Alois, Paris ;
 (5) Neurologie, Hôpital Saint-Louis AP-HP, Paris.

Résumé

En raison du vieillissement actuel de la population, la démence représente une préoccupation sociétale majeure. Le besoin en spécialistes de la mémoire est en augmentation tout comme l'incidence des démences dans le monde et en Algérie. La télémédecine et son utilisation avec les technologies de la communication et d'information dans l'évaluation clinique et le traitement, existe sous différentes formes depuis une centaine d'années. Son évolution est étroitement liée au progrès de la technologie. Son application dans l'évaluation des troubles cognitifs est de plus en plus promue. Dans cet article, nous rapportons notre expérience dans la téléconsultation pour l'évaluation des fonctions cognitives, entre Annaba et Paris. L'objectif principal étant de reproduire ce modèle, pour faire face au manque de spécialistes dans les déserts médicaux algériens, afin de permettre un diagnostic et une prise en charge précoces des troubles neurocognitifs.

>>> Mots-clés :

Mémoire, téléconsultation, démence.

Introduction

Avec l'espérance de vie accrue, le risque de déclin cognitif devient une préoccupation croissante. Selon l'OMS, dans l'ensemble de la population, entre 5 et 8% des personnes âgées de 60 ans et plus sont atteintes de démence à un moment donné.

Le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions d'ici 2050. Cette hausse est en grande partie due à l'augmentation du nombre de cas de démence dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.

Les nouvelles technologies de l'information et de la communication permettent des prestations de santé à distance et l'échange de l'information médicale.

La téléconsultation mémoire permet de faciliter et réduire le délai de diagnostic et de prise en charge des patients

Abstract

Due to the ageing of the general population, dementia is a major societal concern. The need for memory specialists is increasing, as is the incidence of dementia worldwide and in Algeria. Telemedicine and its use with communication and information technologies in clinical assessment and treatment have existed in different forms for over a hundred years. Its evolution is closely linked to the progress of technology. Its application in the evaluation of cognitive disorders is increasingly promoted. In this article, we report our experience in teleconsultation for the assessment of cognitive functions, between Annaba and Paris. The main objective is to reproduce this model, to cope with the lack of specialists in Algerian medical deserts, in order to allow early diagnosis and treatment of neurocognitive disorders.

>>> Key-words :

Memory, teleconsultation, dementia

démence habitant dans les zones rurales ⁽¹⁾.

L'application clinique de la technologie de télécommunication pour l'évaluation et la réhabilitation des patients âgés atteints de troubles neurodégénératifs est possible et peut améliorer les performances cognitives globales ⁽³⁾.

La collaboration, entre le service de neurologie du CHU (Annaba) et le réseau mémoire Alois (Paris), a débuté en 2015 pour organiser une téléconsultation neuropsychologique entre l'Algérie et la France.

Le but était d'en valider la faisabilité et par la suite de reproduire ce modèle localement pour palier au manque de spécialistes dans les déserts médicaux algériens, permettant ainsi un diagnostic et une prise en charge précoce des patients atteints de troubles cognitifs.

Réalisation du projet

Plusieurs réunions ont été nécessaires pour l'organisation de la téléconsultation. Des réunions, réalisées pour la plupart en visioconférence, suivies d'une formation avec mise en situation réelle et simulations. La première téléconsultation mémoire entre Annaba et Paris a été réalisée en février 2016.

La téléconsultation mémoire se déroule dans un local calme avec la présence d'une assistante au côté du patient. Elle intervient lorsque nécessaire, à certains moments du déroulement des tests ; deux caméras sont nécessaires. La première caméra pour permettre au neuropsychologue de Paris de visualiser le patient et la seconde pour qu'il voit ce qu'écrit le patient ainsi qu'un écran sur lequel le patient peut voir le neuropsychologue. Une bonne connexion internet et un niveau sonore suffisant sont également nécessaires. Dans notre expérience, la neurologue responsable de la consultation mémoire joue le rôle d'assistante afin qu'elle puisse maîtriser toutes les étapes de la démarche.

Des patients d'expression francophone présentant des plaintes mnésiques sont présélectionnés, ils ont un MMSE supérieur à 20.

Une évaluation globale des fonctions cognitives est réalisée grâce à 10 tests :

- **MMSE** : est un questionnaire de trente questions permettant de tester les facultés cognitives, il touche aux sphères de la mémoire, de l'apprentissage, du langage, du calcul, des repères spatio-temporels, de la transcription et de l'attention. Il permet le dépistage et le suivi des patients souffrant de troubles cognitifs,
- **Empans de chiffres** : il consiste à présenter oralement des listes croissantes de chiffres que le sujet doit rappeler dans l'ordre. L'empan est le nombre maximum d'éléments que le sujet peut rappeler immédiatement. Il permet d'explorer la mémoire de travail,
- **RLRI 16** : Rappel Libre et Rappel Indiqué à 16 items : RL/RI-16 (Van Der Linden et al. 2004). Il s'agit de 16 mots à mémoriser, présentés sur des fiches par groupes de 4. C'est une épreuve de mémoire verbale très utilisée en pratique courante ; sa procédure, singulière, fondée sur le contrôle et le renforcement de l'encodage et la distinction entre la récupération spontanée et la réactivité à l'indication, permet une certaine maîtrise des facteurs attentionnels et exécutifs impliqués dans la mémorisation. Il est jugé très sensible au syndrome amnésique de type temporel interne dès le stade précoce de la maladie d'Alzheimer ⁽¹¹⁾,

- **TNI 93** : Ce test de mémoire se base sur le principe de spécificité de l'encodage et utilise des images représentant des objets de la vie quotidienne plutôt que des mots à lire, utilisé chez les patients analphabètes. Une phase d'encodage simultané de neuf images est proposée au sujet, avant d'effectuer (après une courte tâche interférente) une phase de rappel libre et de rappel indicé ⁽¹²⁾,

- **Figure de Rey** : La figure de Rey est composée de 18 éléments organisés en trois parties : une forme globale (le grand rectangle), des éléments externes (carrés, croix, triangles), et des éléments internes à la forme globale (lignes, ronds). C'est un test qui permet l'évaluation des fonctions exécutives, telles que les capacités visuo-spatiales et visuoconstructives, la mémoire non verbale et la mémoire de travail, l'attention et la planification,

- **DO 40** : La dénomination orale d'images est une épreuve incontournable dans le bilan de langage. Elle permet l'évaluation des troubles du langage,

- **BREF** : C'est une batterie rapide d'évaluation frontale (ou FAB en anglais : Frontal Assessment Battery at Bed-side), mise au point par Dubois et al., en 2000 ⁽¹⁾ pour évaluer rapidement la présence ou non d'un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental ⁽¹³⁾,

- **Fluences verbales** : C'est la capacité à évoquer des mots en rapport avec une consigne donnée (catégorielle, sémantique, littérale), pendant un temps donné,

- **TMT A et B** : C'est une épreuve de mesure de la flexibilité mentale, elle se déroule en deux temps. Dans un premier temps, le sujet doit relier des chiffres dans l'ordre croissant le plus rapidement possible (1-2-3-4, etc.), et dans un second temps, il doit procéder de la même manière, mais en alternant des chiffres et des lettres (1-A-2-B-3-C, etc.),

- **Évaluation des praxies** : La batterie comprend trois dimensions différentes : exécution sur commande verbale de gestes symboliques, de mimes d'action et imitation de gestes abstraits.

Déroulement d'une téléconsultation mémoire

Un manuel guide est remis à l'assistante lui expliquant ses différentes tâches : vérification du matériel avant le début de l'évaluation, accueil du patient. 2-15 minutes avant l'évaluation : explication du déroulement du bilan et description rapide du matériel (informatique et non informatique) qui sera utilisé. Les supports nécessaires à la passation des tests : cahier de passation patient, classeur de tests parties assistante, sont en possession de

l'assistante. Elle est formée et habilitée au préalable. Les subtests qui nécessitent l'intervention 'active' de l'assistante :

- **Empan en modalité auditivo/verbale** (en entier), BREF (subtests), Figures complexes REY/TAYLOR (optionnel), batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles (subtest gestes abstraits), TMT A et B (dans la partie 'exemples').

La téléconsultation débute par un entretien entre le neuropsychologue et le patient, il commence par se présenter et explique au patient le déroulement de la consultation, il le rassure, car souvent les patients sont un peu anxieux à l'idée de passer des tests pour leur mémoire. Il interroge le patient sur ses antécédents, son histoire médicale et celle de sa famille et sur ses plaintes (figure 1). La passation des tests se fait dans un ordre précis et le même pour tous les patients pendant 2 à 3 heures.

Il évalue la mémoire, le langage, les praxies, les gnosies et les fonctions exécutives. L'évaluation peut être modifiée en fonction des performances du patient et de l'hypothèse diagnostique, au moment de la réalisation des tests.

À la fin de l'évaluation, le patient est remercié et libéré, un nouveau rendez-vous lui est fixé, pour lui communiquer les résultats de son évaluation.

Le neuropsychologue rédige et envoie le compte rendu de son évaluation par mail, dans un délai de 24 heures (figure 1).



Résultats

Quinze téléconsultations ont été réalisées, de février 2016 à novembre 2018, chez des patients dont 4 ont des antécédents familiaux de démence. L'âge moyen des patients est de 64,6 ans avec des extrêmes de 51 ans à 75 ans. La téléconsultation a concerné 6 femmes et 9 hommes avec un MMSE moyen de 23,61.

Sur les quinze patients évalués, nous avons pu diagnostiquer : quatre patients avec un stade précoce (*mild cognitive impairment*, MCI), trois patients avec une démence à corps de Lewy (DCL), trois avec une maladie d'Alzheimer, un avec une aphasie progressive primaire (APP), un avec une démence mixte (DM), deux troubles

anxio-dépressifs, un patient avec des antécédents familiaux de démence a été évalué et ne présentait aucun trouble (tableau 1).

Tableau 1 : Diagnostics des patients évalués par téléconsultation

Diagnostics	Effectifs	Pourcentage
Mild cognitive impairment	4	26,7
Démence à corps de Lewy	3	20
Maladie d'Alzheimer	3	20
Aphasie progressive primaire	1	6,6
Démence mixte	1	6,6
Trouble anxio-dépressif	2	13,4
Pas de troubles	1	6,7
Total	15	100

DISCUSSION

La télémédecine est de plus en plus utilisée pour prodiguer des consultations et des soins dans les zones rurales⁽⁵⁾, notamment dans la pathologie neurocognitive. Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la faisabilité et l'acceptabilité de ce mode d'évaluation et à la possibilité de poser un diagnostic fiable^(5,9,10). Il a été démontré à titre d'exemple qu'il n'y avait pas de différence significative entre les scores MMSE réalisés en face à face et par vidéo télémédecine⁽⁸⁾. Également, les patients ne sont pas gênés par ce nouveau mode d'évaluation⁽¹⁰⁾. Une étude a aussi démontré que l'utilisation de la téléconsultation mémoire permettrait aussi de réduire le coût financier du diagnostic et de prise en charge des patients des habitats ruraux⁽⁴⁾.

La collaboration, réseau « Alois mémoire » (Paris) et service de neurologie (Annaba) a permis le lancement d'une téléconsultation mémoire, il s'agit du premier dispositif de ce genre : téléconsultation neurologique et neuropsychologique en Algérie.

L'Algérie est un vaste pentagone de 2381741 km² (plus grand pays d'Afrique), divisé en 58 wilayas et 1541 communes pour une population résidente de 43,9 Millions d'habitants au 1er Janvier 2020 avec une espérance de vie à la naissance de plus 77,1 ans chez les hommes et 78,4 ans chez les femmes⁽⁶⁾.

Cette collaboration nous a permis d'acquérir un savoir-faire reproductible, afin de permettre aux patients victimes de désertification médicale en Algérie d'accéder à une méthode d'évaluation de la fonction cognitive, sans se déplacer et sans déplacer le médecin, permettant ainsi un diagnostic précoce des maladies neurocognitives (notamment la maladie d'Alzheimer). Un diagnostic précoce permet de ralentir l'évolution de la maladie par le traitement des symptômes et la rééducation cognitive ; et aussi de retarder la perte d'autonomie du patient et la préparation des aidants à l'évolution de la maladie sur le plan psychologique et logistique.

Annexe 1 : Exemple de compte rendu d'un patient évalué par téléconsultation

Evaluation neuropsychologique de [REDACTED]

A l'attention du Dr AMINA NEZZAL Neurologue Hôpital d'Annaba

Le 02/03/2016

EXAMEN TELE BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE N°1
DE [REDACTED]

Date de naissance :	12/5/1943	Age :	72	Sexe :	Homme
Latéralité :	Droite	Langue maternelle :	Arabe	NSC :	4
Statut marital :	Marié	Profession :	responsable de centres médicaux sociaux	Statut marital :	Marié
Motif de la consultation :	plainte cognitive et notion d'hallucinations chez un patient diabétique avec petit syndrome extrapyramidal				

Antécédent(s) :

- diabète de type 2;
- notion d'une sœur atteinte de MA ; notion de troubles mnésiques chez sa mère ;
- petit syndrome Parkinsonien ;

Contexte clinique :

Au début apparition d'hallucinations (au départ des ombres qui bougent, et plus récemment un lapin qui serait venu sur lui) il y a environ 4 à 5 ans, suivies de difficultés mnésiques (un épisode de désorientation spatiale, oublis de souvenirs, perte du fil des conversations, l'ensemble finit par revenir après délais). Le sommeil est convenable. D'un point de vue psychoaffectif : présence d'un petit climat anxio/dépressif.

ACTIVITES INSTRUMENTALES					
<i>Fonctions visuo-spatiales</i>					
Figure de Rey (copie)	Score	24/36	-4,06	n	
	Type	4			
Figure de Rey (programme)		subnormal			
BEC	cube	4/6	6/6		
	triangles	5/6	6/5		
<i>Praxies gestuelles (Makriou et al.)</i>					
Gestes symboliques		3/3			
Mimes d'action		10/10			
Gestes abstraits		8/8			
<i>Gestes visuelles</i>					
Nbre d'erreurs visuelles à la DO 40		0			
<i>Langage</i>					
DO 40 (verbs)	Dem 'Tulpe' retiré (facteur socio/culturel)	30/39		n	
	Paraphrasies sémantiques	3			
	Fluence catégorielle "Animaux" en 2'	18	-1,07	n	1 Rép.
FONCTIONS EXECUTIVES					
Trail Making Test - II					
	Temps (s)	207	Seuil: 301		
	Temps B-A	78	Seuil: 221		
	Erreurs alt.	2	Seuil: 3		
BREF					
	Stimulus	3/3			
	Evocation lexicale	2/3			
	Comportement préhension	3/3			
	Séquences matrices	1/5			
	Consignes conflictuelles	3/3			
	Go-no-go	1/3			
	Fluence littérale "P" en 2'	7	-1,76	n	1 Rép.

NST = Note standard = Note brute transformée en fonction de l'âge.

De moyenne 10 et d'écart type 3. Une note de 7 est donc considérée comme pathologique.

Domaines	Epreuves neuropsychologiques	Scores	Observations
EFFICACITE GLOBALE			
MMSE		26/30	
	Orientation temporo-spatiale	10/10	
	Apprentissage	3/3	
	Calcul	4/5	
	Rappel	2/3	
	Langage	6/8	
	Praxis	1/1	
ATTENTION			
Mémoire des chiffres MEM III		NSF	8 D: 5 I: 4
TMT A			
	Possible composante visuo-spatiale	Temps (s)	129 Seuil: 156
		Nb Erreurs	3
MEMOIRE			
RL-RJ-16			
	Identification	16/16	
	Encodage	16/16	
	Total des 3 rappels libres	23/40	3 11 7
	Total des 3 rappels	42/48	13 16 13
	Révision inversé de l'indicateur	76%	
	Perceptions	0	
	Intrusions	2	
	Interruptions	1	
	Rappel libre différé	7/14	
	Total du rappel différé	13/14	
	Reconnaissance	13/16	
	Fauxes reconnaissances	4	

INTERPRETATION DES RESULTATS

Le bilan réalisé met en évidence :

Une efficacité globale qui se situe dans les limites de la norme, surtout parasitée par des difficultés d'attention et à minima de rappel.

L'orientation temp./spatiale est correcte.

Au niveau attentionnel :

- Quelques difficultés de recrutement et de maintien aux emplacements (le maintien reste néanmoins possible lorsque les ressources sont mobilisées)
- Une lenteur de la vitesse de traitement des informations, un léger ralentissement psychomoteur. Ces difficultés occasionnent des pertes du fil de la pensée, et quelques réponses 'à côté'.
- Une absence de fluctuations importantes de la vigilance.

En mémoire épisodique verbale :

- Profil d'allure sous cortico/frontale associé à une réactivité insuffisante aux indices de rappel et à 2 intrusions, possiblement évocatrice d'un début d'atteinte hippocampique. Un maintien des acquis après délai.
- NB : déficit mnésique possiblement majoré par un léger manque du mot.

Au niveau du fonctionnement exécutif :

- Un déficit relativement prononcé de génération de fluences (surtout lexicales), des difficultés de Shifting, un défaut de maintien d'un programme moteur, un petit effet d'interférence, une distractibilité.

Au niveau du fonctionnement instrumental :

- Un discours un peu diffluent, parasité par un manque du mot modéré et quelques pauses pour planifier le discours. Le manque du mot est retrouvé et plus marqué en dénomination (bien aidé par ébauche orale et possiblement majorée par le facteur culturel).
- Probable trouble praxique visuoconstructif et/ou visuospatiale (cf exploration TMT A, figure de Rey)
- Une absence de troubles praxiques gestuelles.

Synthèse :

Présence d'un syndrome dysexécutif/attentionnel modéré, d'un déficit mnésique épisodique mixte (Profil d'allure sous cortico/frontale, associé à une réactivité insuffisante aux indices de rappel et à 2 intrusions, possiblement évocatrice d'un début d'atteinte hippocampique -sous réserve des données paracliniques-), de difficultés praxiques visuo/constructives et/ou visuospatiales, ainsi qu'un manque du mot (possiblement majoré par le biais culturel).

Actuellement, profil cognitif évocateur d'une DCL avec une possible composante vasculaire associée (à confronter à l'IRM).

Bien amicalement,

Gnassounou Richard
Neuropsychologue

75, rue de Loumel - 75015 Paris
Téléphone : 0 850 09 50 13 (secrétariat et coordination médico-sociale)
01 30 21 70 84 (direction administrative)
www.reseau-memorie-alois.fr / E-mail : contact@reseau-memorie-alois.fr

Conclusion

La télémédecine est devenue incontournable dans le domaine de la santé globale et de la collaboration médicale internationale décentralisée. Ces nouvelles pratiques rendues nécessaires par le manque de spécialistes dans certaines zones sont possibles grâce à l'utilisation des nouvelles technologies. Elles apportent un vrai service aux populations éloignées, notamment dans l'évaluation cognitive en réduisant le délai d'attente pour une consultation et en permettant ainsi un diagnostic et une prise en charge précoce. Cela a été le cas pour notre expérience, qui va nous permettre de reproduire, en l'adaptant, la prise en charge à distance, des patients confrontés à un manque de spécialistes en neurologie et en neuropsychologie. La formation de neuropsychologues ouverts aux nouvelles technologies de l'information et de la communication s'avère ainsi une nécessité et une urgence.

Date de soumission

13 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Providing Dementia Consultations to Veterans Using Clinical Video Telehealth: Results from a Clinical Demonstration Project. Dang S, Gomez-Orozco CA, van Zuilen MH, Levis S. *Telemed J E Health*. 2018 Mar;24(3):203-209. doi: 10.1089/tmj.2017.0089. Epub 2017 Jul 7.
2. A Multidisciplinary Model of Dementia Care in an Under-served Retirement Community, Made Possible by Telemedicine. Tso JV, Farinpour R, Chui HC, Liu CY. *Front Neurol*. 2016 Dec 23;7:225. doi: 10.3389/fneur.2016.00225. eCollection 2016.
3. Feasibility and efficacy of cognitive telerehabilitation in early Alzheimer's disease: a pilot study. Jelcic N, Agostini M, Meneghello F, Bussè C, Parise S, Galano A, Tonin P, Dam M, Cagnin A. *Clin Interv Aging*. 2014 Sep 24;9:1605-11. doi: 10.2147/CIA.S68145. eCollection 2014.
4. A break-even analysis of delivering a memory clinic by videoconferencing. Comans TA, Martin-Khan M, Gray LC, Scuffham PA. *J Telemed Telecare*. 2013 Oct;19(7):393-6. doi: 10.1177/1357633X13506532.
5. Video-telemedicine in a memory disorders clinic: evaluation and management of rural elders with cognitive impairment. Barton C, Morris R, Rothlind J, Yaffe K. *Telemed J E Health*. 2011 Dec;17(10):789-93. doi: 10.1089/tmj.2011.0083. Epub 2011 Oct 24.
6. Les déserts médicaux ou inégalités territoriales en matière de répartition de l'offre de soins
Pr. Larbi Abid ; santé maghreb
7. Comparison of the accuracy of patients' recall of the content of telephone and face-to-face consultations: an exploratory study. McKinstry B, Watson P, Elton RA, Pinnock H, Kidd G, Meyer B, Logie R, Sheikh A. *Postgrad Med J*. 2011 Jun;87(1028):394-9. doi: 10.1136/pgmj.2010.101287. Epub 2011 Mar
8. Reliability of the MMSE administered in-person and by telehealth. McEachern W1, Kirk A, Morgan DG, Crossley M, Henry C. *Can J Neurol Sci*. 2008 Nov;35(5):643-6.
9. Cognitive intervention for community-dwelling older persons with memory problems: telemedicine versus face-to-face treatment. Poon P1, Hui E, Dai D, Kwok T, Woo J. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005 Mar;20(3):285-6.
10. Feasibility of neuropsychological testing of older adults via videoconference: implications for assessing the capacity for independent living. Hildebrand R, Chow H, Williams C, Nelson M, Wass P. *J Telemed Telecare*. 2004;10(3):130-4.
11. Le RL/RI 16 items : comment lire les scores en pratique clinique ? Quels sont les pièges à éviter ? V. Hahn-Barma* *La Lettre du Neurologue* • Vol. XV - n° 8 - octobre 2011
12. Évaluation cognitive des patients illettrés et de bas niveau d'éducation, Didier Maillet, Catherine Belin, *Rev Neuropsychol* 2014 ; 6 (3) : 201-6
13. La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale FAB, Frontal assessment battery at bedside Author links open overlay panel V. Dartinet IO. *MartinaudNPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* Volume 5, Issue 29, October 2005, Pages 43-46

La sclérose latérale amyotrophique

État des lieux dans la région Constantinoise et perspectives.

M. BOUREZG, A. BOULEFKHAD, Y. SIFI,
A. HAMRI, A. MZAHM,
Service de Neurologie,
CHU Dr Benbadis, Constantine. Faculté de médecine,
Université Salah Boubnider Constantine 3.
Laboratoire de génétique et de biologie moléculaire,
Université Salah Boubnider Constantine 3.

Résumé

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone de l'adulte. Différentes formes cliniques sont classiquement individualisées. Elle est de pronostic habituellement fatal. Sa prise en charge est actuellement orientée vers la pluridisciplinarité. Elle repose sur des objectifs de soins médicaux et rééducatifs permettant de prévenir au mieux les complications. Un diagnostic précoce avec l'identification des différentes formes de début serait nécessaire pour une meilleure prise en charge. L'objectif de ce travail était de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et l'état de la prise en charge des patients atteints de SLA suivis au service de neurologie du CHU Benbadis de Constantine. Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive réalisée sur une période de 7 ans allant de Janvier 2013 à Décembre 2019. Ont été inclus tous les patients diagnostiqués SLA certaine, selon les critères d'Awaji-Shima et El Escorial révisés. Les données cliniques et paracliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Quarante-neuf patients ont été colligés, tous de l'est algérien. Un antécédent familial de SLA était retrouvé chez 3 patients. La moyenne d'âge était de 56 ans avec un sex-ratio de 2,26. Le délai de diagnostic était de 12 mois. Le début de la maladie était spinal chez 61% des patients. Le traitement par Riluzole était prescrit chez 28,6% des patients. Nos résultats se rapprochent des grandes séries de la littérature.

>>> Mots-clés :

Sclérose latérale amyotrophique, SLA, neurodégénérative, maladie du motoneurone, Riluzole.

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease in adults. Different clinical forms are classically described. It is known to be of poor prognosis. The management of ALS involves a wide range of specialized practitioners and approaches including medical treatment and physical therapy in order to prevent its complications. Early diagnosis and identification of the onset clinical variant are necessary for a better management. The objective of this work was to report the epidemiological, clinical characteristics and the state of management of patients with ALS followed in the neurology department of Constantine University Hospital. This is a retrospective, descriptive study covering the period of 7 years from January 2013 to December 2019. Included are patients diagnosed with ascertained ALS according to the revised Awaji-Shima and El Escorial criteria. Clinical and para-clinical data were collected from medical records. Forty-nine eastern algerian patients were enrolled with an average age of 56 and a sex ratio of 2.26. A family history of ALS was found in 3 cases. The diagnostic delay was 12 months. The onset of the disease was spinal in 61% of patients. Treatment with Riluzole was prescribed in 28.6% of patients. Our results show similarity to the major series in the literature.

>>> Key-words :

Amyotrophic lateral sclerosis, ALS, neurodegenerative, motoneuron disease, Riluzole.

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), dénommée aussi « maladie de Charcot » en référence au neurologue français, Jean-Martin Charcot qui l'a décrite pour la première fois en 1865 ⁽¹⁾. Aux États-Unis, elle est connue sous le nom de maladie de Lou Gehrig, célèbre joueur de base-ball décédé de cette maladie en 1941 ⁽²⁾. La SLA est une affection neurodégénérative du système nerveux touchant aussi bien le motoneurone périphérique que central, responsable d'une sclérose siégeant au niveau de la partie latérale de la moelle épinière, s'exprimant cliniquement par une amyotrophie ⁽²⁾. Elle est souvent précédée de crampes et de fasciculations exprimées à l'examen électroneuromyographique (ENMG) par des décharges asynchrones d'une fibre ou d'un groupe de fibres. La destruction irréversible et progressive de ces motoneurons ⁽²⁾ est responsable de paralysies progressives des membres, labio-glosso-pharyngo-laryngés et des muscles respiratoires à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive ⁽³⁾.

L'âge moyen de début de la SLA se situe autour de 60 ans, sa prévalence est de l'ordre de 4 à 6 pour 100.000 personnes et son incidence est de 1,7 pour 100.000 personnes ⁽⁴⁾.

Sa présentation clinique est très hétérogène, elle dépend surtout de la prédominance de l'atteinte du motoneurone, de la topographie du déficit moteur, du mode évolutif et des signes associés ⁽⁵⁾.

Elle apparaît dans la plupart des cas de manière sporadique, cependant 5 à 10% des patients ont une histoire familiale antérieure de SLA ⁽²⁾. Le diagnostic repose essentiellement sur les données cliniques et électroneuromyographiques. La neuro-imagerie n'a d'intérêt que pour le diagnostic différentiel ⁽⁶⁾.

On décrit actuellement 8 phénotypes distinctifs : la SLA classique à début spinal, la SLA à début bulbaire, les formes focalisées aux membres flail arm et flail leg, les formes spastiques pyramidales ou à début respiratoire, les formes pures d'atteinte du motoneurone périphérique (PMNP) ou pures d'atteinte du neurone moteur central (NMC) ⁽⁵⁾. Son pronostic est habituellement sévère, avec une médiane de survie de 40 mois et des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans ⁽⁷⁾. Le mécanisme exact de la dégénérescence sélective des deux neurones moteurs est encore mal élucidé, cependant la théorie multifactorielle reste probable ⁽²⁾.

La prescription du Riluzole a permis de retarder le recours à la ventilation mécanique et de prolonger de façon modeste la durée de vie. Dans les formes avancées, le Riluzole n'apporte aucun bénéfice pour le malade ⁽²⁾. En réalité, la prise en charge du patient atteint de SLA se limite à un traitement symptomatique et palliatif dans un cadre d'interventions multidisciplinaires (kinésithérapie, orthophonie, mesures diététiques, prise en charge de l'insuffisance respiratoire et support psychologique) visant à améliorer la qualité de vie des patients.

Dans notre pays, les données épidémiologiques de cette affection sont très pauvres. Notre travail a pour objectif de rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et l'état de la prise en charge des patients atteints de SLA suivis au service de neurologie du CHU Benbadis de Constantine.

Matériel et méthodes

Notre étude est descriptive, rétrospective incluant 49 patients atteints de SLA colligés au sein du service de Neurologie du CHU Constantine entre janvier 2013 et décembre 2019.

Le recueil des informations a été réalisé à partir des dossiers médicaux. La population cible est définie par l'ensemble des patients diagnostiqués SLA certaine, selon les critères d'Awaji Shima et El Escorial modifiés ⁽⁸⁾.

Toutes les SLA probables, possibles, ou toutes autres affections simulant une atteinte du motoneurone central et périphérique ont été exclues.

Les paramètres étudiés étaient : le sexe, l'âge, les antécédents personnels et familiaux, la consanguinité, l'origine géographique, la profession, le mode de début de la maladie, le délai de diagnostic, les résultats de l'ENMG et de la ponction lombaire ainsi que les modalités de la prise en charge.

La collecte des données a été codée et saisie sur le logiciel SPSS version 21.0 et exprimée en moyennes et écarts-types pour les variables quantitatives et en pourcentages pour les variables qualitatives.

Résultats

Notre étude a porté sur 49 patients avec un sex-ratio de 2,26. L'âge moyen de début était de $56 \pm 12,68$ ans avec des extrêmes allant de 34 à 78 ans et répartis selon des tranches d'âges (tableau 1).

Tableau 1 : Répartition des patients selon les tranches d'âge, la consanguinité, et le sexe

	Effectif	%
Tranches d'âge		
30-39 ans	5	10,2
40-49 ans	11	22,4
50-59 ans	9	18,4
60-69 ans	15	30,6
70-79 ans	9	18,4
Consanguinité	12	24,5
Hommes	34	69,4
Femmes	15	30,6

La majorité de nos patients était originaire de la wilaya de Constantine (28,6%), suivie de la wilaya de Mila (18%) et d'Oum El Bouaghi (18%). Les facteurs de risque étaient dominés par le tabagisme (18%), les métiers astreignants étaient les plus fréquents (30,6%) (tableau 2).

Tableau 2 : Professions et exposition professionnelle des patients

Profession	Effectif	%
Exposition chimique (peintres)	5	10,2
Métiers astreignants (agriculteurs, maçons)	15	30,6
Pas de facteurs de risque	4	8,2
Sans emploi	6	12,2
Non précisé	19	38,8

Le délai moyen de diagnostic était de 12 mois avec des extrêmes allant de 2 à 48 mois. La forme spinale (classique et pseudo-polynévritique) était prédominante (tableau 3).

Tableau 3 : Différentes formes cliniques de SLA

Formes cliniques	Effectif	%
Classique	16	32,7
Pseudo-polynévritique	14	28,6
Bulbaire	14	28,6
Respiratoire	1	2,0
Fail arm	4	8,2

La première consultation des patients était prodiguée par le généraliste (75,5%) ou les spécialistes (ORL, rhumatologue) avant leur orientation en neurologie (tableau 4).

Tableau 4 : Médecins consultés en première intention

Médecins consultés	Effectif	%
Médecin généraliste	37	75,5
ORL/CMF	5	10,2
Rhumatologue	2	4,1
Neurologue	5	10,2

ORL : oto-rhino-laryngologue, CMF : chirurgien maxillo-facial.

L'ENMG avait mis en évidence dans tous les cas, une atteinte diffuse du neurone moteur périphérique. Les résultats de la Ponction Lombaire (PL) réalisée chez 18 patients étaient sans particularité. Les troubles de la déglutition étaient présents dans 61,2% des cas. Le Riluzole a été prescrit chez 28,6% des patients. 3 patients ont bénéficié d'une ventilation non invasive (VNI) à domicile.

Discussion

L'âge moyen de début de nos patients était relativement précoce (56 ans) par rapport aux données de la littérature où il est de 61,4 ans dans la cohorte coréenne⁽¹⁰⁾ et il se rapproche de l'étude de Tlemcen⁽⁹⁾.

La nette prédominance masculine, avec un sex-ratio de 2,26 ; concorde avec les données de la littérature qui le situent entre 1 et 3⁽⁷⁾. Ceci pourrait s'expliquer par l'implication de certains facteurs : l'activité physique, les traumatismes, l'influence hormonale et l'exposition professionnelle⁽⁵⁾.

Les cas familiaux retrouvés dans 7,3% des cas rejoignent approximativement les 10% des SLA familiales décrits dans la littérature, avec un mode de transmission habituellement autosomal dominant⁽⁴⁾.

Le tabagisme, comme les métiers à risque retrouvés chez la majorité de nos patients, représentent deux facteurs de risque parmi d'autres incriminés dans l'étiopathogénie de la SLA à savoir le service militaire, l'exposition aux pesticides et aux solvants et le support génétique⁽¹¹⁾.

La forme classique, débutant aux membres supérieurs et en distal était la plus fréquente (32,7%), suivie de la forme pseudo-polynévritique qui est caractérisée par un début souvent unilatéral et un déficit de type périphérique (28,6%). Ces deux formes représentant le type spinal (61,3%) étaient majoritaires rejoignant l'étude Tlemcénienne (82%)⁽⁹⁾.

La fréquence de la forme bulbair observée chez 28,6% rejoint les données de la littérature (33%)⁽¹¹⁾.

Le délai moyen de diagnostic, de 12 mois (2-48 mois) est comparable avec celui de la littérature⁽⁵⁾.

Les premières consultations étaient majoritairement assurées par les médecins généralistes (75,5%), et se rapprochent des résultats des travaux de Limoges (88,3%); suivis par les neurologues (5,2%), les rhumatologues (2,6%), les ORL (2,6%) et les psychiatres (1,3%)⁽¹³⁾.

L'ENMG conforte le diagnostic en objectivant des signes d'atteinte du motoneurone périphérique⁽⁵⁾.

Le riluzole n'a pas donné de résultats probants chez les patients constantinois. Des travaux de la mayo clinic confirment sa faible efficacité⁽⁵⁾. L'Edaravone, un antioxydant approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) en 2017 n'apporte également qu'un effet modeste⁽⁶⁾.

L'état nutritionnel de nos patients (15/49) évalué chaque 3 mois par son index de masse corporelle (IMC) a permis d'améliorer la qualité de vie.

La décision de gastrostomie par voie percutanée s'avère nécessaire quand les troubles bulbaires sont sévères ou quand l'état nutritionnel du patient se dégrade⁽⁵⁾.

L'apport de la VNI (ventilation non invasive) dans notre expérience a été bénéfique. Elle a amélioré la qualité de vie des patients avec une survie prolongée pouvant aller au-delà de 40 mois.

L'insuffisance respiratoire chronique doit faire l'objet d'une prise en charge précoce par la mise en œuvre de soins adaptés : VNI intermittente, assistance à la toux, VNI en continu, voire la trachéotomie⁽¹²⁾, ce qui suggère la généralisation de ces techniques pour tous nos patients.

Conclusion

Notre travail peut contribuer à l'enrichissement des données épidémiologiques sur la SLA dans notre pays, néanmoins, des études prospectives multicentriques s'avèrent nécessaires.

Cette étude a permis de confirmer l'hétérogénéité phénotypique de la maladie et de proposer des alternatives thérapeutiques palliatives prolongeant la médiane de survie.

Nos perspectives portent essentiellement sur l'établissement d'un registre SLA, la création de consultations pluridisciplinaires impliquant tous les intervenants de la SLA, pour une meilleure prise en charge du patient afin d'alléger le fardeau économique et psychologique aux patients et leurs proches.

Date de soumission

21 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. P Bouche, N Le Forestier. Sclérose latérale amyotrophique(I) Aspects cliniques. EMC1999, 17-078-A-10
2. P.F. Pradat, P. Corcia, V. Meininger. Sclérose latérale amyotrophique. EMC 2016 – Neurologie, Vol.13, n°2, 17-078-A-10EMC – Neurologie. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0378\(15\)45800-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0378(15)45800-2)
3. V. Brunaud-Danel, C. Moreau, D. Devos, L. Defebvre. Les nouvelles voies de recherche thérapeutique dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Pratique Neurologique – FMC 2016 ; 7 : 9–15
4. Hélène Brocq. Une réflexion sur la prise en charge des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (2006). Med Pal ; 5 : 337-342
5. Hamidou. Épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique : Facteurs de risque, incidence et Phénotypes (2015), thèse, Consulté à l'adresse tel.archives-ouvertes.fr.
6. Björn Oskarsson, Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018, Mayo Clin Proc. n XXX 2018
7. Conférence de consensus, Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique (2005), Haute Autorité de santé
8. Joao Costa, Michael Swash, Mamede de Carvalho, Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis, arch neurol/vol 69 (no. 11), nov 2012
9. Merini Selma, Profil épidémiologique de la SLA dans la région de Tlemcen. Revue neurologique 2017, 1 7 3 S
10. Jun KY, et al., Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. Neurol Neurosurg Psychiatry, 10.1136/jnnp-2018-318974
11. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. Handbook of Clinical Neurology 2016, Vol. 138 (3rd series) Neuroepidemiology
12. Cuvelier, H. Prigent. Particularités de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Session a43 : situations difficiles en ventilation pour les patients atteints de maladies neuromusculaires. Revue des Maladies Respiratoires Actualités (2012) 4, 187-189.
13. Torny F. Torny, M. Lacoste, J.M. Nguyen, M.E. Tymoczko-Nguyen, P. Couratier. Étude des causes du retard au diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique. Mémoire. Rev Neurol (Paris) 2006; 162 : 5, 617-622

Maladie de Parkinson et Helicobacter pylori : à propos de 20 cas

M. Bensaadi, N. Slimani, Z. Amamra,
Y. Koubcı, H. Bouzenada,
Service de Neurologie,
Hôpital Central de l'Armée Mohamed Seghir Nekkache,
Ain Naâdja, Alger.



Résumé

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative chronique caractérisée par des symptômes moteurs et non moteurs. La prévalence de la maladie de Parkinson dans le monde est variable, suggérant fortement l'implication de facteurs génétiques et environnementaux dans sa pathogénèse. Helicobacter pylori (H. pylori) est une infection commune, avec une haute prévalence dans le pourtour méditerranéen, principalement impliquée dans la survenue de gastrite et d'ulcères chroniques, elle a été récemment impliquée dans la physiopathologie de pathologies neurologiques diverses, tel que les démences, la sclérose en plaque et la maladie de Parkinson. Cette étude a pour but d'évaluer les effets de l'éradication de l'H. pylori sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson.

>>> Mots-clés :

Maladie de Parkinson, Helicobacter pylori.

Introduction

La maladie de Parkinson (PD) est une maladie neuro-dégénérative chronique. La variabilité de sa prévalence à travers le monde suggère le rôle prépondérant de facteurs génétiques et environnementaux dans sa pathogénèse.

L'infection par Helicobacter pylori (H. pylori) a une haute prévalence dans notre pays.

H. pylori est mis en cause dans la survenue de gastrites chroniques et d'ulcères, mais également dans la survenue de pathologies extradiigestives, telles que les démences, la sclérose en plaques et la maladie de Parkinson.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer la physiopathologie et le rôle de l'H. pylori dans la genèse

Abstract

Parkinson disease (PD) is a chronic, progressive neurodegeneration disease characterized by both motor and non motor features. The variable prevalence of PD through the world suggests that environmental and genetic factors may play an important role in disease pathogenesis. Helicobacter pylori (H. pylori) infection is one of the most common chronic infection, with high prevalence in the Mediterranean area. H. pylori mostly causes gastritis and peptic ulcer but is also linked to other gastrointestinal disorders including neurological diseases such as dementia, multiple sclerosis and PD. The study aimed to investigate the effect of H. pylori eradication on the motor symptoms of Parkinson's disease.

>>> Key-words :

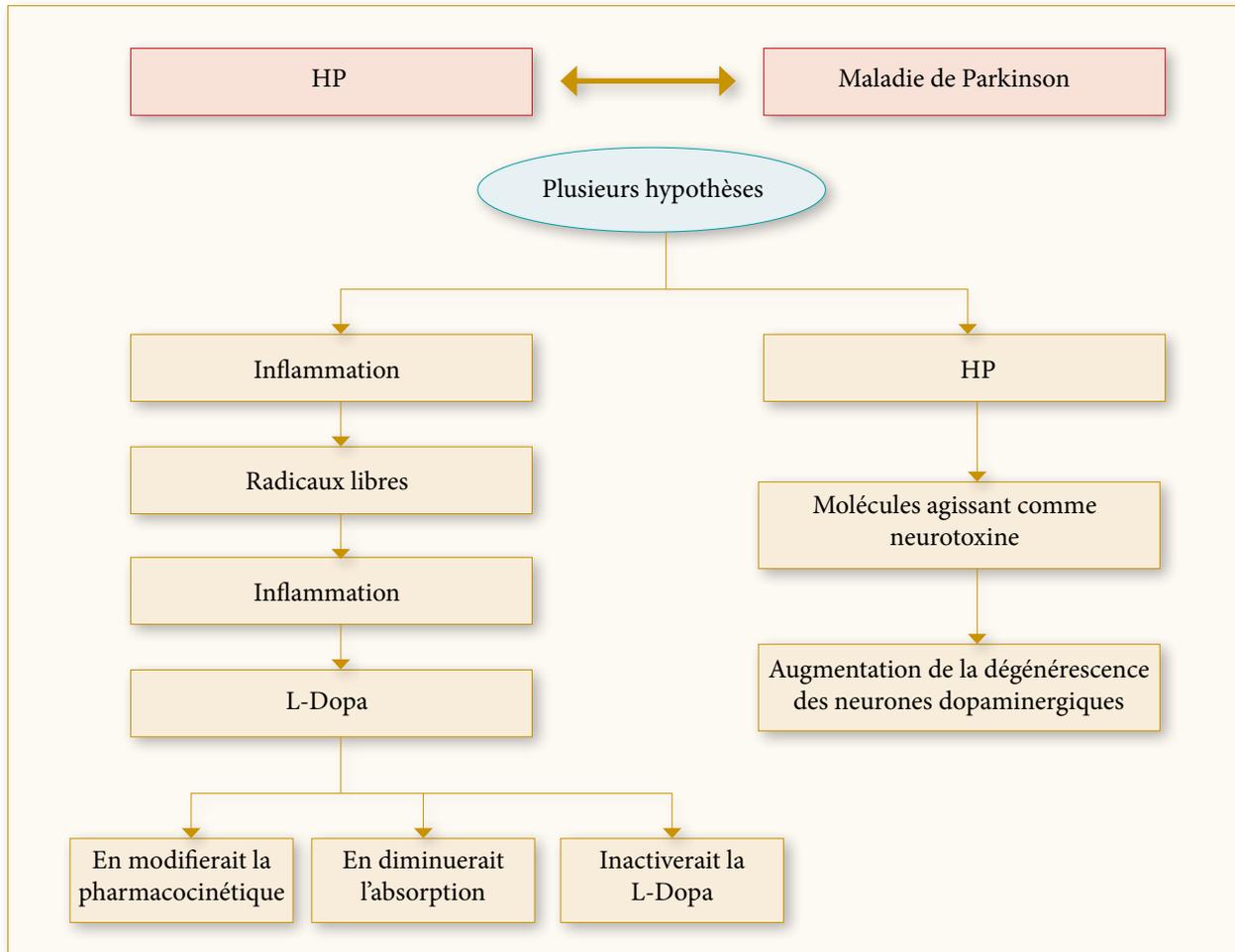
Parkinson disease, Helicobacter pylori.

de la maladie de Parkinson. La principale hypothèse décrite dans la littérature fait référence à la sécrétion de neurotoxines induisant une dégénérescence des neurones dopaminergiques.

D'autres hypothèses sont liées aux différents phénomènes pro-inflammatoires consécutifs à l'infection chronique.

Le duodénum étant le site d'absorption préférentiel de la L-Dopa, plusieurs articles de la littérature supposent que H. pylori pourrait influencer la pharmacocinétique de l'absorption de la L-Dopa et même l'inactiver, en altérant la muqueuse duodénale.

Ci-contre un schéma des différentes hypothèses actuelles



Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective expérimentale type évaluation avant et après traitement.

Elle a concerné 20 patients atteints de la maladie de Parkinson, chez lesquels nous avons réalisé une FOGD

(fibroscopie oeso-gastroduodénale) avec biopsie, confirmant leur atteinte par H. pylori. Une évaluation de leur pathologie a été réalisée grâce au score MDS-UPDS moteur, avant et après traitement de l'infection par H. pylori.

Critères d'inclusion	Critères de non inclusion
1- Age \geq 60 2- Patients répondant aux critères de maladie de Parkinson	1. Antécédents de chirurgie gastrique 2. Antécédents de traitement de l'H. pylori 3. Récent changement dans la thérapeutique (réajustement du traitement dopaminergique) 4. Antécédents de chirurgie de la maladie de Parkinson

Test statistique réalisé : Test de Wilcoxon à échantillons appariés, avec un niveau de signification à 0,05.

¹ MDS-UPDRS = Echelle MDS-UPDRS, Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (NDLR).

Résultats

Sur les 20 patients de l'étude (13 hommes / 7 femmes) :

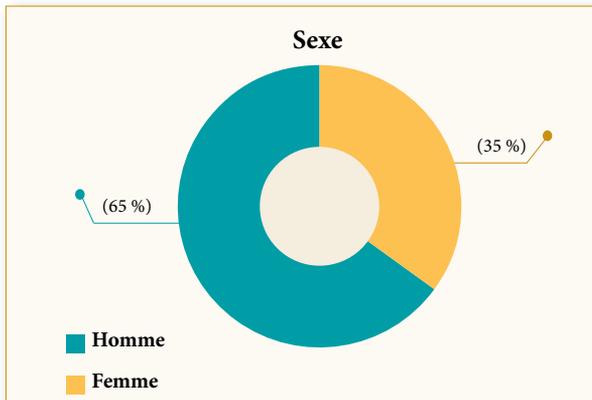


Figure 1 : Répartition selon le sexe

- 70% des patients ont amélioré leur score UPDRS moteur d'une moyenne de 5,4 points lors du contrôle à 1 mois après éradication de l'H. pylori .
- Aucune amélioration n'a été notée après éradication chez 30% des patients.

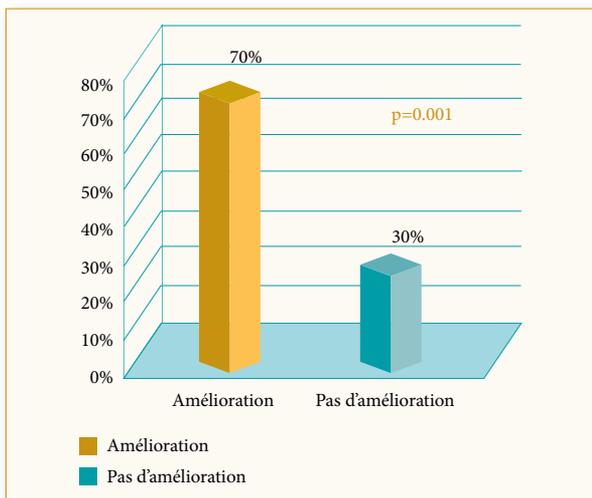


Figure 2 : Score UPDRS moteur après traitement de H. pylori.

On note une nette amélioration du score après éradication de l'*Helicobacter pylori* et cette amélioration est significative sur le plan statistique ($p=0,001$).

Discussion

Plusieurs études ont démontré l'implication de l'H. pylori dans la maladie de Parkinson. Cette relation est en premier lieu née lorsque plusieurs études cliniques ont montré la haute prévalence des sérologies H. pylori positives chez les patients parkinsoniens.

Puis la relation est devenue encore plus significative lorsqu'une étude réalisée en 2017 a montré une corrélation entre l'infection par l'H. pylori et le risque de développer une maladie de Parkinson [1].

Nilsen et al, ont démontré que la prescription du traitement d'éradication de l'H. pylori cinq ans avant le diagnostic de la maladie de Parkinson est associée à une diminution de 45% du risque de développer la maladie.

Ils ont conclu que l'infection chronique par H. pylori contribue à la pathogénèse de la maladie de Parkinson, bien avant l'apparition des signes moteurs de la maladie. Bien que la plupart des études indiquent que la prévalence de l'infection par H. pylori est bien supérieure dans la maladie de Parkinson que chez les sujets témoins, plusieurs controverses subsistent concernant la physiopathologie précise de l'implication de l'H. pylori dans la maladie de Parkinson.

Cinq études [2,3,4,5,6] suggèrent que les patients infectés avaient une augmentation des fluctuations motrices, ainsi qu'un UPDRS score plus élevé. L'éradication de l'H. pylori a montré une amélioration des symptômes de la maladie de Parkinson [6] ; cette amélioration a été notable principalement chez les patients traités par levodopa, avec augmentation de la biodisponibilité et une diminution des fluctuations motrices.

Auparavant, cela a été notifié dans trois études [2,7,8] dont l'une réalisée en 2018, prouvant l'augmentation de l'absorption de levodopa après éradication de l'infection H. pylori versus les sujets témoins recevant un placebo.

Conclusion

Cette étude a été réalisée dans le but d'observer les effets de l'éradication de l'H. pylori sur les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson. Un échantillon plus grand est souhaitable afin de mieux préciser l'impact et l'implication de cette bactérie sur la pathologie extra digestive, en particulier sur la maladie de Parkinson.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. X. Shen, H. Yang, Y. Wu, D. Zhang, H. Jiang, Association of *Helicobacter pylori* infection with Parkinson's disease: a meta-analysis, *Helicobacter* (2017).
2. W.Y. Lee, W.T. Yoon, H.Y. Shin, S.H. Jeon, P.L. Rhee, *Helicobacter pylori* infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease, *Mov. Disord.* 23 (12) (2008) 1696–1700.
3. H. Hashim, S. Azmin, H. Razlan, N.W. Yahya, H.J. Tan, M.R. Manaf, N.M. Ibrahim, Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves levodopa action, clinical symptoms and quality of life in patients with Parkinson's disease, *PLoS One* 9 (11) (2014) e112330.
4. K.R. Mridula, R. Borgohain, V. Chandrasekhar Reddy, V. Bandaru, T. Suryaprabha, Association of *Helicobacter pylori* with Parkinson's disease, *J. Clin. Neurol.* 13 (2) (2017) 181–186.
5. H. Liu, W. Su, S. Li, W. Du, X. Ma, Y. Jin, K. Li, H. Chen, Eradication of *Helicobacter pylori* infection might improve clinical status of patients with Parkinson's disease, especially on bradykinesia, *Clin. Neurol. Neurosurg.* 160 (2017) 101–104.
6. M. Pierantozzi, A. Pietroiusti, A. Galante, G. Sancesario, G. Lunardi, E. Fedele, P. Giacomini, P. Stanzione, *Helicobacter pylori*-induced reduction of acute levodopa absorption in Parkinson's disease patients, *Ann. Neurol.* 50 (5) (2001) 686–687.
7. M. Pierantozzi, A. Pietroiusti, L. Brusa, S. Galati, A. Stefani, G. Lunardi, E. Fedele, G. Sancesario, G. Bernardi, A. Bergamaschi, A. Magrini, P. Stanzione, A. Galante, *Helicobacter pylori* eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations, *Neurology* 66 (12) (2006) 1824–1829.
8. D.J. McGee, X.H. Lu, E.A. Disbrow, Stomaching the possibility of a pathogenic role for *Helicobacter pylori* in Parkinson's disease, *J. Parkinsons Dis.* 8 (3) (2018).

La stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson

Quelle place et quelle technique ?

H. LEKLOU, F. YSMAIL DAHLOUK,
Service de Neurologie,
CHU Mohamed-Lamine Debaghine, Bab El Oued, Alger.

Résumé

La stimulation cérébrale profonde (SCP) dans la Maladie de Parkinson (MP) n'est envisagée qu'en cas de symptômes invalidants, malgré une pharmacothérapie optimisée. Elle est contre-indiquée en cas de démence, de pathologie psychiatrique non contrôlée et/ou d'affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme. La principale cible est le noyau sous-thalamique. La SCP est remarquablement efficace sur les symptômes. Le bon positionnement des électrodes limite le risque de survenue d'effets indésirables qui peuvent être généralement évités par l'ajustement des paramètres de stimulation.

>>> Mots-clés :

Stimulation cérébrale profonde, maladie de Parkinson, traitement chirurgical.

Introduction

Dans les années cinquante, des lésions des noyaux gris centraux furent les premiers traitements de la maladie de Parkinson (MP). Ces lésions consistaient en thermo-coagulations réalisées en condition stéréotaxique au sein du thalamus (thalamotomies) pour le contrôle du tremblement.

Par la suite, la coagulation d'une partie limitée du pallidum interne fut proposée pour contrôler les dyskinésies dopa-induites invalidantes et plus partiellement le syndrome akinéto-rigide et trémulant. Après l'avènement de la dopathérapie, le nombre de ces interventions a fortement diminué.

Au cours de ces interventions lésionnelles, la stimulation électrique était un moyen permettant d'identifier la cible stéréotaxique ; elle était utilisée chez un patient sous anesthésie locale afin de rechercher un effet indésirable et la thermolésion n'étant alors effectuée qu'en son absence. En effet, cette procédure thérapeutique, surtout quand elle est bilatérale, pouvait être à l'origine de

Abstract

Deep Brain Stimulation (DBS) in Parkinson's disease (PD) is only considered in the case of invalid symptoms despite optimized pharmacotherapy. It is contra-indicated in the case of dementia, non-controlled psychiatric pathology and/or associated affection with risk of progression in the medium term. The main target is the sub-thalamic nucleus. DBS is remarkably effective on symptoms. The correct positioning of the electrodes limits the risk of occurrence of undesirable effects which can usually be avoided by adjusting the stimulation parameters.

>>> Key-words :

Deep brain stimulation, Parkinson disease, surgical treatment.

troubles cognitifs, de l'équilibre et de dystonie.

Progressivement, cette stimulation électrique fut utilisée pendant des jours ou des semaines, afin de sélectionner les électrodes les plus efficaces parmi plusieurs implantées, avant de procéder à la chirurgie lésionnelle. Cette stimulation électrique était effectuée à diverses fréquences mais le plus souvent à 50 Hz, elle pouvait modifier le tremblement d'un patient éveillé, soit l'aggraver, soit l'améliorer. Ce n'est qu'en 1987 que Benabid a pu montrer que, seule une fréquence de stimulation du thalamus supérieure à 100 Hz, dite à haute fréquence, permettait de supprimer le tremblement, mimant ainsi l'effet d'une lésion dans le même site, mais avec l'avantage crucial de la réversibilité et de l'adaptabilité des paramètres électriques.

Une meilleure connaissance de l'organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux a permis ces dernières années un développement spectaculaire de la neurochirurgie fonctionnelle avec tout particulièrement l'avènement

de la stimulation au sein d'une structure cible : initialement le thalamus et plus récemment dans deux autres structures profondes que sont le pallidum interne et le noyau subthalamique.

Bases physiopathologiques de la stimulation cérébrale profonde dans la MP

Les symptômes moteurs de la maladie résultent principalement d'une dégénérescence de la voie directe inhibitrice entre le striatum et le pallidum interne ; la diminution de l'inhibition sur le pallidum est à l'origine de son hyperactivité.

Parallèlement, l'effet inhibiteur exercé par la dopamine sur la voie indirecte, passant par le pallidum externe, le noyau subthalamique, puis le pallidum interne, est aussi diminué.

La conséquence principale est une augmentation de l'activité des neurones glutaminergiques du noyau subthalamique qui stimulent de façon excessive les deux structures cibles : la substance noire réticulée et le pallidum interne.

Ainsi, cette hyperactivité subthalamique à l'origine de l'hyperactivité pallidale interne entraîne une inhibition tonique majeure du thalamus moteur et, par la même, la perte de l'activation normale des aires motrices corticales qui rend compte de la symptomatologie. L'activité excessive du noyau subthalamique joue donc un rôle clé dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

La méthode de stimulation du noyau subthalamique a été introduite en 1993 par l'équipe Grenobloise. La stimulation du noyau subthalamique inhibe l'hyperactivité de cette structure et par conséquent réduit l'action inhibitrice du pallidum interne sur le thalamus, facilitant la volée éfferente excitatrice du thalamus vers le cortex. La stimulation cérébrale profonde à haute fréquence a connu beaucoup de progrès et suscite un immense espoir ; même en l'absence d'une compréhension claire et universellement admise de ses principes et ses mécanismes d'action, qui font même encore l'objet de controverse.

Intérêt de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde de ces structures reproduit l'effet thérapeutique souhaité sans induire de lésion anatomique.

La stimulation cérébrale et le traitement médicamenteux ont une action antiparkinsonienne similaire, la différence est que la chirurgie permet de diminuer de façon drastique le traitement L-Dopa, ce qui permet par

conséquent de réduire la fréquence des dyskinésies. Elle présente par rapport à la technique lésionnelle de nombreux avantages :

- Elle est hyper sélective et modulable ;
- Elle peut être réalisée de façon uni ou bilatérale ;
- Les effets secondaires, qui sont parfois rencontrés, sont réversibles après arrêt de la stimulation ou diminution de son intensité.

En revanche, son inconvénient majeur est son coût élevé.

Les multiples avantages de la stimulation cérébrale profonde font que cette technique, moins invasive, est actuellement largement préférée à la thermo lésion.

Indications

Cette chirurgie reste réservée à des patients :

- Ayant une forme évoluée et sévère de maladie de Parkinson idiopathique (au moins 5 ans) ;
- Ne répondant pas au traitement médical classique optimisé (les différentes associations médicamenteuses ne permettent qu'un contrôle limité). Un traitement est considéré comme optimisé lorsque les options thérapeutiques ont été correctement tentées (utilisation d'un agoniste dopaminergique, L-dopa fractionnée à la dose de 800 mg/j, pour au moins trois mois, essai d'un inhibiteur de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase), etc.). Un essai d'ajustement sur une période de l'ordre de six mois par un neurologue expert en MP est légitime. Vu l'amélioration de la qualité de vie par la SCP comparée aux ajustements médicamenteux, et la stabilité à long terme de ses effets (> 10 ans), l'épuisement de toutes les possibilités médicamenteuses avant d'envisager une opération est à proscrire ;
- Présentant des effets indésirables sévères secondaires aux médicaments antiparkinsoniens. Il s'agit généralement de fluctuations motrices (c'est-à-dire de fluctuations d'effet des médicaments tels que les blocages de fin de dose ou imprévisibles), et de dyskinésies (mouvements anormaux secondaires au traitement dopaminergique pulsatile), compromettant les activités de la vie quotidienne,
- Conservant une excellente sensibilité à la L- dopa (très bonne amélioration de la symptomatologie parkinsonienne au maximum d'effets du traitement dopaminergique).

Contre-indications

Pour être candidats à la SCP, les patients ne doivent pas présenter

- De démence. En cas de doute sur une démence débutante,

il est important de réévaluer le patient au minimum six mois plus tard pour voir s'il existe une aggravation progressive.

- D'anomalies à l'IRM encéphalique pouvant augmenter le risque hémorragique lors de l'implantation.
- D'affection concomitante à potentiel évolutif à moyen terme (cancer non contrôlé par exemple) ou augmentant le risque opératoire (pathologie cardiaque instable, encéphalopathie vasculaire sévère, nécessité d'un traitement anticoagulant permanent pour une valve cardiaque mécanique, etc.).
- De troubles psychiatriques florides et non contrôlés. Un syndrome dépressif majeur doit être corrigé avant l'indication opératoire. Des hallucinations ou une psychose, secondaires à de fortes doses de traitement dopaminergique ne contre-indiquent pas formellement une SCP.

Les contre-indications relatives sont

- Un âge avancé. Entre 75 et 80 ans, chaque patient doit être évalué en fonction de son statut cognitif et de son état général car il existe un risque plus grand d'aggravation cognitive et de complications chirurgicales ainsi qu'un moins bon rapport bénéfice-risque. L'intervention est contre-indiquée chez les patients de plus de 80 ans sauf pour la cible thalamique.
- Les signes axiaux (dysarthrie, trouble de l'équilibre, troubles de la marche, tels que le freezing et les chutes) dopa-résistants. Ils résultent généralement de lésions non dopaminergiques, et ne sont pas améliorés par le traitement dopaminergique ni par la SCP. S'ils répondent à la L-dopa, ils ne sont pas une contre-indication. Une fois l'ensemble de ces critères mesurés, l'indication opératoire est retenue après une appréciation du rapport bénéfice-risque pour chaque patient. La décision chirurgicale est prise en concertation multidisciplinaire (neurologue, neurochirurgien, psychiatre et neuropsychologue).

Quel bilan pré-chirurgical ?

L'évaluation préopératoire minutieuse en milieu spécialisé se fait en collaboration étroite entre les neurologues et les neurochirurgiens. Elle a pour but :

- D'éliminer un autre syndrome parkinsonien, notamment d'origine dégénérative ;
- De vérifier si la maladie est sévère et handicapante ;
- De vérifier si le traitement médical a été bien conduit, et bien toléré ;
- De vérifier s'il existe encore une bonne sensibilité à la L-dopa appréciée par le score UPDRS III (une amélioration

de plus de 30% est considérée comme cliniquement significative) ;

- D'écarter les éventuelles contre-indications à la chirurgie (voir plus haut).

Cibles de stimulation

Nous avons vu qu'elles étaient classiquement au nombre de trois :

• Le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le pallidum interne et le noyau subthalamique.

- Le noyau ventral intermédiaire du thalamus

La stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus a été très longtemps proposée dans les formes tremblantes sévères, invalidantes dans la vie quotidienne et résistantes à un traitement médical bien conduit, ou en cas d'effets secondaires limitant l'augmentation posologique.

L'efficacité reste très limitée sur la rigidité et sur les dyskinésies, alors que cette stimulation n'agit pas sur l'akinésie, justifiant de poursuivre après l'intervention un traitement antiparkinsonien classique.

Les effets secondaires se traduisent par des dyskinésies et plus rarement des manifestations dystoniques mineures et réversibles après réduction de l'intensité de la stimulation.

• Le pallidum interne

La stimulation de la partie ventro-postéro-latérale du pallidum interne fut proposée dans un premier temps pour le traitement des dyskinésies sévères induites par la L-dopa ; le caractère le plus souvent bilatéral des symptômes justifiait une stimulation bilatérale d'emblée. En cas de dyskinésies unilatérales, la stimulation est unilatérale mais les patients doivent être opérés du côté controlatéral dans quelques années.

L'efficacité de la stimulation pallidale sur la triade parkinsonienne reste très variable avec un bénéfice chiffré entre 30 et 80% selon les cas. Les effets secondaires peuvent se traduire notamment par une dysarthrie ou des troubles cognitifs.

• La stimulation du noyau subthalamique

La stimulation du noyau subthalamique permet un contrôle de la plupart des symptômes de la maladie de Parkinson, que ce soit le syndrome akinéto-rigide et tremblant, mais aussi les mouvements involontaires dont le contrôle est obtenu secondairement après la diminution, voire la suppression totale dans certains cas, des traitements antiparkinsoniens.

Un recul de quelques années confirme que, si l'effet thérapeutique de la stimulation de cette structure se maintient ; il ne semble pas empêcher la survenue de certains symptômes tels que les troubles posturaux et intellectuels.

L'apparition secondaire de troubles axiaux dopa-résistants (instabilité posturale, enrayages cinétiques de la marche, dysarthrie) des troubles cognitifs et d'une apathie, observés chez certains patients, peut être la conséquence de l'évolution naturelle de la maladie mais semble parfois précipitée par la stimulation subthalamique, sans qu'il soit possible à l'heure actuelle de prévoir une telle évolution.

Implantation des électrodes et du neurostimulateur

La thermo lésion et la mise en place des électrodes dans les cibles choisies sont fondées sur la fusion de l'imagerie entre la tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale mais aussi sur l'enregistrement électrophysiologique per-opératoire dans la stimulation cérébrale profonde. La cible, le trou trépan et la trajectoire sont définis par l'image de l'unité de fusion afin d'éviter les ventricules et les structures vasculaires. Les séquences IRM T1 et T2 aident à visualiser le STN (noyau subthalamique). La précision de ces emplacements est obtenue avec la macro stimulation en cas de thalamotomie ou pallidotomie et des micro-enregistrements per-opératoires en cas de stimulation cérébrale profonde (image 1).



Image 1 : Image de la série personnelle du Dr Ysmail Dahlouk

Le patient subira aussi une implantation d'un boîtier de stimulation (neurostimulateur), qu'il utilisera pour déclencher l'impulsion électrique (> 80 Hz) (image 2).

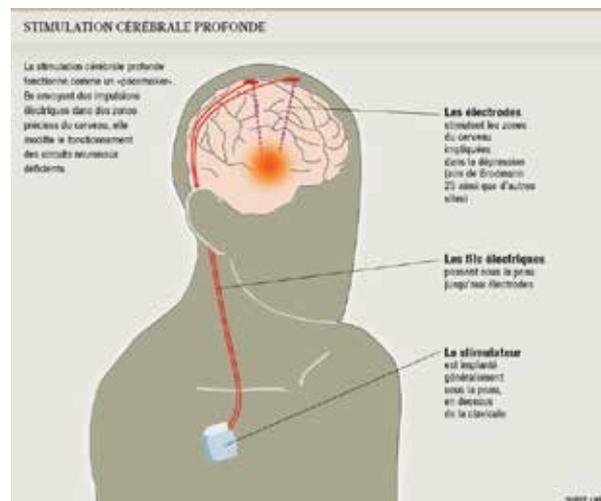


Image 2 : Implantation d'un boîtier de stimulation (neurostimulateur)

Comment ça se passe au bloc opératoire en pratique ?

- La fusion des images entre scanner et IRM se fait en utilisant la station de travail neuronavigation.
- Les coordonnées de la cible STN ainsi que la trajectoire sont choisies selon les coordonnées théoriques du STN selon le plan AC-PC (STN).
- La même procédure est utilisée pour l'autre côté.
- Les micro-enregistrements effectués par le neurologue (figure 1).

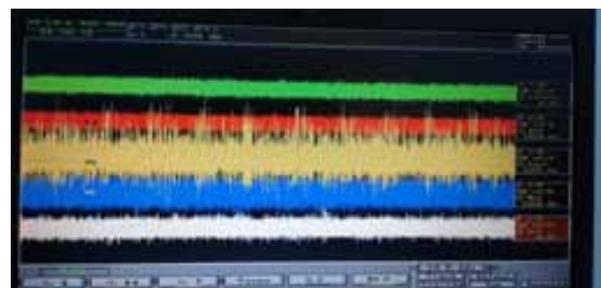


Figure 1 : Enregistrement réalisé par Dr Ysmail Dahlouk

La programmation est le temps du neurologue et consiste à programmer plusieurs paramètres électriques : (fréquence, voltage, durée d'impulsion, configuration des quatre contacts de l'électrode).

Ces paramètres peuvent être adaptés tout au long de la surveillance post-opératoire des patients afin d'optimiser la réponse thérapeutique.

Suivi post-opératoire

Une bonne coopération du patient est indispensable ; ce dernier devra notamment accepter un suivi régulier pour le réglage des différents paramètres de stimulation ; en effet, il est important de réajuster les paramètres de stimulation en fonction du devenir post-opératoire des patients.

Résultats

La stimulation du NST¹ reproduit les effets de la dopathérapie et élimine les fluctuations propres à ce traitement quand il est administré au long cours. Le patient pourra donc se retrouver de façon permanente en période ON sans dyskinésie. Après un an de SCP du NST, les activités de la vie quotidienne et les symptômes moteurs sont améliorés de 60% comparés à l'état pré-chirurgical sans médicament.

La stimulation permet d'améliorer en moyenne de 80% le tremblement, 67% la rigidité, 56% l'akinésie, 55% la marche et 73% la durée des blocages journaliers. La dopathérapie est diminuée d'environ 50% avec amélioration, voire disparition des dyskinésies et des phénomènes dystoniques. La SCP améliore aussi la douleur, les fluctuations psychiques, les symptômes dysautonomiques, la qualité du sommeil ainsi que les troubles du contrôle des impulsions grâce à la diminution du traitement dopaminergique. L'amélioration des scores de qualité de vie est de 13 à 24% lorsque des échelles incluent les aspects psychologiques, sociaux et moteurs de la vie quotidienne. Des mauvais scores de qualité de vie sont associés à une humeur dépressive et à une apathie. La réduction des traitements, l'efficacité motrice de la SCP et les altérations de la fluence verbale secondaire à la SCP n'ont pas d'impact sur la qualité de vie.

L'amélioration motrice globale se maintient à 54% à cinq ans (75% pour le tremblement, 71% pour la rigidité, 48% pour l'akinésie, 52% pour la marche) et 36% à onze ans (69% pour le tremblement, 44% pour la rigidité, 28% pour l'akinésie, 30% pour la marche).

En revanche, la SCP ne permet pas de stopper l'évolution naturelle de la maladie et l'apparition des signes dopa- et SCP-résistants tels que les signes axiaux (dysarthrie, dysphagie, instabilité posturale, troubles de la marche) et les troubles cognitifs. Ainsi, les signes cardinaux de la maladie et les fluctuations motrices restent bien contrôlés, mais la qualité de vie des patients se dégrade progressivement par l'apparition de chutes, de dysphagie, d'incontinence urinaire et de démence.

Complications non chirurgicales

Les risques de l'intervention chirurgicale

- Confusion mentale ;
- Hémorragie cérébrale ;
- Infections.

Les risques liés au matériel implanté

- Mauvais fonctionnement de l'électrode ;
- Sa fracture ;
- Sa migration ;
- Érosion cutanée.

Complications non chirurgicales liées à la stimulation

Le bon positionnement des électrodes limite le risque de survenue d'effets indésirables. Ceux provoqués par la SCP sont réversibles à son arrêt et peuvent être généralement évités par l'ajustement des paramètres de stimulation.

• Problèmes moteurs

Dyskinésies

La survenue de dyskinésies lors de l'augmentation de l'intensité de stimulation du NST est le signe d'un positionnement optimal des électrodes. Les dyskinésies s'estompent au fil des semaines, et avec la réduction du traitement médicamenteux. La survenue de dyskinésies implique une augmentation prudente des paramètres de stimulation et un ajustement rapide du traitement dopaminergique.

Troubles de la marche

Contrairement aux troubles de la marche et de l'équilibre dopa-sensibles qui sont améliorés par la SCP, les troubles de la marche sont parfois directement induits par la SCP ; ils seraient dus à la diffusion du courant aux fibres pallidothalamiques, à l'effet négatif de la stimulation à haute fréquence ou à l'effet suboptimal de la SCP augmentant l'asymétrie de l'akinésie aux jambes.

Troubles de la parole

L'aggravation de l'hypophonie et la dysarthrie est multifactorielle et elle serait liée à la diffusion du courant aux faisceaux corticobulbaire ou cérébellothalamique, et/ou à l'évolution de la maladie. Lorsqu'elle est due à la SCP, elle s'améliore par la réduction de l'amplitude de stimulation ou par le recours à une stimulation plus focale.

• Problèmes généraux

Syndrome des jambes sans repos (SJSR)

Ce phénomène nécessite une réintroduction de la médication

¹ NST = Noyau Subthalamique (NDLR)

dopaminergique vespérale quand celle-ci a été arrêtée. Une légère augmentation de la SCP peut être tentée, car ce syndrome réagit parfois à la stimulation du NST.

Prise de poids

La prise de poids serait due à une amélioration de la capacité du patient à s'alimenter et l'effet de la SCP sur l'hypothalamus. En pratique, il faut prévenir les patients et donner des conseils diététiques afin d'éviter des prises de poids excessives.

Problèmes neuropsychologiques

La SCP du NST ne module pas uniquement les circuits cortico-sous-corticaux moteurs mais aussi les circuits limbiques et ainsi provoque des troubles neuropsychiatriques.

Dépression ou euphorie

Une euphorie, voire un état maniaque, peuvent être observés après SCP du NST. Une dépression, avec risque suicidaire, est aussi observée et elle est favorisée par les antécédents dépressifs, la baisse du traitement dopaminergique postopératoire et les difficultés sociales et psychologiques à s'adapter aux modifications rapides induites par la chirurgie. Ces effets opposés s'expliquent par les différences de localisation des électrodes, de dénervation mésolimbique et de prise en charge médicamenteuse.

Apathie

L'apathie ou manque de motivation et d'initiative est fréquemment rencontrée dans la MP. Après SCP du NST, elle peut apparaître ou s'aggraver dans 12 à 24% des cas. Elle résulterait non seulement de la réduction postopératoire des traitements dopaminergiques mais serait aussi en lien avec un profil dégénératif dopaminergique prédominant à l'aire tegmentale ventrale, induisant une plus grande déplétion dopaminergique mésocortico-limbique chez certains patients. La réintroduction ou l'augmentation d'un traitement par agoniste dopaminergique permet d'améliorer l'apathie. Ainsi, l'attitude générale actuelle est de ne pas complètement supprimer les traitements dopaminergiques après la chirurgie.

Troubles cognitifs

La SCP du NST peut entraîner une réduction de la fluence verbale et une augmentation de l'impulsivité. Un déclin de la mémoire de travail et du fonctionnement

cognitif global peut être observé. Il n'est cependant pas lié à la SCP du NST mais à la lésion de la tête du noyau caudé lors de la chirurgie. Une trajectoire via le noyau caudé doit donc être évitée.

Conclusion

Le recours à un traitement neurochirurgical au cours de la maladie de Parkinson ne concerne qu'un nombre relativement restreint de patients répondant à des critères de sélection bien définis.

C'est une chirurgie lourde mais qui donne d'excellents résultats si les indications sont bien respectées.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. P. Pollak Deep brain stimulation for Parkinson's disease – patient selection. *Handb Clin Neurol* 2013 (116)
2. WMM Schuepbach J Rau K Knudsen Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 2013 (368)
3. P Limousin P Krack P Pollak Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1998 (339)
4. KA Follett FM Weaver M Stern Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2010 (362)
5. VJJ Odekerken T van Laar MJ Staal Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson's disease (NSTAPS study): A randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013 (12)
6. AL Benabid P Pollak E Seigneuret Chronic VIM thalamic stimulation in Parkinson's disease, essential tremor and extra-pyramidal dyskinesias. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1993 (58)
7. T Witjas E Kaphan J Régis Effects of chronic subthalamic stimulation on nonmotor fluctuations in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007 (22)
8. D Floden SE Cooper SD Griffith AG Machado Predicting quality of life outcomes after subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Neurology* 2014 (83)
9. MG Rizzzone, A Fasano, A Daniele, Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: From the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism Relat Disord* 2014 (20)
10. S Thobois C Ardouin E Lhommée Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: Predictors and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010 (133)
11. K Witt O Granert C Daniels Relation of lead trajectory and electrode position to neuropsychological outcomes of subthalamic neurostimulation in Parkinson's disease: Results from a randomized trial. *Brain* 2013 (136)

Atrophie multisystématisée : Principales formes cliniques

À propos de 3 cas

W. AMER EL KHEDOUD, A. SAADI, A. BENHADDADI,
B. MAMMERI, S. LOUGANI, N. KASSOURI, F. FERRAT,
Service de Neurologie, EHS Ben Aknoun, Alger

Résumé

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare, sporadique, survenant le plus souvent dans la sixième décennie avec une prédominance masculine. Sur le plan clinique, l'AMS se caractérise par l'association variable d'un syndrome Parkinsonien peu dopa sensible, d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome pyramidal et de troubles dysautonomiques. La prédominance d'un des deux syndromes, Parkinsonien ou cérébelleux, permet de les classer en deux formes cliniques AMS-P et AMS-C. Elle est considérée comme l'une des deux principales étiologies de syndrome Parkinsonien atypique avec la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Elle est classée parmi les «synucléinopathies», comme la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et la démence à corps de Lewy (DCL). L'AMS est le syndrome Parkinsonien atypique neurodégénératif le plus fréquent. Son pronostic est plus sombre que celui de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI). La moitié des patients est en fauteuil roulant après 5 ans, avec une survie médiane inférieure à 10 ans. L'AMS se diagnostique à partir de critères cliniques définissant un niveau « probable » ou « possible » établis par Gilman et al, en 1998 et révisés en 2008. Le diagnostic de certitude repose sur une confirmation anatomopathologique. Nous rapportons l'étude clinique et radiologique de trois cas d'AMS.

>>> Mots-clés :

Atrophie multisystématisée, syndrome Parkinsonien atypique, ataxie cérébelleuse, dysautonomie, IRM.

Introduction

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une pathologie neurodégénérative rare, sporadique, survenant le plus souvent dans la sixième décennie avec une prédominance masculine ^[1,2]. Sur le plan clinique, l'AMS se caractérise par l'association variable d'un syndrome

Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is a rare and sporadic, progressive neurodegenerative disorder which occurs most frequently in the sixth decade with a male predominance, characterized by progressive autonomic failure, parkinsonian features, and cerebellar and pyramidal features in various combinations. Patients are classified as MSA-C or MSA-P depending on the predominance of cerebellar ataxia or parkinsonism. It is considered to be one of the two main etiologies of atypical parkinsonian syndrome with progressive supranuclear palsy (PSP). It is classified among «synucleinopathies» such as idiopathic Parkinson's disease (MPI) and dementia with Lewy bodies (DCL). AMS is the most common atypical neurodegenerative parkinsonian syndrome. Their prognosis is worse than that of idiopathic Parkinson's disease (DPI). Half of the patients are in a wheelchair after 5 years, with an average survival of less than 10 years. In a consensus conference on diagnosis held in 1998 and reviewed in 2008, three levels of certainty were established, possible, probable, and definite MSA, with the diagnosis of definite MSA requiring autopsy confirmation. We report the clinical and radiological study of three cases of MSA.

>>> Key-words :

Multiple system atrophy; Parkinsonism syndrome; cerebellar ataxia; autonomic failure, MRI.

Parkinsonien peu dopasensible, d'un syndrome cérébelleux, d'un syndrome pyramidal et de troubles dysautonomiques. La prédominance d'un des deux syndromes, Parkinsonien ou cérébelleux, permet de les classer en deux formes cliniques AMS-P et AMS-C ^[3,4].

Elle est considérée comme l'une des deux principales étiologies de syndrome Parkinsonien atypique avec la paralysie supranucléaire progressive (PSP). Elle est classée parmi les "synucléinopathies", comme la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et la démence à corps de Lewy (DCL). L'AMS est le syndrome Parkinsonien atypique neurodégénératif le plus fréquent. Elle peut être parfois confondue avec la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) notamment parce que certaines formes d'AMS sont dopasensibles. La prévalence de l'AMS est faible, 10 fois moindre que la MPI.

Son pronostic est plus sombre que celui de la maladie de Parkinson idiopathique (MPI), la moitié des patients est en fauteuil roulant après 5 ans, avec une survie médiane inférieure à 10 ans [2].

Les facteurs de mauvais pronostic seraient l'apparition précoce de troubles urinaires, la présence de signes dysautonomiques sévères ou d'un stridor [5]. Les causes de décès les plus fréquentes sont les infections bronchopulmonaires et les morts subites [6].

L'AMS se diagnostique à partir de critères cliniques définissant un niveau « probable » ou « possible » établis par Gilman et al, en 1998 et révisés en 2008 [3,4]. Le diagnostic de certitude repose sur une confirmation anatomopathologique retrouvant notamment des inclusions oligodendrogiales intracytoplasmiques (ou glial cytoplasmic inclusion [GCI]) majoritairement constituées d'alpha-synucléine [7] présentes dans l'ensemble du système nerveux central avec une forte densité dans les régions appartenant au système olivo-ponto-cérébelleux et aux boucles motrices cortico-striato-corticales [8].

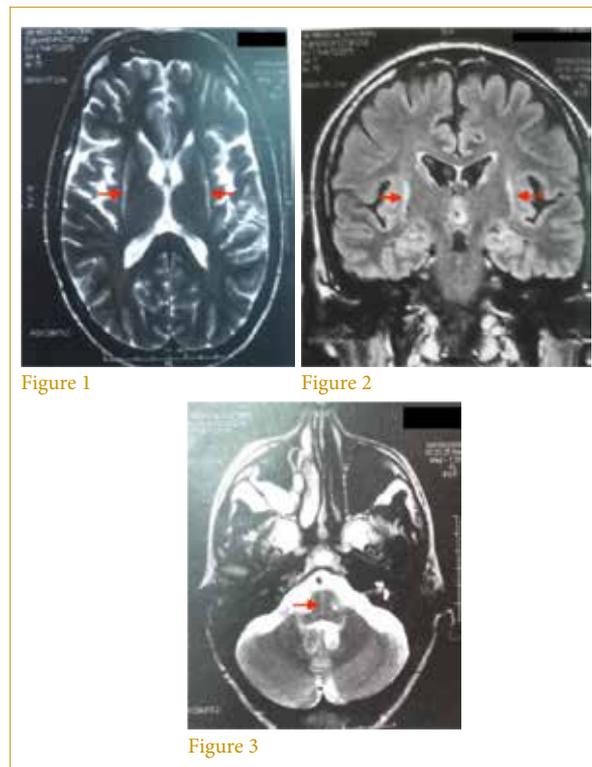
Cas Cliniques

Cas 1 : Mme G.H.F. âgée de 50 ans, sans antécédents particuliers, a présenté une lourdeur des membres inférieurs, suivie un an après par l'installation d'un déséquilibre à la marche avec chutes fréquentes, incontinence urinaire et lenteur à l'élocution. L'évolution s'est faite vers l'aggravation progressive avec arrêt de la marche au bout de deux ans confinant la patiente au fauteuil roulant.

L'examen neurologique retrouve un syndrome Parkinsonien akineto-rigide bilatéral et symétrique, (amimie, rareté du clignement, hypokinésie, hypertonie plastique), une dysarthrie mixte cérébelleuse et extrapyramidale, des réflexes ostéo-tendineux exagérés aux 4 membres et un syndrome dysautonomique fait d'incontinence urinaire et d'une hypotension orthostatique.

L'IRM cérébrale a montré des anomalies typiques d'une MSA. Sur les séquences T2 et FLAIR, on note un hypersignal

de la bordure postérolatérale du putamen (pointe des flèches rouges) (figure 1,2) et un hypersignal au niveau du pont : début du « signe de la croix » dû à une atrophie des fibres pontiques, qui débute habituellement par l'hypersignal vertical (figure 3).



Service de Neurologie de l'EHS Ben Aknoun.

Cas 2 : Mr D.S. âgé de 62 ans sans antécédents particuliers qui a présenté un déséquilibre à la marche entraînant des chutes, suivi un an plus tard d'une lourdeur aux membres inférieurs associée à des troubles de l'élocution, troubles sexuels et incontinence urinaire.

L'examen neurologique a objectivé un syndrome cérébelleux stato-cinétique très important, un syndrome dysautonomique (troubles mictionnels et hypotension orthostatique : chute de la pression artérielle systolique de 30 mmHg lors du passage de la position couchée à debout), un discret syndrome Parkinsonien akinéto-rigide et des réflexes ostéo-tendineux exagérés aux 4 membres. L'IRM cérébrale est sans anomalie.

Cas 3 : Mr A. A. âgé de 52 ans, a présenté à l'âge de 48 ans des mictions impérieuses associées à une impuissance sexuelle suivie en quelques mois de pertes de connaissance brèves lors du passage rapide de la position assise à la position debout (le bilan cardiaque est

sans anomalies), quelques mois après son hospitalisation ; apparition d'une lourdeur aux MI avec déséquilibre à la marche.

Examen neurologique : Syndrome dysautonomique sévère fait d'une hypotension orthostatique symptomatique, une impériosité mictionnelle avec un résidu post mictionnel à l'échographie vésicale, un discret syndrome Parkinsonien akinéto-rigide et des réflexes exagérés aux 4 membres. L'IRM cérébrale est sans anomalies.

Le bilan thyroïdien, carenciel (Vitamine B12, E), sérologies infectieuses, le bilan auto-immun et paranéoplasique étaient négatifs chez les trois patients.

Le bilan neuropsychologique : MMSE et BREF n'ont pas trouvé de déclin cognitif.

Le traitement par la L-Dopa n'a entraîné aucune amélioration sauf pour le cas 3 où la réponse était partielle au début.

Discussion

Le diagnostic de MSA probable selon les critères de Gilman a été retenu chez nos 3 patients devant la présence constante de signes dysautonomiques associés à un syndrome Parkinsonien bilatéral et symétrique ainsi que des réflexes vifs avec des anomalies à l'IRM cérébrale en faveur d'une (MSA-P) chez le 1^{er} cas, et à un syndrome cérébelleux stato-cinétique dominant le tableau clinique avec un discret syndrome Parkinsonien et réflexes vifs chez le 2^{ème} cas, (MSA-C).

Le 3^{ème} cas a présenté des signes dysautonomiques, une hypotension orthostatique symptomatique parfois syncopale, isolée pendant cinq ans entraînant un retard important au diagnostic.

Les critères diagnostiques de l'AMS établis en 1998^(4,5) ont été récemment revus lors d'une nouvelle conférence de consensus^(3,7). Ces nouveaux critères sont destinés à affiner le diagnostic et à inclure des signes additionnels ainsi que le résultat d'explorations paracliniques.

Le diagnostic d'AMS repose avant tout sur des critères cliniques consensuels⁽³⁾ au sein desquels des anomalies spécifiques ont été identifiées à l'IRM.

Les critères diagnostiques définissent deux types d'AMS : l'AMS-P où le syndrome Parkinsonien prédomine comme dans notre cas 1 et l'AMS-C où le syndrome cérébelleux est au premier plan comme chez notre patient cas 2.

Par ailleurs, on classe la maladie selon trois niveaux de certitude : AMS « possible » (tableaux II et III), « probable » (tableau I) et « certaine »^(3,4). La certitude diagnostique est

obtenue à l'examen neuropathologique post-mortem, montrant une dégénérescence des structures olivoponto-cérébelleuses et de la voie nigrostriée associée à d'abondantes inclusions gliales intracytoplasmiques d'alpha-synucléine⁽⁸⁾. Nos 3 patients répondent aux critères d'AMS probable. (tableau I).

Tableau I : Critères pour le diagnostic d'AMS probable.

Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par :

- une dysautonomie avec incontinence urinaire (associée à une dysfonction érectile chez l'homme) ou hypotension orthostatique (HO) survenant dans les 3 minutes du lever avec chute de pression artérielle (PA) d'au moins 30 mmHg pour la systolique (PAS) ou de 15 mmHg pour la diastolique (PAD)
- et un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale) peu dopasensible
- ou un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse).

Tableau II : Critères pour le diagnostic d'AMS possible.

Maladie de début sporadique, progressive, chez un adulte (> 30 ans), caractérisée par :

- un signe suggérant une dysautonomie : mictions impérieuses sans autres explications, vidange vésicale incomplète, dysfonction érectile chez les hommes, ou HO n'ayant pas les critères exigés dans l'AMS probable
- et un syndrome parkinsonien (bradykinésie avec rigidité, tremblement ou instabilité posturale)
- ou un syndrome cérébelleux (ataxie à la marche avec dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse)
- et au moins un des critères additionnels du tableau III

Les signes cliniques principaux

Le syndrome Parkinsonien, plus fréquemment de forme akinéto-rigide, est dit « atypique » car il ne répond pas ou peu au traitement dopaminergique, et est associé à d'autres signes qui sont inhabituels dans la maladie de Parkinson idiopathique (MPI) comme l'instabilité posturale et les chutes précoces chez nos 3 patients ; la progression rapide vers le fauteuil roulant pour le cas 1 et le confinement au lit pour le cas 3 ainsi que la dysarthrie pour les cas 1 et 2 (signes considérés comme des drapeaux rouges dans la MPI et en faveur d'une AMS-P) (tableau 3).

Tableau III : Critères additionnels évocateurs pour le diagnostic d'AMS possible.

AMS-P ou AMS-C possible

Syndrome pyramidal
Stridor

AMS-P possible

Syndrome parkinsonien rapidement progressif
Réponse pauvre à la L-dopa
Instabilité posturale dans les 3 ans suivant le début des signes moteurs
Ataxie à la marche, dysarthrie cérébelleuse, ataxie des membres ou dysfonction oculomotrice cérébelleuse
Dysphagie dans les 5 ans suivant le début des signes moteurs
Atrophie du putamen, des pédoncules cérébelleux moyens, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
Hypométabolisme dans le putamen, le tronc cérébral ou le cervelet en FDG-TEP*

AMS-C possible

Syndrome parkinsonien (bradykinésie et rigidité)
Atrophie du putamen, du pédoncule cérébelleux moyen, du pont ou du cervelet à l'IRM cérébrale
Hypométabolisme dans le putamen en FDG-TEP*
Dénervation dopaminergique présynaptique nigrostriée en SPECT** ou PET

* [18F]-fluorodésoxyglucose (FDG) en tomographie par émission de positons (TEP).

** SPECT : tomographie par imagerie monophotonique (au DAT-SCAN).

Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71(9): 670-6.

Néanmoins, une dopasensibilité est retrouvée chez environ un tiers des patients avec une excellente dopasensibilité en début de maladie pour 10 % d'entre eux comme chez notre patient, cas 3, qui a répondu partiellement à la L-dopa.

Le syndrome cérébelleux est au premier plan dans l'AMS-C, plus tardif et inconstant dans l'AMS-P où il est parfois difficile à distinguer des troubles posturaux du syndrome Parkinsonien. Notre patient cas 2 a présenté un syndrome cérébelleux au 1er plan associé à un discret syndrome Parkinsonien en faveur d'une AMS-C.

La dysautonomie est quasi constante, précoce et sévère contrairement à la MPI ou à la paralysie supra nucléaire progressive (PSP). Elle est un pilier central pour le diagnostic, son dépistage est donc primordial.

La dysautonomie, définie dans les critères consensuels, comprend une hypotension orthostatique (HO) et/ou des troubles vésico-sphinctériens.

- L'Hypotension orthostatique est définie par une chute de la pression artérielle systolique d'au moins 20 mm d'Hg ou une baisse de la pression artérielle diastolique d'au moins 10 mm d'Hg, enregistrée dans les 3 minutes suivant le passage à l'orthostatisme comme ce fut le cas chez nos patients 1 et 2 alors qu'elle était symptomatique pour le cas 3.
- Les troubles vésicosphinctériens sont souvent inauguraux dans l'AMS et précèdent généralement l'HO^(10,11). Les manifestations cliniques d'hyperactivité vésicale

sont fréquentes au début de la maladie (urgences mictionnelles, impériosités, pollakiurie, fuites par impériosités)^[12-15]. L'incontinence urinaire est le symptôme le plus fréquemment rapporté^(13, 16, 18, 19) comme ce fut le cas chez nos trois patients.

- L'impuissance est souvent précoce, et elle est quasi constante chez l'homme^(16, 18).
- Les autres signes de dysautonomie sont la dysfonction érectile, retrouvée chez nos 2 patients cas 2 et 3 et les troubles gastro-intestinaux dominés par la constipation.
- Il existe aussi des troubles de la thermorégulation avec une intolérance à la chaleur ou la présence de mains froides et violacées.

La présence d'un syndrome pyramidal est retrouvée chez environ 50 % des patients mais il n'est jamais au premier plan du tableau clinique. Chez nos 3 patients on a retrouvé des réflexes ostéo-tendineux vifs aux 4 membres.

La dysarthrie est précoce, mixte (parkinsonienne et cérébelleuse), retrouvée chez nos patients 1 et 2 ; elle s'associe souvent à des troubles de la déglutition et une dysphonie. Ces troubles sont pourvoyeurs de pneumopathie de déglutition qui sont une des principales causes de décès^[6].

Les troubles cognitifs sont le plus souvent modérés, sous la forme d'anomalies de nature sous-cortico-frontale touchant les tâches attentionnelles, l'exécution, la planification et la mémoire de travail. Ils se rapprochent plus

de ceux rencontrés dans la MPI et semblent plus sévères dans les AMS-P.

Pour nos 3 patients ; il n'a pas été retrouvé de troubles cognitifs.

L'imagerie est actuellement incluse dans le diagnostic d'AMS possible⁽³⁻²⁰⁾.

L'IRM cérébrale et l'imagerie fonctionnelle peuvent apporter des arguments supplémentaires pour le diagnostic d'AMS. L'IRM cérébrale peut montrer une atrophie putaminale, pontique et des pédoncules cérébelleux moyens. Sur les séquences pondérées en T2, on retrouve souvent un hyposignal de la partie postérieure du putamen, parfois associé à un hypersignal de la bordure postérolatérale du putamen, un hypersignal en forme de « croix » pontique et parfois des hypersignaux floconneux des pédoncules cérébelleux moyens^[21] comme retrouvé chez notre patient cas 1.

Elle peut cependant être normale au début de la maladie. Les études en tomographie par émission de positons (TEP) avec le 18 F-fluorodésoxyglucose (FDG) ont montré un hypométabolisme au niveau du putamen et du cervelet^[22].

Chez un patient présentant un syndrome Parkinsonien atypique sans syndrome cérébelleux, la démonstration en TEP-FDG d'un hypométabolisme cérébelleux permet le diagnostic d'une AMS-P « possible » (Tableau II). De même, chez un patient présentant un syndrome cérébelleux sans syndrome Parkinsonien, l'observation d'une dénervation dopaminergique nigrostriée par TEP ou tomographie d'émission monophotonique (TEMP) (DATSCAN)), est en faveur d'un diagnostic d'AMS-C « possible »^[23]. Ces examens ne sont cependant pas des examens de routine.

Un tiers des patients AMS répond au traitement par lévodopa mais souvent de manière transitoire. Une réponse excellente à la lévodopa est néanmoins retrouvée chez 10 % des patients en début de maladie [24]. Les effets secondaires à type d'hypotension orthostatique sont des facteurs limitant à l'augmentation du traitement.

Un traitement à base de L-dopa a été institué chez nos 3 patients, il n'y a pas eu de réponse pour les cas 1 et 2, et une réponse partielle pour le cas 3.

Il n'existe pas de traitements validés pour agir sur le syndrome cérébelleux.

Une prise en charge rééducative est indispensable au décours de l'AMS afin de faciliter les déplacements et de prévenir les chutes.

Une prise en charge multidisciplinaire (cardiovasculaire et réadaptative) de l'hypotension orthostatique et des

troubles vésicosphinctériens^(24, 25) permet d'améliorer le quotidien des patients. Pour l'hypotension orthostatique, nos patients ont bénéficié de conseils hygiéno-diététiques : une bonne hydratation, un régime riche en sel, le port de bas de contention dès le lever et dormir avec une surélévation de la tête de 30°. Ils ont été adressés en cardiologie pour prise en charge de leur hypotension orthostatique et en rééducation fonctionnelle pour exploration et prise en charge de leurs troubles vésicosphinctériens.

Conclusion

L'AMS est une affection neurodégénérative dont le diagnostic reste essentiellement clinique. Les examens d'imagerie morphologique et fonctionnelle peuvent toutefois permettre un diagnostic un peu plus précoce. Les ressources thérapeutiques de cette affection restent limitées sur le plan médicamenteux notamment pour la prise en charge des troubles moteurs. Le traitement symptomatique de la dysautonomie à la fois cardiovasculaire et vésicosphinctérienne ainsi que le traitement dopaminergique permettent d'améliorer les conditions de vie du patient.

Une prise en charge multidisciplinaire semble indispensable à l'accompagnement de ces patients et de leur famille.

Date de soumission

10 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Bjornsdottir A, Gudmundsson G, Blondal H, Olafsson E. Incidence and prevalence of multiple system atrophy: a nation-wide study in Iceland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84 (2):136-40.
2. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3):264-74.
3. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670-6.
4. Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Auton Nerv Syst* 1998; 74(2-3):189-92.
5. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2604-12.
6. Papapetropoulos S, Tuchman A, Laufer D, Papatsoris AG, Papapetropoulos N, Mash DC. Causes of death in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(3):327-9.
7. rojanowski JQ, Revesz T. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007;33(6):615-20.

8. Jellinger KA. Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord* 2003; 18(Suppl. 6):S2-12.
9. Kollensperger M, Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, Scherfler C, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008;23(8):1093-9.
10. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(1):65-9.
11. Mabuchi N, Hirayama M, Koike Y et al. Progression and prognosis in pure autonomic failure (PAF): comparison with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):947-52.
12. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y et al. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997;12(2):133-47.
13. Wenning GK, Scherfler C, Granata R et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(5):620-3.
14. Joseph PA, Arné P, Barat M et al. Troubles vésicosphinctériens et explorations du système urinaire. In: *Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires*. Paris : Masson (ed) 2006:106-12.
15. Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M et al. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord* 1997; 12(4):509-13.
16. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994;117(Pt 4):835-45.
17. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M et al. Clinico-pathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58(2):160-6.
18. Kirchlhof K, Apostolidis AN, Mathias CJ et al. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res* 2003; 15(4):293-8.
19. Kollensperger M, Stampfer-Kountchev M, Seppi K et al. Progression of dysautonomia in multiple system atrophy: a prospective study of self-perceived impairment. *Eur J Neurol* 2007; 14(1):66-72.
20. Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuro-imaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24(7):949-64.
21. Schrag A, Good CD, Miszkiel K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000; 54(3):697-702.
22. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, Frucht S, Gordon MF, Feigin AS, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005; 26(3):912-21.
23. Munoz E, Iranzo A, Rauek S, Lomeña F, Gallego J, Ros D, et al. Subclinical nigrostriatal dopaminergic denervation in the cerebellar subtype of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20(Suppl. 12):S67-76.
25. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358(6):615-24.

Recommandations aux auteurs

Les articles soumis à publication doivent être envoyés à l'attention du directeur de la rédaction, adresse e-mail : redaction@el-hakim.net, vous trouverez sur le site web de la revue (www.el-hakim.net), le détail des recommandations aux auteurs, qui devront être observées lors de la soumission de tout article.



ROCHE NEUROSCIENCE MEDICINE

3 FDA Breakthrough Therapy Designations

Multiple Sclerosis, Autism Spectrum Disorder and NMO Spectrum Disorder

Large Development Program

Spinal Muscular Atrophy, Huntington's Disease, Alzheimer & Parkinson

*“Delivering better outcomes,
for more patients, faster”*



SPA ROCHE ALGÉRIE

39, Rue Bousmaha Khaled Ahmed,
16035 Hydra, Alger, Algérie

SERVICE D'INFORMATION MÉDICALE ROCHE ALGÉRIE

Email: algeria.medinfo@roche.com

CONTACTS PHARMACOVIGILANCE ROCHE ALGÉRIE:

Tél.: +213 (0)21 98 25 44

Mob: +213 (0)770 78 89 15

Fax: +213 (0)21 60 22 61

Email: algeria.drug-safety@roche.com

CONTACTS DU CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATÉRIOVIGILANCE

Adresse: CNPM, Sis Route Petit Staoueli (NIPA)
Dely Ibrahim Alger

Tél. / Fax: +213 (0)23 36 75 02 / +213 (0)23 36 75 27 /
+213 (0)23 36 75 29

Email: cnpm@cnpm.org.dz

Maladies de Charcot Marie Tooth :

Les formes prévalentes au Maghreb

M. TAZIR, S. NOUIOUA,
M. BELLATACHE, L. ALI PACHA,
Laboratoire de Neurosciences, Université Benyoucef Benkhedda,
Service de Neurologie CHU Mustapha Bacha, Alger.

Résumé

La maladie de Charcot Marie Tooth (CMT), neuropathie héréditaire la plus fréquente partout dans le monde, est caractérisée par une hétérogénéité clinique et génétique avec plus de 80 gènes pouvant être impliqués dans sa pathogénie. La forme classique débutant entre la première et la 3ème décennie, marquée par un déficit et une amyotrophie des jambes lentement progressifs, un steppage à la marche, des pieds creux et parfois une scoliose, est compatible avec une espérance de vie quasi normale, et dans plus de 50% des cas, elle est due à la duplication du gène PMP22, caractérisant la forme démyélinisante autosomique dominante. La forme de CMT liée à l'X due à une mutation de la connexine 32 vient en 2ème position dans la fréquence mondiale. En Algérie et dans les pays du Maghreb, les formes autosomiques récessives (AR) de CMT constituent plus de la moitié des cas diagnostiqués. La forme axonale AR causée par une mutation fondatrice du gène LMNA est caractérisée par un phénotype plus sévère avec une progression rapide du déficit moteur des muscles distaux des membres inférieurs aux muscles proximaux aggravant la déambulation et menant à un arrêt précoce de la marche. Le gène GDAP1 dans ses formes AR axonale et démyélinisante est caractérisé par un début précoce, des déformations squelettiques importantes (pieds creux varus et scoliose), confinant le patient rapidement à la chaise roulante. L'avènement des techniques de séquençage des gènes à large échelle (exome sequencing) a permis d'identifier de nombreux nouveaux gènes impliqués dans les CMT et les protéines correspondantes déficientes et ainsi élargir la compréhension des mécanismes physiopathologiques responsables, permettant d'ouvrir de larges avenues aux essais thérapeutiques. La multitude des gènes impliqués a amené les experts de ces pathologies à réfléchir sur une autre manière de classer les différentes formes de CMT, remplaçant le système de classification alphanumérique par un système d'identification du patient basé sur le mode de transmission héréditaire, le type de neuropathie et le gène impliqué.

>>> Mots-clés :

Maladie de Charcot-Marie-Tooth, ADCMT, ARCMT, XCMT, LMNA, GDAP1, NGS, WES.

Abstract

Charcot Marie Tooth disease (CMT), the most common hereditary neuropathy worldwide, is characterized by clinical and genetic heterogeneity with more than 80 genes that may be involved in its pathogenesis. The classic form beginning between the first and the third decade, marked by a slowly progressive deficit and an amyotrophy of the legs, a steppage gait, pes cavus and scoliosis, is compatible with almost a normal life expectancy, and in more than 50% of cases it is due to the duplication of the PMP22 gene, characterizing the autosomal dominant demyelinating form. The X-linked form of CMT due to a Connexin 32 mutation is in 2nd place in the world frequency. In Algeria and the Maghreb countries, the autosomal recessive forms (AR) of CMT constitute more than half of the diagnosed cases. The axonal AR form caused by a founding mutation of the LMNA gene is characterized by a more severe phenotype with a rapid progression of the motor deficit of the distal muscles of the lower limbs to the proximal muscles, aggravating ambulation and leading to early cessation of walking. The GDAP1 gene in its axonal and demyelinating AR forms is characterized by an early onset, significant skeletal deformities (pes cavus varus and scoliosis) quickly confining the patient to the wheelchair. The advent of large-scale gene sequencing techniques (exome sequencing) has made it possible to identify many new genes involved in CMTs and corresponding deficient proteins and thus broaden the understanding of the pathophysiological mechanisms, making it possible to open wide avenues for therapeutic trials. The multitude of genes involved has led experts in these pathologies to consider another way of classifying the different forms of CMT, replacing the alphanumeric classification system with a patient identification system based on the mode of inheritance, the type of neuropathy and the involved gene.

>>> Key-words :

Charcot-Marie-Tooth disease, ADCMT, ARCMT, XCMT, LMNA, GDAP1, NGS, WES

Introduction

La maladie de Charcot Marie Tooth (CMT) fait partie du vaste chapitre des neuropathies héréditaires qui comprend, en plus des neuropathies héréditaires motrices et sensitives (HMNS) ou CMT, les neuropathies héréditaires motrices (HMN) et les neuropathies héréditaires sensitives et dysautonomiques (HSAN).

Ces deux dernières entités, beaucoup plus rares, ne sont pas abordées dans cet article, mais on peut dire que malgré la diversité génétique, il est possible d'établir une distinction entre les HMSN qui comportent des troubles moteurs et sensitifs, les HSAN où prédominent les manifestations sensitives et dysautonomiques et les HMN dans lesquelles seules les fibres motrices sont atteintes^(1,2).

Les progrès récents dans les domaines de la génétique moléculaire et la biologie cellulaire ont révolutionné nos connaissances sur les neuropathies héréditaires, sachant que plus de 80 gènes associés aux CMT ont été identifiés et plus d'une vingtaine d'anomalies génétiques sont en relation avec les HMN et HSAN.

Les HMSN ou CMT sont les maladies neurodégénératives du système nerveux périphérique les plus courantes, avec une fréquence variable dans les différentes populations, et dont la caractéristique est une hétérogénéité clinique, neuropathologie et génétique.

Cliniquement, la maladie de Charcot Marie Tooth est caractérisée par une perte progressive de la motricité distale des membres inférieurs avec amyotrophie, et de la sensibilité distale associée à des déformations des pieds : pieds creux et orteils déformés en marteau.

L'étude électrophysiologique demeure le premier examen à réaliser pour le diagnostic et la classification des HMSN.

CMT1 et CMT2 sont classiquement transmis selon le mode autosomique dominant, cependant des formes autosomiques récessives ou liées à l'X sont de plus en plus décrites.

Les formes dominantes sont plus fréquentes aux États Unis, en Europe de l'ouest et au Japon, alors que dans d'autres pays comme ceux du bassin méditerranéen et notamment d'Afrique du Nord, où la prévalence des mariages consanguins est élevée, les formes autosomiques récessives peuvent représenter plus de 50% des cas⁽³⁻⁴⁾.

L'étude génétique des CMT a débuté en 1991 avec l'identification d'une duplication de 1,4Mb dans le chromosome 17 contenant le gène PMP22 (protéine myélinique périphérique 22) qui est à l'origine, pour une grande

part, des formes CMT1^(5,6).

Depuis ce temps, il y a eu des progrès supplémentaires importants ayant permis la compréhension des bases moléculaires de nombreuses formes de CMT. En effet, de très nombreux gènes sont actuellement connus comme étant impliqués dans les CMT, ce qui a conduit à une meilleure connaissance de la physiopathologie de ces affections et de la biologie cellulaire du système nerveux périphérique.

L'étude neuropathologique qui s'effectue sur des biopsies nerveuses d'un nerf sensitif comme le sural ou le péronier superficiel, plus récemment sur des biopsies de peau, et qui peut montrer les lésions de neurodégénération des fibres nerveuses, a contribué grandement à la compréhension des mécanismes pathophysiologiques des mutations génétiques à l'origine des CMT.

Cependant, le développement des techniques génétiques modernes permettant l'identification de mutations de gènes connus ou de gènes candidats, a modifié l'approche diagnostique des CMT. Actuellement, la biopsie nerveuse est rarement indiquée pour le diagnostic des neuropathies héréditaires. Néanmoins, la biopsie nerveuse et l'analyse des fibres nerveuses des biopsies cutanées sont utiles dans une perspective de recherche et d'études de fonctionnalité couplée à une corrélation avec les altérations de gènes découverts dans l'exome ou le génome de patients, grâce aux nouvelles méthodes de séquençage de l'ADN à large échelle.

Phénotype classique des CMT et classification

Comme indiqué précédemment, les CMT sont un groupe hétérogène cliniquement et génétiquement, l'âge de début, l'évolution clinique et les résultats électrophysiologiques étant variables selon les différentes formes clinico-génétiques. Dans la majorité des cas, l'évolution des troubles est lente avec un âge de début habituellement dans la première ou deuxième décennie.

Le phénotype commun comprend un steppage à la marche, des pieds creux, une hypoesthésie distale et une amyotrophie distale des membres inférieurs donnant l'aspect de « jambes de coq ». Les membres supérieurs sont atteints plus tardivement avec une amyotrophie progressive pouvant aboutir à un aspect de « mains en griffe ». (Photo 1 et 2)



Photo 1 : Amyotrophie des jambes avec aspect en « jambes de coq ». Amyotrophie des mains et rétraction réductible des doigts. (Originales. Collection personnelle de l'auteure).



Photo 2 : Pieds creux avec aspect des orteils en marteau. (Originales. Collection personnelle de l'auteure).

L'examen neurologique révèle une diminution ou une abolition des réflexes avec une atteinte motrice et sensitive distale symétrique. La marche et la stabilité sont habituellement affectées en raison des troubles proprioceptifs et des déformations squelettiques (pieds creux et orteils en marteau, voir photo 2).

L'étude des conceptions nerveuses (VCN) permet de classer les CMT en formes démyélinisantes, intermédiaires ou axonales. Les VCN des membres supérieurs et les amplitudes des potentiels d'action musculaire (CMAP) ainsi que les potentiels sensitifs sont nécessaires alors que les nerfs des membres inférieurs sont souvent inexicatables.

Quand la vitesse de conduction motrice (VCM) du médian est $<38\text{m/s}$, la forme démyélinisante ou CMT1 est diagnostiquée, alors qu'une VCM du nerf médian $>38\text{m/s}$ associée à des CMAP réduites avec absence des potentiels d'action sensitifs conduisent au diagnostic de la forme axonale ou CMT2. La forme intermédiaire ou CMT I est diagnostiquée quand la VCM du médian se

situe entre 38 et 45m/s (en pratique, ces chiffres pouvant aller au-delà de ces limites). L'électromyographie de détection met en évidence des signes de dénervation chronique diffus aux quatre membres.

Certains enfants atteints de CMT ont un tableau clinique sévère avec un retard de la marche et des déformations orthopédiques des pieds et souvent du rachis et une VCM du médian très réduite (15m/s). Ces formes précoces ont été classées CMT3 et décrites auparavant comme syndrome de Déjerine-Sottas (DSS) ou neuropathie congénitale avec hypomyélination (CHN).

Actuellement, la sévérité de la neuropathie peut être évaluée par le score CMT comportant 9 paramètres cliniques et électrophysiologiques ⁽⁷⁾.

La classification des CMT est également basée sur le mode de transmission génétique. CMT1 et CMT2 sont de transmission autosomique dominante, CMTX est liée à l'X. Les formes autosomiques récessives sont classées CMT4 ou ARCMT1 pour les formes démyélinisantes et ARCMT2 pour les formes axonales ; sachant qu'une transmission autosomique récessive est fortement suspectée lorsqu'il y a au moins deux enfants atteints d'une même fratrie issue de parents consanguins indemnes.

Ces différentes formes de CMT sont subdivisées selon l'anomalie génétique constatée. Actuellement plus de 80 gènes, dont la mutation peut entraîner un phénotype CMT, sont identifiés. Cependant, des études récentes ont montré qu'environ 90% des diagnostics moléculaires dans les populations occidentales concernaient des mutations ou réarrangements dans les gènes PMP22 (CMT1A), GJB1 (CMTX1), MPZ (CMT1B) et MFN2 (CMT2A) dans l'ordre décroissant de fréquence, alors que les mutations des autres gènes sont relativement beaucoup plus rares ⁽⁸⁻⁹⁾. Dans les formes axonales, les mutations des gènes LMNA, GDAP1 et SH3TC1 se sont révélées relativement fréquentes dans les populations du bassin méditerranéen et Maghrébines ⁽¹⁰⁾.

Certains patients avec des tableaux de neuropathies congénitales (DSS ou CHN) peuvent avoir des mutations dans les gènes dominants ou récessifs tels que MPZ, PMP22, EGR2, GDAP1, MTPR2 et PRX ⁽¹¹⁾.

Le diagnostic de neuropathie héréditaire est plus difficile à établir en l'absence d'histoire familiale ; néanmoins ce diagnostic est évoqué devant des troubles symétriques à début infantile ou juvénile d'une neuropathie distale lentement progressive associée à des pieds creux. L'électrodiagnostic contribue également au diagnostic en montrant une réduction uniforme de toutes les vitesses

de conduction nerveuse, par opposition aux neuropathies acquises où les VCM sont réduites de façon asymétrique avec des signes de dispersion temporelle ou des blocs de conduction.

La biopsie nerveuse n'est pas recommandée dans les formes ADCMT1 et les CMT liés à l'X mais peut être considérée comme un moyen nécessaire pour mieux caractériser la neuropathie dans certaines formes non communes (CMT2 et ARCMT) afin d'orienter les tests moléculaires. En effet, les anomalies histologiques peuvent être suffisamment caractéristiques de l'anomalie génétique sous-jacente, comme celles rencontrées dans les mutations MPZ, GJB1, PRX, FGD4 et LMNA. En définitive, l'orientation des tests génétiques est avant tout basée sur le phénotype clinique, l'électrodiagnostic et le mode de transmission héréditaire. Un algorithme de diagnostic CMT devrait être basé en premier lieu sur l'étude électrophysiologique avec les vitesses de conduction nerveuses et l'électromyographie pour établir si la neuropathie est démyélinisante ou axonale, en second lieu sur l'histoire familiale et l'arbre généalogique de façon à déterminer si le mode de transmission héréditaire est AD, AR ou lié à l'X. Ces données permettent de planifier ensuite l'étude génétique par la recherche de mutations des gènes correspondants les plus fréquents, à savoir PMP22, GJB1, MPZ, MFN2 et SH3TC2, et pour notre région, LMNA et GDAP1, et de rechercher les plus rares, éventuellement, dans un deuxième temps. En fait, nous rencontrons dans nos régions toutes les formes de CMT, que ce soit les dominantes, liées à l'X ou intermédiaires. Cependant, les formes AR y sont aussi fréquentes, sinon plus, que les autres formes, alors qu'elles sont très rares voire inexistantes dans les pays où la consanguinité est rarissime. Dans cet article nous détaillerons les formes prévalentes au bassin méditerranéen et notamment en Afrique du Nord.

Actuellement, les équipes de diagnostic génétique les plus performantes utilisent les méthodes de séquençage à grande échelle comme le séquençage haut débit appelé next generation sequencing (NGS), et le séquençage à haut débit de l'exome. En effet, l'exome (qui désigne tous les exons ou séquences codantes) de plusieurs patients peut être séquencé simultanément. Plusieurs gènes ciblés ou panel de gènes pour de nombreux patients peuvent être séquencés en une fois. Alors qu'auparavant le séquençage était fastidieux et « time consuming », se faisant gène par gène à la recherche de mutation. Ces nouvelles techniques, y compris celle de bio-informatique, considérées maintenant comme étant les meilleures méthodes d'exploration génétique des CMT et des autres affections neurogénétiques, ont permis la découverte

de nombreux nouveaux gènes ces dernières années, permettant d'accroître la connaissance de nouveaux mécanismes physiopathologiques de ces affections qui conduiront certainement à de nouvelles approches thérapeutiques.

Par ailleurs, ces nouvelles techniques permettent de donner un résultat génétique en un temps record. Pour en apprendre plus sur elles le lecteur peut consulter le site : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/#app5.Multigene_Panels

Des mécanismes et voies moléculaires très variés ont été mis en évidence dans les neuropathies héréditaires grâce au nombre élevé des gènes et protéines altérés identifiés. Les structures myéliniques, la dynamique mitochondriale, la régulation transcriptionnelle, le turnover protéique ainsi que le transport axonal sont ainsi impliqués dans les différentes formes de CMT, permettant d'explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques, malgré leur très grande complexité physiopathologique.

Caractéristiques cliniques et pathologiques des différentes formes de CMT

1. Les CMT autosomiques dominants

Les CMT dominants sont les formes les plus fréquentes en général, notamment dans les pays occidentaux.

- Les formes AD-CMT1 (démyélinisantes) sont les plus communes (80% des cas). La plupart des patients ont un phénotype CMT classique avec une VCM sur le nerf médian inférieure à 38m/s, des signes neuropathologiques comprenant une réduction importante des axones myélinisés et un aspect en « bulbes d'oignon » des cellules de Schwann (neuropathie hypertrophique) recouvrant des axones entourés d'une myéline fine (Figure). Cliniquement, cette neuropathie hypertrophique peut être diagnostiquée en palpant un gros nerf comme le cubital au coude. À l'heure actuelle, les sous-types CMT1 sont classés de CMT1A à CMT1G. De nouveaux gènes CMT1 sont apparus récemment : FBLN5 et c1orf194 . (Voir le lien <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html> pour les détails cliniques correspondant aux CMT1).

Une nouvelle classification proposant de remplacer les lettres par le nom du gène impliqué et prenant en compte la forme démyélinisante (De), axonale (Ax) ou intermédiaire (In), ainsi que l'hérédité (AD, liée à l'X ou AR) a été publiée récemment par Mathis et al⁽¹²⁾, et reprise par d'autres auteurs experts dans le domaine^(13,14).

L'argument principal pour changer la classification étant que les lettres de l'alphabet ne suffisent plus pour le nombre de gènes impliqués sans cesse croissant.

Ainsi, CMT1A devient pour ce système de classification : AD-CMTDe-PMP22. L'avantage d'une telle classification c'est la suppression des lettres et des chiffres remplacés par les noms des gènes et la pathologie (démýelinisante ou axonale).

La plupart des patients AD-CMT1 (ou AD-CMTDe) ont un handicap bénin à modéré interférant peu avec une vie active, peu d'entre eux évoluant vers la chaise roulante. Rarement le phénotype est sévère avec un tableau de neuropathie congénitale type DSS.

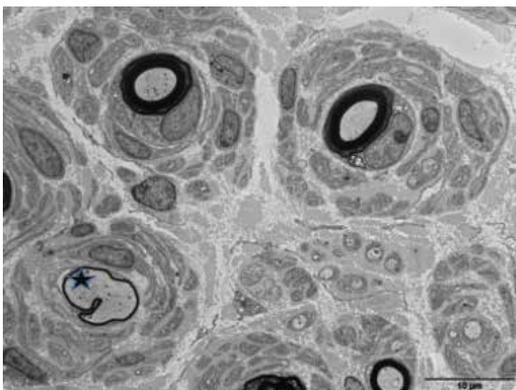


Figure : Microscopie électronique du nerf sural, section transverse. Les axones myélinisés sont entourés de proliférations de cellules de Schwann en bulbes d'œignon. (Étoile : un axone entouré de myéline anormalement fine). Photo JM Vallat, ref. 18. (Originales. Collection personnelle de l'auteure).

- Les formes AD-CMT2 (ou AD-CMTax) sont relativement fréquentes pouvant représenter le tiers des formes dominantes. La plus fréquente est CMT2A (AD-CMTax-MFN2), liée au gène de la mitofusine (MFN2), protéine mitochondriale, dans laquelle on peut observer un phénotype CMT classique avec des VCM du nerf médian supérieures à 45m/s, des potentiels sensitifs souvent absents, mais avec parfois des signes d'atteinte du système nerveux central comme des réflexes vifs, un signe de Babinski ou une atrophie optique. La biopsie nerveuse montre une raréfaction neuronale avec des signes de régénération (axonal sprouting), sans signe de démýelinisation. La plupart des CMT2A sont sévèrement atteints et perdent la marche à l'âge adulte.

En dehors des AD-CMTax-MFN2 ou CMT2A, les autres sous-types sont très rares, décrits dans une ou deux familles. Elles figurent néanmoins dans la classification actuelle jusqu'à CMT2Z lié au gène MORC2, prenant la dernière lettre de l'alphabet, montant ainsi les limites de cette classification. (Voir le lien <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html> pour les détails

cliniques correspondant à chaque forme de CMT2) Certaines formes de CMT2 comme CMT2C (TRPV4), CMT2D (GARS), CMT2F (HSPB1) et CMT2L (HSPB8) sont alléliques à certaines formes de neuropathies motrices héréditaires distales, confortant l'hypothèse d'un continuum entre les CMT axonales et les HMN distales ⁽¹⁵⁾.

2. Les CMT liés à l'X

Un CMT lié à l'X est suspecté lorsque la transmission père-fils est absente sur les arbres généalogiques et quand les patients males sont plus sévèrement atteints ⁽¹⁶⁾. Quatre formes dominantes et récessives de CMT liés à l'X ont été décrites. CMTX1 lié à une mutation du gène GJB1 encodant la connexine 32 (Cx32), est la forme la plus fréquente après CMT1A dans les cohortes américaines et européennes.

Les autres formes de CMT liés à l'X sont beaucoup plus rares. (Voir tableau des CMT liés à l'X dans : <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>)

3. Les CMT intermédiaires

Les CMT dominants intermédiaires (DI-CMT) sont caractérisés par un phénotype bénin à modérément sévère et des VCM du médian allant de 25 à 50m/s ⁽¹⁷⁾. Les formes intermédiaires affectent la myéline et l'axone, ce qui met en exergue la relation étroite entre ces deux structures du nerf périphérique. Six formes cliniques ont été identifiées (Voir classification des CMT intermédiaires dans le lien : <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>)

4. Les CMT autosomiques récessifs

Les CMT autosomiques récessifs (AR-CMT) sont décrits dans les pays où les mariages consanguins sont fréquents (pays du pourtour méditerranéen, du Moyen-Orient et les populations Roms d'Europe).

La plupart des cas AR-CMT sont caractérisés par un début précoce de la maladie et une progression clinique rapide conduisant à des déformations orthopédiques (pieds varus équin, mains déformées Aran-Duchenne et déformations vertébrales majeures) et un arrêt précoce de la marche.

Les CMT autosomiques récessifs comprennent des formes démýelinisantes (AR-CMT1 ou CMT4) avec des VCM <38m/s, et les formes axonales (AR-CMT2) avec des VCM >45m/s aux membres supérieurs, des amplitudes réduites des potentiels moteurs ainsi que des potentiels sensitifs réduits ou absents aux quatre membres. La biopsie nerveuse dans les AR-CMT1 montre une démýelinisation importante avec parfois des anomalies

spécifiques de la myéline et une perte axonale secondaire, alors que dans les AR-CMT2 les fibres myélinisées sont très réduites en nombre sans signes évidents de démyélinisation et remyélinisation ou de régénération axonale active.

Au plan génétique, plusieurs types de ARCMT ont été identifiés, avec des caractéristiques cliniques, pathologiques et ethniques propres ⁽¹⁸⁾. On peut consulter des formes rares nouvellement identifiées dans le site : <https://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>.

Le diagnostic moléculaire des AR-CMT est plus complexe du fait de la faible fréquence des gènes identifiés et de leur grande hétérogénéité. Cependant, ce diagnostic génétique peut être orienté par les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pathologiques. Certaines formes de AR-CMT comme celles associées aux gènes récessifs NGRD-1 et LMNA sont dues à des mutations fondatrices dans des populations spécifiques, Roms (Gitanes) en Europe et du Maghreb, respectivement ; alors que d'autres formes liées aux gènes GDAP1 et SH3TC2 sont décrites dans tous les pays méditerranéens ⁽¹⁹⁻²⁰⁾, y compris en Algérie : voir la thèse de DESM de Ameer El Khoudoud, Université d'Alger.

AR-CMT1A (CMT4A) correspondant au premier locus AR décrit, lié au gène GDAP1 codant pour une protéine de la membrane mitochondriale, est caractérisé par un début précoce et une neuropathie grave et des déformations distales des membres conduisant à un arrêt de la marche à l'adolescence. Cette forme de CMT liée au gène GDAP1 peut avoir aussi une transmission AD avec un phénotype moins sévère ⁽²¹⁾.

D'autres formes de AR-CMT telles que celles associées à des anomalies de la myotubularine (MTMR2 et MTMR13) donnent des tableaux de CMT sévères, caractérisées par une myéline redondante avec des outfoldings et infoldings à la biopsie nerveuse, pouvant orienter le diagnostic moléculaire, lorsqu'elle est possible, ce qui n'est pas évident. Autrement, dans certaines formes, des particularités cliniques comme une cyphoscoliose au premier plan et une hypoacousie, (AR-CMT1C, SH3TC2), une parésie des cordes vocales avec une respiration stertoreuse (AR-CMT1A, GDAP1), une ataxie sensitive avec des troubles moteurs discrets et des VCM très réduites (AR-CMT1E, PRX), permettent d'orienter le diagnostic génétique.

Parmi les formes axonales de ARCMT, la forme AR-CMT2A, ou AR-CMTax-LMNA (selon la classification récemment proposée mettant en évidence le gène impliqué à la place des lettres de l'alphabet), identifiée

dans une famille marocaine de neuf membres et dont la mutation fondatrice c.892C>T (p. Arg298Cys) du gène LMNA a été par la suite caractérisée chez des familles algériennes, est une forme de CMT axonale qui débute entre 11 et 14 ans et qui s'aggrave assez rapidement avec une atteinte précoce des muscles proximaux des membres inférieurs rendant la marche de plus en plus difficile avec steppage et dandinement ⁽²²⁻²³⁾.

Certains patients atteignent le stade de la chaise roulante après 15 à 20 ans d'évolution mais d'autres peuvent rester ambulants plus longtemps ⁽²³⁾.

Cette mutation fondatrice prédomine dans une région du Maghreb située entre le Centre et l'Ouest de l'Algérie et le Maroc. L'ancêtre commun le plus récent aurait vécu il y a 800 à 900 ans ⁽²⁴⁾.

Mesures thérapeutiques

Actuellement, aucun traitement spécifique n'est disponible pour guérir ou arrêter la progression des neuropathies héréditaires, en sachant que des essais thérapeutiques divers notamment de thérapies géniques, sont en cours d'étude ; l'un des plus récents essais médicamenteux étant l'essai au PXT3003, une combinaison de trois médicaments déjà connues (baclofène, naltrexone et D-sorbitol) ^(25,26).

Cependant, il est bien reconnu que les traitements symptomatiques sont nécessaires, entre autres pour corriger des déformations squelettiques et ainsi améliorer la qualité de vie du patient. La physiothérapie et les mesures de réadaptation demeurent les meilleures approches thérapeutiques pour les patients qui présentent un phénotype classique de CMT. La kinésithérapie est indispensable pour lutter contre l'atrophie musculaire et surtout les rétractions capsulo-tendineuses, permettant ainsi d'éviter, ou du moins retarder et limiter, les déformations articulaires. La prescription de chaussures orthopédiques et/ou des orthèses spécifiques (relevateurs du pied le plus souvent) est fortement recommandée, ainsi que des équipements disponibles adaptés aux déformations des mains.

La prise en charge des déformations orthopédiques des pieds et de la colonne vertébrale nécessite parfois un recours à la chirurgie.

La paralysie des cordes vocales que l'on peut observer dans certaines formes de ARCMT (GDAP1, MTMR2) peut bénéficier d'un traitement au laser efficace, réduisant de façon satisfaisante les troubles de la phonation et de la respiration ⁽²⁷⁾.

La douleur et la dépression peuvent être présentes dans

certaines formes de CMT, pouvant nuire à la qualité de vie du patient. Les douleurs chroniques sont souvent associées à ces neuropathies et peuvent être liées à une origine musculo-squelettique ou neuropathique. Dans ces cas des traitements symptomatiques comme la thérapie physique, les interventions orthopédiques, le soutien psychologique et les médicaments s'avèrent souvent très utiles.

Conclusion

Le diagnostic positif des CMT est relativement aisé, reposant sur le tableau clinique et l'électrophysiologie ainsi que l'évolution lentement progressive. Le diagnostic des différentes formes cliniques repose sur l'électrodiagnostic mais aussi sur le type de transmission héréditaire et le testing moléculaire. Celui-ci est nettement facilité par les méthodes modernes de diagnostic génétique comme le NGS, le séquençage d'exome et l'analyse bio-informatique.

Dans la littérature européenne et nord-américaine les formes dominantes et liées à l'X représentent plus de 80% des cas, alors que dans les pays comme l'Algérie et les autres pays du Maghreb où le taux de consanguinité est encore important, les formes autosomiques récessives représentent plus de 50% des cas.

La prise en charge des patients et des familles atteintes de neuropathies héréditaires consiste à effectuer un conseil génétique, et surtout à programmer une physiothérapie au long cours avec des spécialistes en médecine physique pour prévenir et traiter les complications orthopédiques de ces affections, en attendant les thérapies curatrices spécifiques.

Date de soumission

10 Février 2020.

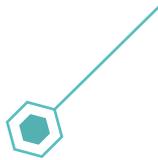
Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Dyck PJ, Lambert EH. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. Neurologic, genetic, and electrophysiological findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* 1968; 18:603-8.
- Harding AE, Thomas PK. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* 1980; 103:259-80.
- Harding AE, Thomas PK. Autosomal recessive forms of hereditary motor and sensory neuropathy. *J NeurolNeurosurgPsychiatry* 1980; 43:669-78.
- Dubourg O, Azzedine H, Verny C, Durosier G, Birouk N, Gouider R, et al. Autosomal recessive forms of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease. *Neuro molecular Med* 2006; 8:75-86.
- Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, et al. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Cell* 1991;66:219-32.
- Raeymaekers P, Timmerman V, Nelis E, De Jonghe P, Hoogendijk JE, Baas F, et al. Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). *Neuromuscul Disord* 1991; 1:93-7.
- Murphy SM, Herrmann DN, McDermott MP, Scherer SS, Shy ME, Reilly MM, et al. Reliability of the CMT neuropathy score (second version) in Charcot-Marie-Tooth disease. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16:191-8.
- Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol* 2011; 69:22-33.
- Gess B, Schirmacher A, Boentert M, Young P. Charcot-Marie-Tooth disease: frequency of genetic subtypes in a German neuromuscular center population. *Neuromuscular Disorder* 2013; 23:647-51.
- Tazir M, Bellatache M, Nouioua S, Vallat JM. Autosomal recessive Charcot Marie Tooth disease: from genes to phenotypes. *J Peripher NervSyst.* 2013;18(2):113-129.
- El-Abassi R, England JD, Carter GT. Charcot-Marie-Tooth disease: an overview of genotypes, phenotypes, and clinical management strategies. *PMR* 2014; 6:342-55.
- Mathis S, Goizet C, Tazir M, Magdelaine C, Lia AS, Magy L, et al. Charcot Marie Tooth diseases: an update and some new proposals for the classification. *J Med Genet* 2015;52(10):681-90
- Magy L, Mathis S, Le Masson G, Goizet C, Tazir M, Vallat JM. Updating the classification of inherited neuropathies: results of an international survey. *Neurology.* 2018;90:e870-6
- Bird TD. Charcot Marie Tooth (CMT) Hereditary Neuropathy Overview. 1998 Sep 28 [updated 2020 Jan 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020
- Solla P, Vannelli A, Bolino A, Marrosu G, Coviello S, Murru MR, et al. Heat shock protein 27 R127W mutation: evidence of a continuum between axonal Charcot-Marie-Tooth and distal hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:958-62.
- Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, et al. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol* 2002; 51:190-201.
- Nicholson G, Myers S. Intermediate forms of Charcot-Marie-Tooth neuropathy: a review. *Neuromolecular Med* 2006; 8:123-30.
- Tazir M, Hamadouche T, Nouioua S, Mathis S, Vallat JM. Hereditary motor and sensory neuropathies or Charcot Marie Tooth diseases: an update. *J Neurol Sci.* 2014;347(1-2):14-22
- Kalaydjieva L, Gresham D, Gooding R, Heather L, Baas F, de Jonge R, et al. N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum Genet* 2000; 67:47-58.
- Gosselin I, Thiffault I, Tétreault M, Chau V, Dicaire MJ, Loisel L, et al. Founder SH3TC mutations are responsible for a CMT4C French-Canadians cluster. *Neuromuscul Disord* 2008; 18:483-92.
- Sivera R, Frasquet M, Lupo V, et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of GDAPI mutations in Spain. *Sci Rep.* 2017;7(1):6677.)
- Bouhouche A, Benomar A, Birouk N, et al. A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot Marie Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 722-727.
- Tazir M, Azzedine H, Assami S, et al. Phenotypic variability in autosomal recessive axonal Charcot Marie Tooth disease due to the R298C mutation in lamin A/C. *Brain.* 2004;127(Pt 1):154-163.
- Hamadouche T, Poitelon Y, Genin E, et al. Founder effect and estimation of the age of the c.892C>T (p.Arg298Cys) mutation in LMNA associated to Charcot Marie Tooth subtype CMT2B1 in families from North Western Africa. *Ann Hum Genet* 2008; 72: 590-597.
- Attarian S, Dubourg O, Funalot B, Gonnaud PM, Lacour A, Magy L, et al. A phase II randomized, placebo-controlled multicenter clinical trial of three doses of PXT3003 in 80adult patients with CMT1A treated for 1 year. *J Peripher Nerv Syst* 2013; 18(Suppl.): S7-8.
- Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3419.
- Nouioua S, Hamadouche T, Funalot B, et al. Novel mutations in the PRX and the MTMR2 genes are responsible for unusual Charcot Marie Tooth disease phenotypes. *Neuromuscul Disord.* 2011;21(8):543-550.

Les leucodystrophies métaboliques pédiatriques : notre expérience



S. MAKRI-MOKRANE,
S. MEZICHE, I. TALABOULMA.
Service de Neurologie.
EHS Ali Ait-Idir, Bab El Oued, Alger.

Résumé

Les leucodystrophies métaboliques, affections rares et génétiques, sont caractérisées par une atteinte prédominante de la myéline. Elles constituent un grand nombre de maladies très hétérogènes dans leur expression clinique et leur physiopathologie. La majorité sont diagnostiquées biochimiquement et génétiquement et bénéficient d'un diagnostic prénatal. Nous rapportons l'expérience de l'unité neuropédiatrique du service de neurologie de l'établissement Ali Ait-Idir sur une durée de quinze ans concernant les leucodystrophies métaboliques pédiatriques. Sur 24 enfants présentant un tableau de leucodystrophies métaboliques, 50% avaient une adrénoleucodystrophie liée à l'X, et 4 cas une leucodystrophie métabolique. En l'absence de confirmation enzymatique et/ou moléculaire, un phénotypage précis et une interprétation minutieuse de l'imagerie permettent d'identifier une leucodystrophie.

>>> Mots-clés :

Leucodystrophie, IRM, adrénoleucodystrophie liée à l'X.

Introduction

Les leucodystrophies métaboliques (LM) sont des affections neuro-dégénératives rares. Les LM sont des maladies caractérisées par une atteinte prédominante et primitive de la myéline du système nerveux central (SNC), avec une préservation relative des axones, parfois associée à une atteinte du système nerveux périphérique (SNP). Les LM sont des affections génétiques causées par des déficits enzymatiques, elles sont appelées également leucoencéphalopathies héréditaires. La majorité sont diagnostiquées biochimiquement et génétiquement et bénéficient d'un diagnostic prénatal. Le terme de LM rassemble un grand nombre de maladies très hétérogènes dans leur expression et leur physiopathologie. Elles débutent à des âges variables, de la naissance

Abstract

Metabolic leukodystrophies are rare and genetic conditions, characterized by predominantly myelin damage. It constitutes a large number of very heterogeneous diseases in their clinical expression and their pathophysiology. The majority are biochemically and genetically diagnosed and benefit from prenatal diagnosis. We report the experience of the neuropediatric unit of the neurology service of the Ali Ait-Idir hospital over a period of fifteen years concerning paediatric metabolic leukodystrophies. Of 24 children with a picture of metabolic leukodystrophies, 50% had X-linked adrenoleukodystrophy and 4 cases had metabolic leukodystrophy. In the absence of enzymatic and/or molecular confirmation accurate phenotyping and careful interpretation of the imaging make it possible to identify leukodystrophy

>>> Key-words :

Leukodystrophy, MRI, X-linked adrenoleukodystrophy.

à l'âge adulte mais elles restent plus fréquentes chez l'enfant. En pratique, le diagnostic d'une LM est difficile et il est nécessaire de connaître les étapes de myélinisation du SNC de l'enfant. Cliniquement, devant la découverte d'une anomalie de la substance blanche (SB) à l'IRM cérébrale, éliminer initialement les pathologies acquises et plus particulièrement la leucomalacie chez le jeune enfant. Si la symptomatologie des LM est dominée par des troubles moteurs (syndrome cérébello-spastique) associés à une atteinte mentale variable, l'âge de début, l'aspect évolutif et la présence de certains signes cliniques tels une neuropathie, une mégalencéphalie, une atteinte sensorielle et extra-neurologique vont orienter le diagnostic étiologique.

Les potentiels évoqués cérébraux (PEC) sont utiles pour objectiver l'atteinte myélinique du SNC qui se traduit par un allongement des temps de conduction centraux. L'électroneuromyographie (EMG-VC), l'électrorétinogramme (ERG) et les potentiels évoqués auditifs (PEA) permettent de rechercher respectivement une atteinte du SNP, une rétinopathie ou une surdité associée.

L'IRM cérébrale est sensible pour détecter les anomalies de la SB qui apparaissent en hypersignal sur les séquences pondérées en T2. L'IRM cérébrale est un examen essentiel car il contribue au diagnostic, au suivi et à l'évolution progressive des lésions. La topographie des lésions de la SB, leur signal sur les différentes séquences de l'IRM (T1 et FLAIR en particulier), ainsi que la présence de lésions associées permettent également d'identifier des aspects suggestifs de certaines étiologies.

Classification actuelle

1. Leucodystrophies peroxysomales

- Adrénoleucodystrophie/ Adrénomyélineuropathie,
- Maladie de Refsum adulte,
- Maladies du spectre Zellweger, maladies avec défaut de formation des peroxysomes, c'est-à-dire : syndrome de Zellweger, adrénoleucodystrophie néonatale et maladie de Refsum infantile.

2. Leucodystrophies lysosomales

- Leucodystrophie métachromatique,
- Maladie de Krabbe.

3. Leucodystrophies cavitaires

- Maladie d'Alexander,
- Maladie de Canavan,
- Leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes sous-corticaux,
- Syndrome CACH/VWM.

4. Leucodystrophies hypomyélinisantes

- Maladie de Pelizaeus-Merzbacher,
- Maladie de Pelizaeus-Merzbacher like,
- Paraplégie spastique II,
- Les leucodystrophies à polymérase III.

5. Leucodystrophies atypiques

- Syndrome d'Aicardi-Goutières,
- Syndrome Ravine.

6. Leucodystrophies indéterminées.

Matériel et méthodes

Nous rapportons l'expérience de l'unité neuropédiatrique du service de Neurologie de l'établissement Ali Ait-Idir sur une durée de quinze ans concernant les LM. Tous les enfants avec suspicion de LM ont eu le protocole suivant : anamnèse détaillée précisant les différentes étapes du développement psychomoteur, l'histoire de la maladie et l'arbre généalogique ; un examen neurologique et somatique minutieux ; un examen neurophysiologique et plus précisément des PEC, un EMG-VC, un électrorétinogramme et un EEG ; une étude cytochimique du LCR ; un examen ophtalmologique ; des tests psychométriques et une IRM cérébrale. Seuls les cas avec un tableau d'adrénoleucodystrophie liée à l'X ont eu en plus le dosage du cortisol sérique. La confirmation biochimique a été réalisée dans 5 cas.

Résultats

24 enfants présentaient une LM, par ordre de fréquence :

a. Adrénoleucodystrophie liée à l'X : 12 cas, âge entre 4-10 ans. La maladie s'est manifestée par des difficultés scolaires ou des modifications comportementales hormis un cas âgé de 4 ans, qui avait présenté une mélanodermie sur insuffisance surrénalienne comme symptomatologie initiale. L'examen clinique a mis en évidence un syndrome pyramidal et cérébelleux dans 02 cas.

Une détérioration mentale, une agitation, une diminution de l'acuité auditive et visuelle chez tous les enfants et présence d'un œdème papillaire dans un cas. La mélanodermie était constante avec une sévérité de degrés variables. Une hyperprotéinorrhachie isolée était présente ainsi qu'un allongement des latences centrales au potentiel évoqué somesthésique (PES).

Absence d'atteinte neurogène périphérique à l'examen électromyographique (EMG). Le bilan endocrinien a révélé une diminution du cortisol sérique. Le dosage des acides gras à très longues chaînes n'a été pratiqué que chez deux enfants et a mis en évidence une élévation significative.

L'IRM cérébrale a objectivé des anomalies bilatérales et symétriques de la SB le plus souvent pariéto-occipitale avec prise de contraste en périphérie qui traduit toujours des lésions évolutives, une atteinte spécifique de splénium du corps calleux, une atteinte des fibres en U avec progression des lésions d'arrière en avant.

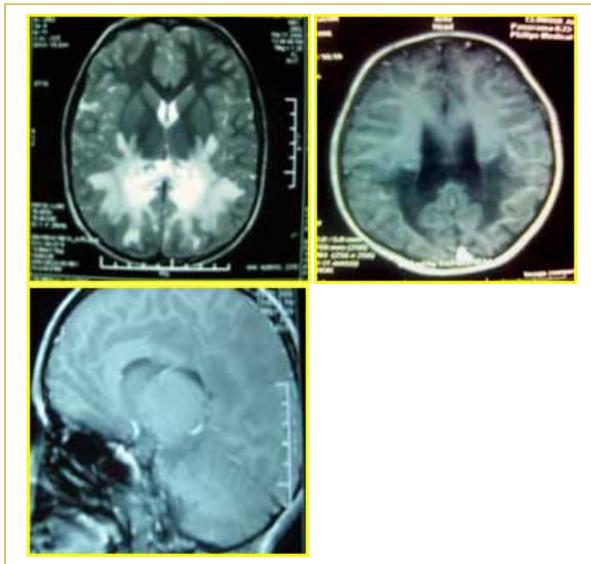


Figure 1 : Coupes axiales T2 FLAIR et T1 avec prise de contraste : hypersignal pariéto-occipitale avec prise de contraste en périphérie et atteinte des fibres en U. Coupe sagittale T2 FLAIR : atteinte du splénium du corps calleux

Leucodystrophie métachromatique : 4 cas, dont l'âge est compris entre 2 et 3 ans, qui consultent pour une perte progressive des acquisitions psychomotrices.

Le tableau clinique se résumait à une tétraparésie spastique, une aréflexie aux 4 membres sur un retard psychomoteur sévère.

Le bilan a été comme suit : une hyperprotéinorrhachie à la ponction lombaire (PL), un allongement des latences centrales et périphériques aux PES et une atteinte neurogène périphérique de type myélinique aux 4 membres à l'EMG. Un déficit en arylsulfatase A détecté dans les leucocytes a permis un diagnostic biochimique. Un hypersignal diffus de la SB périventriculaire, en forme de papillon, à prédominance postérieure, épargnant les fibres en U sous corticales ; avec un aspect tigré des centres semi ovales (témoignant de la préservation de la myélinisation périvasculaire) est observé à l'imagerie cérébrale.

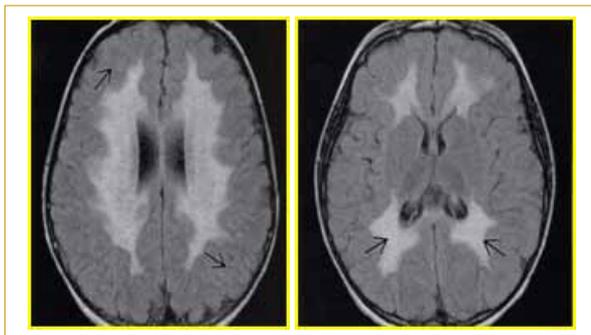


Figure 2 : Séquence axiale T2. Anomalie diffuse de la SB prédominance postérieure, les fibres en U sous corticales sont épargnées

Maladie de Krabbe : une fillette de 8 mois consulte pour une régression psychomotrice et vomissements incessants. Cliniquement, elle présentait une tétraparésie spastique,

des spasmes toniques et une aréflexie aux membres inférieurs. Les explorations suivantes ont été réalisées avec mise en évidence d'une hyperprotéinorrhachie isolée à la PL, un allongement des latences centrales et périphérique aux PES et un effondrement des vitesses motrices à l'EMG. Confirmation biochimique et déficit de la cérébroside- β -galactosidase sérique. À l'imagerie cérébrale, démyélinisation diffuse et atteinte spécifique des capsules internes et externes et des thalami sont retrouvées.

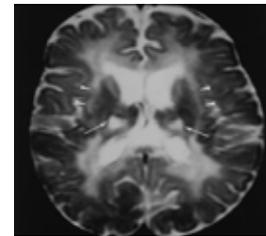


Figure 3 : Coupe axiale T2. Démyélinisation diffuse et atteinte spécifique des capsules internes et externes et des thalami

Maladie de Pelizaeus-Merzbacher : 3 cas : 2 frères âgés respectivement de 9 et 16 ans, issus de parents cousins germains, avaient présenté un retard psychomoteur modéré, une marche instable et un retard scolaire, ainsi qu'un garçon âgé de 04 ans issu également d'un mariage consanguin avec notion de cas similaire dans la famille présentait depuis une année une maladresse gestuelle, un tremblement du chef et un trouble de l'équilibre. Le tableau clinique de la fratrie était comme suit : un syndrome cérébelleux, une paraparésie spastique et nystagmus pendulaire présent uniquement chez le cadet ainsi qu'un retard mental modéré et un retard staturo-pondéral. L'examen du cas sporadique, un nystagmus pendulaire unilatéral gauche, un syndrome cérébelleux et un syndrome pyramidal sont notés. L'exploration pratiquée a révélé une cytochimie du LCR et un EMG normaux, un allongement des latences centrales au PES et une démyélinisation discrète intéressant la SB cérébrale épargnant les fibres en U ainsi qu'une démyélinisation cérébelleuse à l'IRM cérébrale.

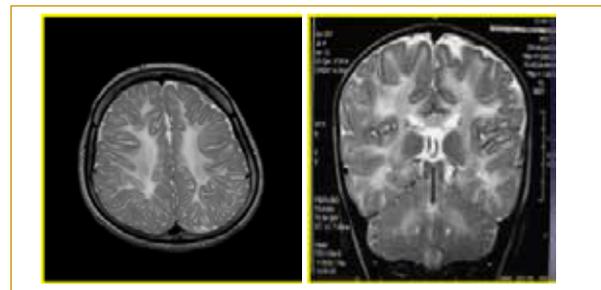


Figure 4 : Coupe axiale T2 et coronale T2 : démyélinisation discrète intéressant la SB cérébrale épargnant les fibres en U et démyélinisation cérébelleuse

Maladie d'Alexander : un garçon de 3 ans présentant un développement psychomoteur quasi absent et une épilepsie pour laquelle un traitement à base de Depakine, (DPK) a été prescrit. Une macrocranie, une tétraparésie spastique ont

été objectivées ainsi que des crises d'épilepsie fréquentes. Présence d'une hyperprotéinorrhachie et normalité des PEC. Présence de pointes ondes, PO, lentes diffuses sur un tracé déstructuré et ralenti pour l'âge à l'EEG de veille ; absence des fuseaux du sommeil physiologique à l'EEG de sommeil ; présence d'anomalies de la SB à prédominance frontale et des hypersignaux des noyaux gris centraux, des thalami et du tronc cérébral à l'IRM cérébrale.

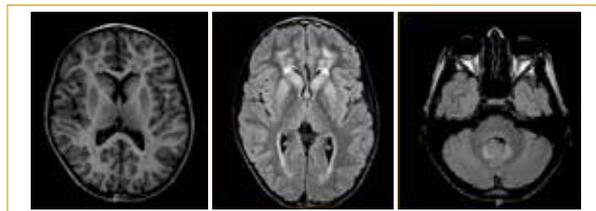


Figure 5 : Coupes axiales T2 Flair. Anomalies de la SB à prédominance frontale et des hypersignaux des noyaux gris centraux, des thalami et du tronc cérébral

Leucodystrophie mégalencéphalique avec kystes subcorticaux : enfant âgé de 26 mois, de parents cousins germains, consulte pour une régression psychomotrice, une augmentation progressive du périmètre crânien (PC), et une épilepsie équilibrée sous DPK. L'examen clinique initial a mis en évidence une macrocranie majeure (6DS), une hyper-réflexie ainsi que des troubles comportementaux à type d'hyperactivité avec néanmoins un bon contact. Atteinte démyélinisante centrale aux PES et PEA. Sur le tracé EEG de veille un ralentissement à 4-6 c/s postérieur est noté et sur le tracé EEG de sommeil, présence des figures du sommeil et des paroxysmes de PO généralisées lors du sommeil profond. Normalité de l'examen EMG et atteinte sévère et précoce de la SB (bien que les manifestations neurologiques durant les 1ers stades de la maladie soient relativement modérées) avec effacement des espaces sous arachnoïdiens épargnant le corps calleux, le tronc cérébral et des kystes dans les lobes temporaux subcorticaux à l'IRM cérébrale.

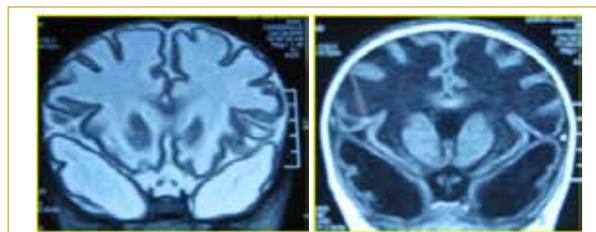


Figure 6 : Coupes coronales T2 et T1. Atteinte sévère et précoce de la SB (avec effacement des espaces sous arachnoïdiens et des kystes dans les lobes temporaux subcorticaux).

Syndrome CACH (Childhood Ataxia with Central Hypomyelination) / VWM (Vanishing White Matter) : 2 frères, âgés respectivement de 11 ans et 16 ans, de parents consanguins présentent un retard du langage et de la marche. À l'âge de 8 ans, l'aîné a présenté brutalement après une chute de sa hauteur une faiblesse de la jambe droite puis une année plus tard une lourdeur des jambes et troubles de l'équilibre s'aggravant transitoirement lors des syndromes fébriles.

Un syndrome cérébello-pyramidal, des déformations

spinale et orthopédique, un retard mental modéré et un retard staturo-pondéral discret sont objectivés à l'examen neurologique, la déambulation était conservée. Aux PES : atteinte somesthésique centrale, normalité des PEV et des PEA ainsi que l'EMG et les bilans endocrinien et ophtalmologique. À l'EEG de veille, le tracé de fond est fait d'un rythme alpha avec présence de bouffées paroxystiques d'ondes et de pointes en centro-temporales bilatérales prédominant à droite. À l'IRM cérébrale : anomalie de la SB diffuse, bilatérale et symétrique sus- et tentorielle avec un aspect cavitair (en T2 FLAIR) à prédominance périventriculaire.

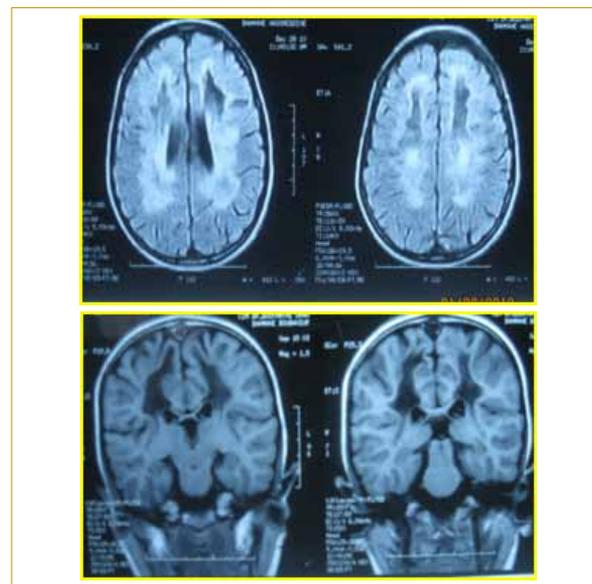


Figure 7 : Coupes axiales T2 FLAIR et coupes coronales T1. Anomalie de la SB diffuse, bilatérale et symétrique sus et tentorielle avec un aspect cavitair.

Discussion et conclusion

L'adrénoleucodystrophie liée à l'X est la plus fréquente des LM. Un phénotypage précis et une interprétation minutieuse de l'imagerie permettent d'identifier une leucodystrophie même en l'absence de confirmation enzymatique et/ou moléculaire.

Date de soumission

11 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Photos

Les photographies sont celles des patients. Celles des figures 2 et 3 qui m'ont été remises gracieusement par un confrère radiologue.

Références

1. Vanderver A, Tonduti D, Schiffmann R, and al. Editors In: Adam MPand al, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors 2014 Feb 6. Leucodystrophy Overview
2. Bonkowsky JL, Nelson C, Kingston JL, Filloux FM, Mundorf MB, Srivastava R. The burden of inherited leukodystrophies in children. *Neurology*. 2010;75:718-25.
3. Schiffmann R, van der Knaap MS. Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders. *Neurology*. 2009;72:750-9.

Étude clinique et génétique du syndrome de Rett :

À propos d'une série de 16 cas



A. SAADI⁽¹⁾, W. AMER ELKHOUDOUD⁽¹⁾,
S. LOUGANI⁽²⁾, HALLAL S⁽³⁾, L. MOUSSA²,
B. IMESSAOUDENE⁽⁴⁾, N. KASSOURI⁽³⁾, L. ALI PACHA⁽³⁾,

(1) Service de Neurologie CHU Mustapha Bacha, Alger

(2) Service de Neurologie, EHS Ben Aknoun, Alger,

(3) Laboratoire Centrale de Biochimie, CHU Mustapha Bacha, Alger

(4) Laboratoire de Biochimie, EHS Ben Aknoun, Alger.

Résumé

Introduction. Le syndrome de RETT (MIM #312 750) est une maladie génétique neuro- développementale dominante liée à l'X, touchant essentiellement les filles, le plus souvent due à des mutations du gène MECP2. **Matériels et méthodes :** Étude clinique et génétique de 16 patientes répondant aux critères diagnostiques Rett révisés, suivies au service de neurologie de l'établissement hospitalier spécialisé de Ben-Aknoun. Une analyse par séquençage des exons codants du gène MECP2, a été réalisée chez toutes les patientes et complétée par une étude MLPA chez 2 patientes. **Résultats :** L'analyse du gène MECP2 a permis d'identifier chez les 16 patientes ; 5 mutations stop (R255X, R168X, R270X, Tyr141X, R294X), 2 faux sens (c.301C>T, c.455 C>G), 5 délétions intragéniques et 2 grandes délétions par méthode semi quantitative. Toutes les patientes présentent la forme classique et une la forme atypique avec épilepsie précoce. L'âge de diagnostic à 10 ans est un peu tardif. L'épilepsie est présente dans 75% avec un âge de début entre 1-8 ans. La micro-céphalie acquise est présente dans 75%. Les troubles du sommeil dans 50%, le bruxisme dans 80%, l'hyperpnée dans 75%, la scoliose est retrouvée chez 4 patientes dont deux ont perdu la marche entre l'âge de 7 et 12 ans. Une seule patiente a présenté un allongement de l'intervalle QT. **Conclusion :** Il est difficile de retenir des corrélations clinico-génétiques significatives à partir de cette étude, en raison du faible nombre de cas. Les corrélations génotype- phénotype sont incohérentes, en partie à cause du schéma d'inactivation des chromosomes X. Néanmoins, elle peut servir comme point de départ pour une base de données nationale du syndrome de Rett. L'étude quantitative MLPA des patientes mutation MECP2 négative a permis l'identification d'une association Rett-hétérotopie nodulaire périventriculaire non rapportée dans la littérature à ce jour.

>>> **Mots-clés :**

Syndrome de Rett, épilepsie, MECP2, MLPA.

Abstract

Introduction : RETT syndrome (MIM # 312 750) is a dominant X-linked neurodevelopmental genetic disorder, primarily affecting girls, most commonly caused by mutations in the MECP2 gene. **Materials and methods :** Clinical and genetic study of 16 patients with the revised Rett diagnostic criteria, followed at the neurology department of Ben-Aknoun hospital. A sequencing analysis of the exons coding for the MECP2 gene was performed in all patients and supplemented by an MLPA study in 2 patients. **Results :** Analysis of the MECP2 gene made it possible to identify in the 16 patients 5 nonsense mutations (R255X, R168X, R270X, Tyr141X, R294X), 2 missense mutations (c.301C>T, c.455 C>G), 5 intragenic deletions and 2 large deletions. All patients have the classic form and one has an atypical form with early epilepsy. The age of diagnosis at 10 is slightly late. Epilepsy is present in 75% with an age of onset between 1-8 years. Acquired microcephaly is present in 75%. Sleep disturbances in 50%, bruxism in 80%, hyperpnea in 75%, scoliosis is found in 4 patients, two of whom lost walking between the ages of 7 and 12. One patient had a prolonged QT interval. **Conclusion :** It is difficult to retain significant clinical-genetic correlations from this study, due to the small number of cases. Genotype-phenotype correlations are inconsistent, in part due to the pattern of X chromosome inactivation. However, it can serve as a starting point for a national Rett syndrome database. The quantitative MLPA study of patients with a negative MECP2 mutation allowed the identification of the association of Rett syndrome and periventricular nodular heterotopia not reported in the literature to date.

>>> **Key-words :**

Rett syndrome, epilepsy, MECP2, MLPA.

Introduction

Le syndrome de Rett est une maladie neuro-développementale rare, touchant essentiellement les filles, en se transmettant selon le mode dominant lié à l'X. Elle est caractérisée dans sa forme typique, par une phase de développement normal ou subnormal, suivie d'une décélération globale du développement psychomoteur, puis une perte des acquisitions cognitives et motrices ; puis une longue période de stabilité. La quatrième phase de détérioration motrice tardive commence à partir de l'âge de 10 ans ^[1,2]. Les signes typiques du syndrome de Rett sont : la perte de l'utilisation volontaire des mains, l'absence d'apparition ou la perte du langage, des troubles de la coordination et de l'équilibre avec une perte possible de la marche, des stéréotypies manuelles, des accès d'hyperventilation intermittente, une déficience intellectuelle sévère, des troubles du comportement et de la communication, et d'autres signes tels que l'épilepsie, le refroidissement des extrémités, le retard de croissance, l'ostéogénie et la scoliose. Les formes atypiques ou variantes sont : la forme avec préservation du langage, la forme congénitale sans phase de développement normal, la forme avec une épilepsie sévère et précoce.

La prévalence du syndrome de Rett dans le monde serait d'environ 1/10.000 à 1/23.000 filles ^[3]. Le syndrome de Rett est causé dans plus de 95% des formes typiques par des mutations dans le gène MECP2. Les gènes CDKL5, pour la forme avec épilepsie précoce, le gène FOXP1 pour la forme congénitale ^[4,5].

Matériels et méthodes

C'est une étude clinique et génétique de 16 patientes répondant aux critères diagnostiques du syndrome de Rett, suivies au service de neurologie de l'établissement hospitalier spécialisé de Ben Aknoun. Une analyse par séquençage des exons codants du gène MECP2, a été réalisée chez toutes les patientes et complétée par une étude MLPA chez 2 patientes.

Résultats

La présente étude comprend 16 filles, âgées de 3 à 34 ans. Dix d'entre elles sont originaires d'Alger, les autres de Bordj Bou Areridj, Msila Tizi Ouzou, Ain Defla, Miliana et Djelfa. Il s'agit de cas sporadiques de syndrome de RETT, selon les critères diagnostiques Rett révisés par Neuil en 2010 ^[6] (tableau A). Toutes les patientes sont nées au terme d'une grossesse bien suivie sans incident sauf

pour la patiente P4 qui a présenté une hypotonie néonatale. Le développement psychomoteur s'est fait avec retard de gravité variable chez l'ensemble des patientes. Les patientes (P3, P4, P6, P8, P9), soit 33% n'ont jamais acquis la marche, alors que 1/3 des patientes ont acquis la marche dans les limites de la normale. Cinq patientes (P2, P4, P6, P8, P9) n'ont jamais acquis le langage, les autres pouvaient prononcer 2 à 3 mots à partir de l'âge de 12 à 24 mois. Le profil évolutif de la maladie chez nos patientes est compatible avec les critères diagnostiques révisés du syndrome de Rett.

La période de régression débute entre l'âge de 11 à 30 mois, et dans la moitié des cas, elle survient entre 18 et 20 mois. La durée de cette période varie entre 6 mois à 5 ans. Cette phase évolutive est caractérisée par la perte de l'utilisation des mains, l'apparition des stéréotypies, des troubles de la communication, du comportement et une instabilité à la marche.

La période de stabilisation qui correspond à une amélioration notamment des capacités de communication, du contrôle visuel et de l'utilisation partielle des mains, a débuté chez nos patientes entre l'âge de 2 ans et 7 ans. Les deux patientes P1 (17 ans) et P10 (7 ans) ont présenté respectivement à partir de l'âge de 12 ans et 7 ans, une aggravation nette du syndrome pyramidal avec perte de la marche, une scoliose et une atrophie musculaire. La préservation du contact visuel et quelques aspects de la communication non verbale, nous permet de les classer au stade 4 de détérioration motrice. Alors que la plus âgée (34 ans) conserve toujours une marche instable avec cyphose dorsale importante et n'a pas présenté de fractures osseuses.

L'épilepsie est fréquente chez nos patientes, elle est retrouvée dans 75% des cas soit 12/16 patientes (tableau B).

Le début varie entre l'âge de 4 mois (forme épileptique précoce) et 8 ans, soit un âge de début moyen de 4 ans sans corrélations entre l'âge d'apparition des crises et le profil évolutif. Il s'agit souvent de crises généralisées convulsives et non convulsives nocturnes et diurnes. Trois patientes (P2, P4, P15) ont présenté des crises myocloniques diffuses. La fréquence des crises est variable, les patientes (P2, P7, P11) présentent une épilepsie sévère à début précoce survenue entre l'âge de 4 mois et 12 mois, résistante au traitement et nécessitant la prise de 2 médicaments antiépileptiques (acide valproïque et/ou levetiracetam, lamotrigine).

Les patientes (P1, P4, P6, P15, P16) n'ont pas fait de crises depuis plus de 3 à 4 années. Toutes les patientes épileptiques ont présenté des anomalies non spécifiques à l'EEG à type de P, PO généralisées en bouffées diffuses parfois à prédominance hémisphérique. Des anomalies EEG diffuses ont été retrouvées chez 3 patientes (P9, 10, 12) en l'absence de crises d'épilepsie. Une seule patiente (P2) a présenté une épilepsie précoce dès l'âge de 4 mois avec des myoclonies et crises tonico-cloniques généralisées réfractaires, persistant encore jusqu'à ce jour, soit à l'âge de 10 ans. Aussi, elle n'a acquis ni le langage ni la marche.

Parmi les critères accessoires (tableau C), la microcéphalie acquise est présente chez 3/4 des patientes (12/16) après l'âge de 2 ans. La microcéphalie est sévère avec un PC à -4DS chez les patientes 1 et 9 et absente chez 4 patientes. Les troubles du sommeil modérés surviennent chez 50% des patientes au cours de l'évolution de la maladie. Le bruxisme est observé chez 80% des patientes. Alors que les troubles respiratoires à type d'accès d'hyperpnée d'intensité variable survenant à des périodes différentes du développement, sont absents chez 8 patientes. La scoliose est retrouvée chez 4 patientes mais ce sont les filles les plus âgées (17 ans et 34 ans), qui présentent la forme sévère. La moitié des patientes présente des troubles vasomoteurs à type de refroidissement des extrémités (pieds), par contre la baisse de la sensibilité à la douleur est signalée par les parents de 3 patientes.

Le bilan métabolique standard est normal chez toutes les patientes. L'IRM cérébrale pratiquée chez toutes les patientes ne révèle aucune anomalie sauf une atrophie corticale fronto-pariétale chez la patiente P3 ; et une hétérotopie nodulaire périventriculaire chez la patiente P15. Il s'agit d'une fillette âgée de 8 ans, née de parents non apparentés, qui a présenté un retard du langage avec régression cognitive, perte de l'usage des mains, stéréotypies manuelles dès l'âge de 2 ans, suivies de troubles du sommeil, de crises myocloniques, de pseudo-absences et microcéphalie acquise à l'âge de 4 ans. L'EEG a montré des anomalies paroxystiques généralisées et focalisées, diffuses sur un rythme de fond structuré. L'électrocardiogramme pratiqué chez 7 patientes a mis en évidence chez la patiente P9 des troubles de la repolarisation diffuse avec une onde T négative, espace QT : 0,43s (0,32s). L'analyse du gène MECP2 par séquençage direct des exons 2, 3 et 4 a permis l'identification de 12 mutations différentes (tableau D).

Cinq mutations non-sens : c.763c>T(p.R255X) x2 fois , c.502C>T (p.R168X) x2 fois, c.808C>T (p.R270X) , c.423 C>G.(p.Tyr141X), c.880 C>T. (p.R294X) chez les patientes P1, 3, 6, 8, 10, 11, 13. Deux mutations faux sens : c.301C>T (p.101P>S) et c.455 C>G. (p.P152A). Cinq délétions intra géniques : c.753delC(p.G252A fs). c.1157-1197 del 41, c.1119-1189 del 71, c.1450-1453 del 4 (AGAG), c.del 32(1157-1188) toutes situées au niveau de l'exon 4 chez les patientes P2, P5, P7, P9, P16.

Cependant, l'étude cytogénétique (MLPA) pratiquée chez les 2 patientes sans mutation MECP2 (P14 et P15) a retrouvé respectivement une délétion de 1,7-61,7Kb et une délétion hétérozygote de la région Xq28 d'une taille de 450 kb à 600 kb emportant :

- La totalité du gène MECP2 ;
- Tout ou partie des gènes FLNA et IRAK1.

Discussion

Cette étude moléculaire nous a permis de confirmer le diagnostic clinique de syndrome de Rett chez 16 filles, âgées entre 3 et 34 ans avec une moyenne d'âge de 20 ans. L'âge du diagnostic varie entre 2 et 18 ans, soit une moyenne d'âge de 10 ans. Toutes les patientes présentent une forme classique sauf la patiente P2, qui présente une forme atypique avec épilepsie précoce due à une délétion intragénique c.753delC (p.G252A fs) avec décalage du cadre de lecture (tableau D).

Dans notre petite série, nous constatons que la forme atypique représente 6% des cas, ce qui est faible en comparaison avec les résultats de grandes études portant sur 1.928 cas, 315 cas, 638 cas et 1.085 cas, où le rapport des formes typiques/atypiques varie entre 85-92%/13-15% [7,8,9].

L'âge moyen du diagnostic à 10 ans est un peu plus tardif comparativement à une étude récente de 1.928 cas où l'âge moyen varie entre 2,8 ans pour le Rett classique et de 3,8 ans pour la forme atypique [10]. Le retard de croissance peut s'aggraver avec l'âge et s'observer dans 85% à 90% des filles avec un syndrome de Rett classique [11].

L'épilepsie est aussi fréquente dans notre série (75%), que dans les études rapportées à ce jour (50-90%). Dans une étude de 602 cas de Rett, Claze et al trouvent une épilepsie dans 60% survenant vers l'âge de 4,5 ans, souvent associée à un tableau clinique sévère [12]. Les crises généralisées tonico-cloniques et partielles complexes sont les plus fréquentes, d'autres crises peuvent se voir comme les myoclonies et les spasmes [13]. La prévalence de l'épilepsie pharmaco-résistante est de 23% dans notre

série et varie entre 16 et 45% des cas selon les séries. Des anomalies EEG précédant la survenue de crises d'épilepsie sont observées chez 2 patientes, ainsi que des phénomènes paroxystiques non épileptiques, fréquemment rapportés dans la littérature qui rendent difficile le diagnostic d'épilepsie.

La scoliose observée dans plus de 80% des personnes âgées de 25 ans ^[14], est retrouvée chez les 2 patientes les plus âgées (17 et 34 ans) et la forme atypique. L'ostéopénie survient chez 74% vers l'âge de 20 ans, la diminution de la densité minérale osseuse augmente le risque de fractures surtout chez les patientes qui n'ont pas encore perdu la marche ^[15]. Les femmes ayant un syndrome de Rett survivent généralement à l'âge adulte, mais la mort subite peut être en partie causée par l'incidence plus élevée des anomalies de l'onde T et l'allongement de l'intervalle QT. Dans notre série, une seule patiente présente un allongement de l'intervalle QT.

Dans notre série, les mutations ponctuelles (5 non sens, 2 faux sens, 5 délétions intragéniques) représentent 87% des cas (14/16), suivies de 2 grandes délétions 13% des cas (2/16). Dans la littérature, la fréquence moyenne des mutations ponctuelles est à 80%, beaucoup plus élevée que celle des micro-délétions, 8%. Parmi les 8 mutations ponctuelles (R106W, R133C, T158M, R168X, R255X, R270X, R294X, R306C) les plus fréquentes à l'origine de 67,4% des cas de Rett [344], nous avons retrouvé chez nos patientes 4 mutations stop : c.763c>T (p.R255X), c.502C>T (p.R168X), c.808C>T (p.R270X), c.880 C>T (p.R294X).

Dans une étude égyptienne portant sur une dizaine de cas, les mutations les plus fréquentes sont : R255X (3cas), R270X (3cas), R168X (4cas) ^[17]. Le séquençage du gène MECP2 chez 7 patientes tunisiennes a permis d'identifier la mutation T528M dans 50% des cas et la mutation R168X une seule fois ^[18]. Les mutations faux sens et non-sens sont retrouvées à une fréquence presque identique entre 35%-40% ^[7,8]. Dans notre série, les patientes P4 et P12 présentent une mutation faux sens c.301C>T et c.455 C>G. Cheadle a trouvé que la maladie est significativement atténuée chez les personnes présentant des mutations faux-sens que chez celles avec des mutations tronquantes ^[19].

Les différentes études concernant la sévérité du syndrome et les mutations spécifiques ne sont pas concluantes à cause de la variabilité génotype/phénotype, mais certains auteurs rapportent quelques conclusions. Neul, en 2008, en étudiant la sévérité du syndrome de Rett dans 3 domaines, la marche, l'utilisation des mains et le

langage, trouve que les mutations (R133C, R294X, R306C) sont moins sévères que les autres mutations R168X et larges délétions ^[9,16]. Amir et al, ont trouvé une corrélation positive entre les mutations tronquantes et des anomalies respiratoires, alors que la scoliose était plus fréquente chez les personnes présentant des mutations faux-sens ^[20], associe les mutations p.R255X, p.T158M et p.C306C à une augmentation du risque de survenue de crises d'épilepsie sévères ^[21].

Il est difficile de tirer des conclusions à partir de cette étude, vu le faible nombre de cas. Néanmoins, nous avons remarqué que la même mutation R168X est à l'origine d'une forme classique plutôt sévère avec arrêt de la marche à l'âge de 7 ans chez la patiente P10. Ce résultat rejoint les données de la littérature qui rapportent l'association de cette mutation R168X à des formes sévères ^[16]. Mais la même mutation est à l'origine d'une forme modérée chez la patiente P3. Parmi les 3 mutations (p.R255X, p.T158M et p.C306C), pouvant jouer un rôle dans l'augmentation du risque de survenue de l'épilepsie, une seule, la p.R255X a été retrouvée chez la patiente P1 et P13. Cependant, d'autres études de phénotype-génotype ont montré que les mutations spécifiques ne peuvent pas être le seul déterminant de la gravité, en raison de l'existence d'autres facteurs tels que l'inactivation du chromosome X et d'autres variations génétiques.

Concernant les cas particuliers des filles MECP2 négatives, il existe une proportion de (5-10%) de filles MECP2 mutation négative ^[22], dont 25% présentent de grandes délétions intragéniques MECP2 multi-exoniques [23,24,25]. Les quelques cas de micro-délétion Xq28 décrits à ce jour concernent seulement les gènes FLNA-EDMD ou MECP2-IRAK1 ^[26]. Les rares cas de grande délétion MECP2 étendue au gène IRAK1 rapportés présentent souvent un syndrome de Rett classique avec parfois un trouble de l'ossification ou des infections, mais sans anomalies congénitales majeures ^[27].

C'est le premier cas de micro-délétion impliquant les gènes MECP2 et FLNA et IRAK1 non rapporté dans la littérature, à l'origine d'un syndrome de Rett typique et d'une hétérotopie périventriculaire chez une fille non porteuse de mutation MECP2. L'épilepsie et les anomalies EEG observées chez notre patiente ne sont pas spécifiques, et font partie du phénotype Rett, car les crises d'épilepsie dues à la mutation FLNA surviennent vers l'âge de 15 ans en moyenne. La recherche de malformations cardiaques congénitales (persistance du canal artériel, dilatation de l'aorte thoracique) décrites dans le phénotype FLNA, s'est révélée négative.

Tableau A : Caractéristiques cliniques et évolutives des patientes Rett

Patiente	Age (année)	Arrêt Développement psychomoteur		Langage le mot qq mots	Début	Marche	Langage	Apraxie mains	Stéréotypies	Spasticité Hypotonie	Agressivité	Contact visuel Amélioration Signes autistiques	Arrêt Marche	Atrophie musculaire
		Tenue Tête assis Marche	Langage											
P1	17	nl 12 m	12 m +	18 m	+/-	+/-	+	+++ 18 m	+	Non	30 m + Non	12 ans	++	
P2	10	nl 13 m 36 m	Non	18 m	Non	abs	+	+++ 18 m	+++	Non	27 m + +			
P3	8	9 m non	24 m +	30 m	Non	+/-	+	+++ 36 m	+	Non	3 ans			
P4	7	5 m 9 m non	Non	21 m	Non	abs	+	+++ 21 m	+++	Non	4 ans + +			
P5	7	nl 6 m 19 m	18 m +	19 m	+/-	+/-	+	+++ 24 m	+	+	30 m + +			
P6	7	nl 6 m Non	Non	12 m	Non	abs	++	+++ 24 m	+	Non	4 ans Non +			
P7	7	nl nl 10 m	12 m +	18 m	+/-	+/-	+	+++ 24 m	Non	+	4 ans + +	7 ans	++	
P8	3	nl 8 m Non	Non	11 m	Non	abs	+	+++ 18 m	+	Non	2 ans + +			
P9	5	nl 7 m non	Non	12 m	Non	abs	+	+++ 24 m	+	Non	3 ans + Non			
P10	7	9 m 12 m 18 m	12 m +	18 m	Non	abs	+	+++ 20 m	Non	Non	32 m + +			
P11	8	9 m 20 m	+	18 m	+/-	abs	+	+++ 20 m	+		26 m + +			
P12	14	2 m 7 m 22 m	10 m +	11 m	+/-	abs	+	+++ 12 m	Non	Non	5 ans + +			
P13	34	3 m 6 m 16 m	18 m +	24 m	Non	abs	+	+++ 24 m	+	Non	7 ans + Non			
P14	7	3 m 9 m 36 m	12 m +	15 m	+/-	abs	+	+++ 24 m	+	Non	5 ans + +			
P15	11		22 m +	24 m	Non	abs	+	+++ 36 m	Non	Non	4 ans + +/-			
P16	8	3 m 7 m 12 m	10 m +	30 m	+/-	abs	+	+++ 30 m	Non	+	3 5 +/-			

Abs : absent, marche +/- : instable, m:mois, nl: normal,

Tableau B : Caractéristiques des crises épileptiques

P	Age (ans)	Age de début	Type	EEG	Traitement	Dernière crise (âge)
1	17	8 ans	crises généralisées convulsives 2 C/j au début	Tracé mal organisé, activité lente type thêta (5-6c/s)	Ac. valproïque	14 ans
2	10	4 mois	Myoclonies diffuses et oculaires Crises généralisées convulsives	Tracé mal organisé, P, POL en bouffées généralisées à prédominance hémisphérique gauche	Ac. valproïque Clonazepam	1 C/3 mois
3	8	30 mois	Crises généralisées convulsives	Tracé désorganisé P, PO continues diffuses. Tracé organisé, bouffées OL d'aspect crocheté fronto-polaire bilatérale, P centro-temporale Droite	Ac. valproïque Lamictal	1 C/4 mois
4	7	2 ans	Myoclonies diffuses, crises généralisées convulsives et non convulsives	Stade sommeil P, PP, PO multifocales DT ou gauche, parfois en bouffées. Tracé veille mal organisé activité épileptique quasi continue prédominance hémisphérique gauche	Ac. valproïque	3 ans
5	7	6 ans	Crises généralisées	Bouffées O, PO centrales Droite parfois bilatérales	Ac. valproïque	6 ans
6	7	1 ans	Crises généralisées pendant le sommeil	Tracé sans anomalies épileptiques	DPK puis Lamictal	2 ans 1/2
7	7	1 ans	Crises généralisées nocturnes très fréquentes au début	Tracé ralenti, anomalies paroxystiques diffuses	DPK et Keppra Lamictal	1 C/30j
8	3	-	Pas de crises	Tracé normal	-	
9	5	-	Pas de crises	Anomalies paroxystiques temporales postérieures droites diffusant dans les régions homologues controlatérales	-	
10	3	-	Pas de crises	Rythme de fond organisé, pointes et pointes-ondes localisées	-	
11	8	2 ans	Crises généralisées non convulsives	Tracé mal organisé, lent. PO lentes, bouffées de longue durée, parfois continues, de grande amplitude, régions antérieures bilatérales.	Leviracetam Clobazam Puis Lamotrigine	1 C/2j
12	14	5 ans	Agitation pendant le sommeil	Tracé de fond organisé. Polypointes ondes diffuses	-	
13	34	4 ans	quelques crises à type d'absence	Bouffées de P et PO generalisées	Ac. valproïque	4 ans 1/2
14	7	5 ans	Crise partielles motrices	- Activités paroxystiques bifrontorolandiques - Anomalies paroxystiques prédominantes gauche	Ac. valproïque	1 C/sem
15	11	8 ans	type de frayeurs nocturnes, - myoclonies avec lâchage d'objet survenant au réveil, - fixité du regard contraction tonique main droite quelques sec	- Anomalies paroxystiques généralisées. - Anomalies irritatives focalisées et diffuses sur un rythme de fond structuré	Ac. valproïque	6 ans
16	8	3 a	Perte de connaissance, chute non convulsive	Sommeil mal organisé Nombreuses figures paroxystiques diffuses et généralisées.	Keppra pendant 18mois	4ans1/2

Tableau C : Suite caractéristiques cliniques

Patiente	Epilepsie	Microcéphalie Retard croissance	Troubles sommeil	Troubles vasomoteurs	Bruxisme	Hyperp- née	Scoliose cyphose	Sen- sibilité douleur	Mains et pieds petits	Rires ou accès de cris	ECG
P1	8 ans	-4 +	+	+	+	+	++	nl	+	++	NF
P2	4 mois	-1,8 Non	Non	+	+	+	++	nl	-	+	nl
P3	30 mois	-2,5 Non	Non	+	+	Non	+	nl	-	+	nl
P4	2 ans	-2DS Non	+	Non	+	+	Non	nl	-	+	nl
P5	5 ans	-1DS Non	+	+	Non	+	+	+	-	+	NF
P6	1 an	-2,5 Non	Non	Non	+	+	Non	nl	-	+	NF
P7	1 an	-2,5 +	Non	+/-	+	Non	Non	+	-	+	NF
P8	Non	-1ds Non	+	+	+	Non	+	nl	-	+	NF
P9	Non	-4 +	Non	+	+	Non	+	+	+	+	QT+
P10	Non	-2DS Non	Non	Non	Non	+	Non	nl	-	+	NF
P11	2 ans	-2,5 Non	Non	Non	+	++	Non	nl	-	-	nl
P12	Non	-3DS ?	+	?	+	Non	?	?	?	?	NF
P13	4 ans	-2DS +	+	+	+	Non	++	nl	-	-	NF
P14	5 ans	-1,8 Non	Non	Non	+	+	Non	nl	-	Non	NF
P15	3 ans	-2,5 Non	+	Non	Non	++	Non	nl	-	Non	nl
P16	3 ans	-2 +	+	Non	+	++	Non	nl	+	+	nl

Tableau D : Formes cliniques avec mutation MECP2 et anomalies cytogénétiques correspondantes

Patiente	Age diagnostique	Forme clinique	Mutation gène MECP2	
1	11 ans	Classique	c.763 C>T (p.R255X)	Non sens
2	4 ans	Epilepsie précoce	c.753 del C (p.G252A fs)	Délétion 1 pb
3	8 ans	Classique	c.502 C>T (p.R168X)	Non sens
4	4 ans	Classique	c.301 C>T (p.101P>S)	Faux sens
5	3 ans	Classique	c.1157-1197 Del 41	Délétion 41pb
6	3 ans	Classique	c.808 C>T (p.R270X)	Non sens
7	5 ans	Classique	C.del (1119-1189)	Délétion 68pb
8	2 ans	Classique	c.423 C>G. (p.Tyr141X)	Non sens
9	5 ans	Classique	c.1450-1453 del 4 (AGAG)	Délétion 4pb
10	3 ans	Classique	c.502 C>T. (p.R168X)	Non sens
11	8 ans	Classique	c.880 C>T. (p.R294X)	Non sens
12	14 ans	Classique	c.455 C>G. (p.P152A)	Faux sens
13	18 ans	Classique	c.763 C>T. (p.R255X)	Non sens
14	6 ans	Classique	Pas de mutation	MLPA: Del 1,7-61,7Kb
15	8 ans	Classique	Pas de mutation	MLPA: Délétion hétérozygote de la région Xq28 d'une taille de 450 kb à 600 kb important : -la totalité du gène MECP2 -tout ou partie des gènes FLNA et IRAK1
16	8 ans	Classique	c.del 32(1157-1188)	Délétion 3 8pb

Conclusion

Il est difficile de tirer des conclusions et retenir des corrélations clinico-génétiques significatives à partir de cette étude, vu le faible nombre de cas. Néanmoins, elle peut servir comme point de départ pour une base de données nationale du syndrome de Rett. L'étude quantitative MLPA des patientes mutation MECP2 négative a permis l'identification d'une association Rett, hétérotopie nodulaire périventriculaire non rapportée dans la littérature à ce jour et de réduire le risque de faux négatifs. La recherche de troubles de la repolarisation cardiaque pouvant être la cause de mort subite doit être systématique chez toutes les filles Rett.

Date de soumission

11 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK. Rett Search Consortium. Rett syndrome: revised, diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):944-50.
- Einspieler C, Marschik PB. Regression in Rett syndrome: Developmental pathways to its onset. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Mar;98:320-332.
- Armstrong AH, Hangauer J, Agazzi H, Nunez A, Gieron-Korthals M. Individuals with intellectual and developmental disabilities. In: David AS, ed. *Handbook of Pediatric Neuropsychology*. New York: Springer. 2010;537-50
- Hagberg B, Gillberg C. Rett variants-rettoïd phenotypes. In: Hagberg B, Anvret M, Wahlstrom J, eds. *Rett Syndrome: Clinical and Biological Aspects*. London, UK: MacKeith Press; 1993:40-60
- Gold WA, Krishnaraj R, Ellaway C, Christodoulou J. Rett syndrome: a genetic update and clinical review focusing on comorbidities. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9:167-76
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, Christodoulou J, Clarke AJ, Bahi-Buisson N, Leonard H, Bailey ME, Schanen NC, Zappella M, Renieri A, Huppke P, Percy AK. Rett Search Consortium. Rett syndrome: revised, diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):944-50.
- Percy AK, Lane JB, Childers J, Skinner S, Annesse F, Barrish J, Caeg E, Glaze DG, MacLeod P. Rett syndrome: North American database. *J Child Neurol*. Dec;22 (12):1338-41.

- Zhang X, Bao X, Zhang J, Zhao Y, Cao G, Pan H, Zhang J, Wei L, Wu X. Molecular characteristics of Chinese patients with Rett syndrome. *Eur J Med Genet*. 2012 Dec; 55(12): 677-81.
- Neul JL, Lane JB, Lee HS, et al. Developmental delay in Rett syndrome: data from the natural history study. *Journal of neurodevelopmental disorders*. 2014;6(1):20
- Tarquino DC, Hou W, Neul JL, Lane JB, Barnes KV, O'Leary HM, et al. Age of diagnosis in Rett syndrome: patterns of recognition among diagnosticians and risk factors for late diagnosis. *Pediatr Neurol*. 2015 Jun;52(6):585-91
- Motil KJ, Schultz RJ, Wong WW, Glaze DG. Increased energy expenditure associated with repetitive involuntary movement does not contribute to growth failure in girls with Rett syndrome. *J Pediatr*. 1998;132:228-33.
- Glaze DG, Percy AK, Skinner S, Motil KJ, Neul JL, Barrish JO, Lane JB, Geerts SP, Annesse F, Graham J, McNair L, Lee HS. Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology*. 2010 Mar 16;74(11):909-12.
- Steffenburg U, Hagberg G, Hagberg B. Epilepsy in a representative series of Rett syndrome. *Acta Paediatr*. 2001;90:34-9.
- Kerr AM, Webb P, Prescott RJ, Milne Y. Results of surgery for scoliosis in Rett syndrome. *J Child Neurol*. 2003;18:703-8.
- Leonard H, Thomson MR, Glasson EJ, Fyfe S, Leonard S, Bower C, Christodoulou J, Ellaway C. A population-based approach to the investigation of osteopenia in Rett syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:323-8.
- Neul JL, Fang P, Barrish J, Lane J, Caeg EB, Smith EO, Zoghbi H, Percy A, Glaze DG. Specific mutations in methyl-CpG-binding protein 2 confer different severity in Rett syndrome. *Neurology*. 2008 Apr 15;70(16):1313-21.
- Mansour LI, El Sobky E, Mohamed SM, Marzouk H, Tarek LA. Genotype-phenotype relationship among Egyptian children with Rett syndrome. *J Egypt Public Health Assoc*. 2015 Sep;90(3):133-7
- Fendri-Kriaa N, Mkaouer-Rebai E, Moalla D, Belguith N, Louhichi N, Zemni R, Slama F, Triki C, Fakhfakh F. Tunisian Network on Mental Retardation. Mutational analysis of the MECP2 gene in Tunisian Patients with Rett Syndrome: a novel double mutation. *J Child Neurol* 2010;25(8):1042-6.
- Cheadle JP, Gill H, Fleming N, Maynard J, et al. Long-read sequence analysis of the MECP2 gene in Rett syndrome patients: correlation of disease severity with mutation type and location. *Hum Mol Genet*. 2000 Apr 12 ;9(7):1119-29.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Schultz R, Malicki DM, Tran CQ, Dahle EJ, Philipp A, Timar L, Percy AK, Motil KJ, Lichtarge O, Smith EO, Glaze DG, Zoghbi HY. Influence of mutation type and X chromosome inactivation on Rett syndrome phenotypes. *Ann Neurol*. 2000 May;47:670-9.
- Nissenkorn A, Levy-Drummer RS, Bondi O, Renieri A, Villard L, Mari F et al. Epilepsy in Rett syndrome—lessons from the Rett networked database. *Epilepsia* 2005 Apr;56(4):569-7.
- Matsushita T, Yamashita Y, Takahashi T, Nagamitsu S. Rett syndrome: the state of clinical and basic research, and future perspectives. *Brain Dev* 2011 Sep;33(8):627-31
- Bourdon V, Philippe C, Grandemenge A, Reichwald K, Jonveaux P. Deletion screening by fluorescence in situ hybridization in Rett syndrome patients. *Ann Genet* 2001. Oct-Dec;44(4) :191-4
- Schollen E, Smeets E, Deflem E, Frysns JB, Matthijs G. Gross rearrangements in the MECP2 gene in three patients with Rett syndrome: implications for routine diagnosis of Rett syndrome. *Hum Mutat* 2003 Aug;22(2):116-20.
- IOUROV I Y, Vorsanova SG, Voinova VY, Kurinna OS, Zelenova MA, Demidova IA, Yurov YB microdeletions are common in mutation-negative females with Rett syndrome and cause mild subtypes of the disease. *Mol Cytogenet Nov* 2013. 27;6(1):53
- Clapham K R, Yu TW, Ganesh VS, Barry B, Chan Y, Mei D, Parrini E, Funalot B, Dupuis L, Nezarati MM, du Souich C, van Karnebeck C, Guerrini R, Walsh CA..FLNA genomic rearrangements cause periventricular nodular heterotopia. *Neurology* 2012 Jan 24;78(4):269-78
- Scala IE, Longo I, Ottimo F, Speciale C, Sampieri K, Katzaki E, Artuso R, Mencarelli MA, D'Ambrogio T, Vonella G, Zappella M, Hayek G, Battaglia A, Mari F, Renieri A, Ariani F. MECP2 Deletions and Genotype-Phenotype Correlation in Rett Syndrome AJMG part A 2007. Dec 1;143A(23):2775-84

Spectre clinique de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe

Résumé

La maladie de Pompe apparaît à tout âge, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. Elle est de grande hétérogénéité phénotypique et de sévérité variable, corrélées en partie au degré de réduction de l'activité enzymatique. Les patients atteints de la forme à révélation tardive ou LOPD pour « Late onset Pompe Disease » débutent la maladie entre 1-60 ans voire plus. Elle s'exprime habituellement par une faiblesse musculaire des ceintures et axiale, d'évolution progressive conduisant fréquemment vers le fauteuil roulant. Le décès est souvent précipité par les complications respiratoires. Depuis l'avènement de l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Pompe, et afin de permettre un diagnostic précoce pour un traitement précoce, les données de la littérature se sont enrichies dans la recherche clinique, élargissant ainsi le spectre des manifestations cliniques de la forme tardive de la maladie de Pompe. L'objectif de notre travail était de rapporter les différents systèmes atteints dans la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe et leurs expressions cliniques.

>>> Mots-clés :

Maladie de Pompe, glycogénose de type II, forme tardive, déficit en maltase acide, GAA, enzyme recombinante.

Introduction

La maladie de Pompe (MP) ou glycogénose de type II est une myopathie métabolique rare, de transmission autosomique récessive, causée par un déficit en α -glucosidase acide (GAA) ou maltase acide, nécessaire à la dégradation du glycogène lysosomal ⁽¹⁾, dont le gène est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q 25.3 ⁽²⁾.

La MP apparaît à tout âge, depuis la petite enfance jusqu'à l'âge adulte. La sévérité de son phénotype est variable et est corrélée en partie au degré de réduction de l'activité enzymatique. Elle se présente principalement sous deux formes cliniques, la forme infantile (que nous n'aborderons pas dans cet article), encore appelée EOPD

Y. SIFI, A. BOULEFKHAD,

Service de Neurologie,

CHU Abdessalam Benbadis, Constantine,

Faculté de médecine,

Laboratoire de Biologie et de Génétique Moléculaire,

Université Constantine 3.

Abstract

Pompe disease occurs at all ages, from infancy to adulthood. It is phenotypically heterogeneous with a varying severity, partially correlated with the degree of reduction in enzyme activity. Patients with late onset Pompe disease begin the disease at a later age ranging from one year to 60 years or more. Those are the late onset forms of Pompe disease (or LOPD), most often mimicking other neuromuscular conditions. They are usually expressed by limb and axial progressive muscular weakness frequently leading to the wheelchair; and death is often precipitated by respiratory complications. Since the advent of recombinant enzyme in the treatment of Pompe disease and in order to allow early diagnosis for early treatment, literature data have been enriched by clinical studies enlarging the spectrum of clinical manifestations of the late onset Pompe disease. The objective of our work was to report the different systems affected in the late-onset Pompe disease and their clinical expressions

>>> Key-words :

Pompe disease, type II glycogenosis, late form, acid maltase deficiency, GAA, recombinant enzyme.

(pour *Early onset Pompe Disease*), définie par deux événements chronologiques, un début avant l'âge d'un an, voire dès les premiers jours de la vie (nouveau-né ou nourrisson), et un décès avant l'âge de 2 ans précipité par les troubles respiratoires. Les patients atteints de cette forme précoce se présentent avec un phénotype classique, dominé par une faiblesse musculaire généralisée associée à une hypotonie et à une cardiomyopathie hypertrophique ⁽³⁾.

La forme à révélation tardive ou LOPD (pour *Late onset Pompe Disease*), débute entre 1 et 60 ans. À la différence de la forme infantile, les manifestations cliniques de la forme à révélation tardive sont polymorphes.

Elles s'expriment par une faiblesse musculaire des ceintures, et axiale, déviation progressive conduisant fréquemment vers le fauteuil roulant. Le décès est souvent précipité par les complications respiratoires. À ce phénotype habituel, une très grande variété de symptômes additionnels et/ou révélateurs a été décrite. Actuellement la forme à révélation tardive de la MP est considérée comme une affection multisystémique, faisant intervenir l'atteinte de plusieurs tissus⁽⁴⁾. Depuis l'avènement de l'enzymothérapie substitutive dans le traitement de la maladie de Pompe et afin de permettre un diagnostic précoce pour un traitement précoce, les données de la littérature se sont enrichies en de nombreuses études dans le domaine de la recherche clinique élargissant ainsi le spectre phénotypique de cette maladie⁽⁵⁾.

L'autopsie a été un moyen précieux pour caractériser les effets de l'accumulation de glycogène dans les différents tissus des différents organes⁽⁶⁾. L'objectif de notre travail était de rapporter les différentes présentations cliniques de la forme tardive de la MP.

Manifestations musculaires

Le déficit de la musculature squelettique est d'évolution progressive et constitue le maître symptôme de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe⁽⁷⁾. Il apparaît à tout âge, de la petite enfance à l'âge adulte, souvent précédé par une fatigue, des myalgies, une intolérance à l'effort ou une hyperCKémie longtemps isolée.

Il n'a souvent rien de spécifique, proximal des ceintures pelvienne et scapulaire mimant d'autres affections neuro musculaires (une LGMD, une amyotrophie spinale de type 3 ou 4, ou une myopathie inflammatoire et traitée inutilement). Cependant il est parfois distal, pouvant évoquer une myopathie distale ou une neuropathie héréditaire.

Devant toute suspicion de MP, l'examen neurologique fin recherchera particulièrement : une amyotrophie et une faiblesse précoce de la musculature axiale atteignant les muscles fléchisseurs de la nuque, spinaux, et/ou abdominaux. L'atteinte diaphragmatique et des muscles intercostaux serait responsable dans tous les cas d'une insuffisance respiratoire. L'atteinte des muscles bulbares s'exprime par une faiblesse des muscles de la langue avec dysphagie et dysarthrie⁽⁸⁾. Les muscles de la jambe et des pieds sont épargnés voire rarement atteints.

L'évolution se fait vers l'extension du déficit moteur aux muscles proximaux de la ceinture scapulaire.

Le taux des CK au cours de la maladie de Pompe est généralement assez élevé, atteignant souvent plus de 2.000 U/L, mais dans les formes à révélation tardive le taux le plus élevé atteint rarement 1.000 à 1.500 U/L. Il peut par contre être normal⁽⁴⁾.

Atteinte cardiaque

Contrairement à la forme à début précoce, l'atteinte cardiaque dans la forme à début tardif est rare (<5%) et modérée. Elle est secondaire à une accumulation massive de glycogène dans le tissu cardiaque, il s'agit de cardiomyopathie hypertrophique (hypertrophie ventriculaire gauche concentrique modérée, non obstructive) de troubles conductifs le plus souvent modérés, d'arythmies sinusales, de tachycardie supraventriculaire, de syndrome de Wolff Parkinson-White ou de bloc auriculo-ventriculaire nécessitant l'implantation d'un stimulateur cardiaque^(9,10).

Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est fréquente, elle se voit pratiquement chez 80 % des patients⁽¹¹⁾. Elle met souvent en jeu le pronostic vital, et est secondaire en grande partie à une atteinte du diaphragme mais aussi des muscles thoraco-abdominaux. Elle peut par ailleurs révéler la maladie même en l'absence de toute atteinte musculaire cliniquement patente sous forme d'insuffisance respiratoire restrictive, parfois aigüe.

Le mécanisme physiopathologique de ces troubles respiratoires est double, lié à l'accumulation de glycogène dans la région ventrale de la moelle épinière où se trouvent les motoneurons phréniques innervant le diaphragme, et au niveau des fibres musculaires lisses (trachée et bronches).

Les premiers signes de détresse respiratoire se manifestent cliniquement par une altération de la qualité du sommeil, fatigue, somnolence diurne et céphalées. L'atteinte du diaphragme est mise en évidence par l'exploration respiratoire fonctionnelle (EFR) mettant en évidence une diminution de la capacité vitale forcée (CVF), cette dernière doit être réalisée en position assise et couchée.

Manifestations musculo-squelettiques

Elles s'observent chez les patients ayant perdu la marche et placés sur fauteuil roulant. On note des scoliozes, des cyphoses, des hyperlordoses et un syndrome de la colonne raide⁽⁴⁾.

¹ HyperCKémie = Augmentation du taux sérique de créatine kinase (NDLR).

² LGMD = Limb Girdle Muscular Dystrophy (dystrophies musculaires des ceintures) . (NDLR)

³ KC = Créatine Kinase (NDLR)

Par ailleurs, l'ostéoporose est fréquente, elle est habituellement accompagnée de fractures spontanées répétées ⁽⁴⁾.

Manifestations neurologiques

Les manifestations neurologiques sont de type central et périphérique. Elles sont secondaires à l'accumulation de glycogène lysosomal dans les régions du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique (SNP).

- Atteinte du système nerveux périphérique

De nombreuses études anatomopathologiques ont démontré l'accumulation de glycogène au niveau de la cellule de Schwann du nerf périphérique, particulièrement au niveau des petites fibres, myélinisées et amyéliniques, au niveau de la jonction neuro-musculaire ⁽¹²⁾, et aussi au niveau de la corne antérieure de la moelle ⁽¹³⁾, cliniquement il s'agit respectivement de neuropathies à petites fibres (NPF), d'expression clinique sensitive, à type de douleurs et de paresthésies douloureuses distales des membres inférieurs, associées souvent à des troubles dysautonomiques ⁽¹⁴⁾. En cas d'atteinte de la corne antérieure, le déficit moteur est de topographie distale des 4 membres, avec des pieds tombants et une aréflexie tendineuse ⁽¹⁶⁾.

- Atteinte du SNC et cérébro-vasculaire

L'accumulation de glycogène au niveau des muscles lisses des artères et artérioles cérébrales altère leurs propriétés anti-thrombotiques, suggérant ainsi un mécanisme pathogène hypoxique-ischémique, responsable d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques ⁽⁴⁾. Les malformations vasculaires à type d'anévrisme ont été rapportées ⁽⁴⁾. L'atteinte vasculaire extra-cérébrale est possible. Les manifestations vasculaires et parenchymateuses du SNC ne sont pas à rechercher systématiquement, sauf si le patient présente des symptômes ou signes évocateurs d'une complication vasculaire cérébrale.

- Perte auditive

La perte auditive est fréquente, et est associée à des troubles cochléaires, elle est secondaire à une accumulation de glycogène au niveau du muscle stapédien ou muscle de l'étrier ⁽¹⁶⁾.

Manifestations ophtalmologiques

Les plus fréquemment observées sont le strabisme, le ptosis et l'ophtalmoplégie. L'accumulation de glycogène dans le cristallin et la rétine serait responsable de cataracte et d'anomalies rétinienues ⁽¹⁶⁾.

Manifestations dentaires et gastro-intestinales

Les anomalies dentaires sont rares, il s'agit surtout d'anomalies du développement dentaire et de prolifération gingivale ⁽¹⁶⁾.

L'accumulation de glycogène dans les muscles lisses des intestins s'exprime par une gêne abdominale, diarrhée chronique, crampes, constipation, ballonnements post-prandiaux, satiété précoce, difficultés d'alimentation et de déglutition, faible gain de poids, diminution du réflexe nauséux et hépatomégalie ⁽¹⁶⁾.

Manifestations génito-urinaires

Souvent négligées, les manifestations génito-urinaires altèrent la qualité de vie des patients. La miction impérieuse est le symptôme le plus fréquent. L'incontinence urinaire et fécale ont été rapportées ⁽¹⁷⁾.

Atteinte de sang périphérique

Dans le sang, les anomalies lymphocytaires sont au premier plan, il s'agit de lymphocytes vacuolés. Cet aspect est présent dans les autres maladies de surcharge lysosomale ⁽¹⁸⁾.

Atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est l'hypothyroïdie, suggérant un lien entre le déficit enzymatique et la fonction thyroïdienne ⁽¹⁹⁾.

Conclusion

Le spectre phénotypique de la forme à révélation tardive de la maladie de Pompe s'est élargi. Il ne s'agit plus de la myopathie progressive des ceintures, associée à des troubles respiratoires précoces, mais d'une affection multisystémique, faisant intervenir l'atteinte de plusieurs tissus de différents organes. Le dosage de l'activité de la maltase acide permet le diagnostic définitif. L'intérêt du diagnostic précoce de cette maladie réside dans la mise en route d'un traitement substitutif précoce par enzyme recombinante, disponible depuis 2007 en Algérie.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Koeberl DD, Kishnani PS, Chen YT. Glycogen storage disease types I and II: treatment updates. *J Inher Metab Dis* 2007;30:159-164.
2. L.H. Hoefsloot, M. Hoogeveen-Westerveld, A.J. Reuser, B.A. Oostra,

Characterization of the human lysosomal alpha-glucosidase gene, *Biochem. J.* 272(1990) 493–497.

3. P.S. Kishnani, R.D. Steiner, D. Bali, K. Berger, B.J. Byrne, L.E. Case, et al., Pompe disease diagnosis and management guideline, *Genet. Med.* 8 (2006) 267–288.

4. Antonio Toscano, Carmelo Rodolico, Olimpia Musumeci, Multisystem late onset Pompe disease (LOPD): an update on clinical aspects, *Ann Transl Med* 2019;7(13):284.

5. Justin Chan, Zoheb B. Kazi, Ankit K. Desai, Kaitlyn Corey, Stephanie Austin, Lisa D. Hobson Webb, et al. The emerging phenotype of late-onset pompe disease: A systematic literature review de la forme tardive de la MP. *Molecular Genetics and Metabolism*, Volume 120, Issue 3, March 2017, Pages 163-172.

6. O.I. Soliman, N.A. van der Beek, P.A. van Doorn, W.B. Vletter, A. Nemes, B.M. Van Dalen, and al. Cardiac involvement in adults with Pompe disease, *J. Intern. Med.* 264 (2008) 333–339.

7. Y. Sifi, M. Medjroubi, R. Froissart, N. Taghane, K. Sifi, A. Benhabiles, et al. Clinical Analysis of Algerian Patients with Pompe Disease, Hindawi Publishing Corporation Journal of Neurodegenerative Diseases Volume 2017, Article ID 9427269, <https://doi.org/10.1155/2017/9427269>.

8. Jones, H.N., et al., Quantitative assessment of lingual strength in late-onset Pompe disease. *Muscle Nerve*, 2015. 51(5): p. 731-5.

9. Hossain MA, Miyajima T, Akiyama K, Eto Y. A Case of Adult-onset Pompe Disease with Cerebral Stroke and Left Ventricular Hypertrophy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Nov;27(11):3046-3052.

10. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18

patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:698–706.

11. Hagemans, M.L., et al., Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. *Brain*, 2005. 128(Pt 3): p. 671-7.

12. Falk DJ, Todd AG, Lee S, Soustek MS, El Mallah MK, Fuller DD, et al. Peripheral nerve and neuromuscular junction pathology in Pompe disease. *Hum Mol Genet.* 2015;24:625–36.

13. Lee NC, Hwu WL, Muramatsu SI, Falk DJ, Byrne BJ, Cheng CH, et al. A Neuron-specific gene therapy relieves motor deficits in Pompe disease mice. *Mol Neurobiol* 2018;55:5299-309.

14. M. Lamartine S. Monteiro, G. Remiche. Late-onset Pompe disease associated with polyneuropathy, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.08.016>.

15. Li-Kai Tsai, Wuh-Liang Hwu, Ni-Chung Lee, Pei-Hsin Huang, Yin-Hsiu Chien, Clinical Features of Pompe Disease with Motor Neuronopathy, *Neuromuscular Disorders* (2019), doi:<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.011>.

16. Chan J, Desai AK, Kazi ZB, Corey K, Austin S, Hobson-Webb LD, and al. The emerging phenotype of late-onset Pompe disease: A systematic literature review. *Mol Genet Metab.* 2017 Mar;120(3):163-172.

17. Pardo, J., T. Garcia-Sobrinho, and A. Lopez-Ferreiro, Gastrointestinal symptoms in late-onset Pompe disease: Early response to enzyme replacement therapy. *J Neurol Sci*, 2015. 353(1-2): p.181-2.

18. Anderson G, Smith VV, Malone M, et al. Blood film examination for vacuolated lymphocytes in the diagnosis of metabolic disorders; retrospective experience of more than 2500 cases from a single centre. *J Clin Pathol* 2005;58:1305-10

19. Schneider J, Burmeister LA, Rudser K, et al. Hypothyroidism in late-onset Pompe disease. *Mol Genet Metab Rep* 2016;8:24-7.

Courrier des lecteurs

Réagissez à la Revue El-Hakim

Ceci est votre espace d'expression, votre avis nous intéresse.

Vous souhaiteriez réagir par rapport à l'un des articles de la revue, vous avez un avis à exprimer et vous voulez le partager avec d'autres lecteurs ?

Merci d'adresser votre courrier à redaction@el-hakim.net

Merci également de bien vouloir respecter ces quelques recommandations : écrivez un texte court, adoptez une prise de position claire, mettez votre signature en bas de votre texte : nom, prénom, fonction ou spécialité, localité, et si c'est le cas, toujours précisez à quel (s) article (s) précis ou publication (s) vous souhaitez réagir.

Merci également de noter que la rédaction de El Hakim se réserve le droit de ne pas publier les courriers qui ne seraient pas conformes à l'éthique professionnelle .

MERCK

**À VOS CÔTÉS, POUR
NE RIEN MANQUER.**



DZ-REB-0003



Mentions légales : voir page 75

Rebif[®]
(interferon beta-1a)

Les dysfonctions sexuelles chez les patients atteints de sclérose en plaques :

Étude d'une série de patients à Tlemcen.

Z. BARKA BEDRANE,
D. BOUCHENAK KHELLADI,
Service de Neurologie,
Centre Hospitalo Universitaire Tidjani Damerdji, Tlemcen,
Faculté de Médecine, Université Abou Bakr Belkaïd, Tlemcen.

Résumé

Introduction : Les dysfonctions sexuelles (DS) au cours de la sclérose en plaques (SEP) sont le plus souvent ignorées alors qu'elles ont un impact important sur la vie personnelle et la qualité de vie des patients. **Objectifs :** Identifier les DS les plus fréquentes dans les deux sexes, déterminer la corrélation des DS avec les paramètres cliniques et la qualité de vie. **Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive, transversale. Pour évaluer les troubles sexuels (TS) Nous avons utilisé chez les femmes, le Female Sexual Function Index et chez les hommes, l'International Index of Erectile Function 15. Le handicap était apprécié par l'expanded disability status scale (EDSS). L'échelle de Beck était utilisée pour évaluer la dépression. L'échelle de qualité de vie SEP 59 était utilisée pour apprécier le retentissement des DS sur la qualité de vie des patients. **Résultats :** La prévalence des DS était de 57,1%. Toutes les phases de la sexualité étaient touchées chez les deux sexes. Le TS le plus fréquent chez les femmes était une baisse du désir (71,7%), chez les hommes la dysfonction érectile prédominait dans 72% des cas. Nous avons retrouvé une corrélation entre les TS le mariage ($p=0,003$), le handicap ($p=0,002$), la dépression ($p=0,000$) et la qualité de vie ($p=0,003$). **Discussion :** La prévalence des DS retrouvée dans notre étude se rapproche de celle des études Maghrébines. Dans notre étude, les femmes sont plus atteintes, alors que dans la littérature, les hommes sont les plus touchés. Certaines études n'ont pas précisé la corrélation entre les DS et le handicap. D'autres ont noté que la qualité de vie est corrélée de façon inversement proportionnelle à la présence et à l'importance d'une DS. **Conclusion :** Les DS au cours de la SEP sont sous-estimées. Notre culture caractéristique peut certainement expliquer plusieurs différences observées entre notre travail et la littérature.

>>> Mots-clés :

Dysfonctions sexuelles, sclérose en plaques, handicap, dépression, qualité de vie.

Abstract

Introduction : Sexual dysfunctions (SD) during multiple sclerosis (MS) are most often overlooked when they have a significant impact on the personal and quality of life of patients. **Objectives:** To identify the most frequent DS in both sexes, determine the correlation between SD and clinical parameters and quality of life. **Materials and methods :** Our cross-sectional descriptive study. To assess SD. Female Sexual Function Index was used for women and the international Index of Erectile Function 15 for men. Disability was assessed by the expanded disability status scale (EDSS). The Beck scale was used to assess depression. The MS quality of life 59 scale was used to assess the impact of SD on patient's quality of life. **Results :** DS prevalence was 57.1%. All phases of sexuality were affected in both sexes. The most frequent SD in women was a decrease in desire (71.7%), in men erectile dysfunction predominated in 72%. We found a correlation between DS marriage ($p=0.003$), disability ($p=0.002$), depression ($p=0.000$) and quality of life ($p = 0.003$). **Discussion :** DS prevalence found in our study is similar to that of Maghreb studies. In our study women are more affected, while in the literature, men are the most affected. Some studies have not clarified the correlation between SD and disability. Others have noted that quality of life is inversely correlated with the presence and extent of SD. **Conclusion :** SD during MS are underestimated. Our characteristic culture can certainly explain several differences observed between our work and literature.

>>> Key-words :

Sexual dysfunctions, multiple sclerosis, disability, depression, quality of life

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et dégénérative hétérogène du système nerveux central qui touche principalement les adultes jeunes. Cette affection se caractérise par une démyélinisation et des lésions axonales qui affectent les aspects physiques, psychologiques et cognitifs de la vie des patients. La dysfonction sexuelle (DS) dans la SEP est l'un des symptômes les plus cachés, souvent ignoré lors de l'examen clinique, mais qui a un impact important sur le bien-être et la qualité de vie des patients.

Objectifs

Identifier les DS les plus fréquentes dans les deux sexes, déterminer la corrélation des DS avec les paramètres cliniques et la qualité de vie.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, menée de juillet 2018 au mois de décembre 2019 en consultation spécialisée SEP du service de neurologie du CHU Tlemcen. Pour étudier la sexualité, nous avons utilisé chez les femmes, le Female Sexual Function Index (FSFI) dans sa version traduite en français et en arabe^[1,2]. Il est composé de 19 questions qui apprécient la sexualité chez la femme à savoir : le désir (Q1-Q2), l'excitation (Q3-Q6), la lubrification (Q7-Q10), l'orgasme (Q11-Q13), la satisfaction (Q14-Q16), et la dyspareunie (Q17-Q19).

Le score total est compris entre 2 et 36 avec une DS définie pour des scores inférieurs à 23. Chez les hommes, nous avons utilisé le questionnaire International Index of Erectile Function 15 (IIEF 15) dans sa version traduite en français et en arabe^[2,3].

Il est composé de 15 questions qui recouvrent cinq domaines fonctionnels : l'érection (Q1-Q5, Q15), la satisfaction vis-à-vis du rapport sexuel (Q6-Q8), l'orgasme (Q9-10), le désir (Q11-12), et la satisfaction globale (Q13-14). Ces questions portent sur les effets que les problèmes d'érection ont eu sur la vie sexuelle des patients au cours des 4 dernières semaines.

Le score d'un domaine est obtenu en additionnant les scores de réponse à chaque question du domaine. Les troubles sont sévères pour un score entre 1 – 10, modérés entre 11 – 16, légers entre 17 – 25. Le score normal est normal entre 26 – 30.

Chez tous les patients nous avons recueilli l'âge, l'état civil, le niveau d'études et l'activité professionnelle. Nous avons aussi recueilli, la date de début de DS par rapport au début de la SEP. Le handicap était apprécié par l'expanded disability status scale (EDSS)^[5]. L'échelle de

Beck^[6] a été utilisée pour évaluer la dépression, nous avons inclus les patients qui présentaient une dépression légère (score de 4 à 7) et d'intensité moyenne à modérée (8 à 15).

L'échelle de qualité de vie SEP 59 (MSQOL -59)^[7], était utilisée pour apprécier le retentissement des DS sur la qualité de vie des patients. Nous avons commencé par une analyse descriptive pour calculer la prévalence des TS, puis une analyse étiologique par le test de corrélation de Pearson (taux de significativité fixé à $p < 0,005$). L'étude statistique était effectuée par le logiciel SPSS dans sa version 17.

Résultats

112 patients ont répondu aux questionnaires dont 57,1% (64) avaient des DS, les deux sexes confondus : 61% de femmes (39), et 39% d'hommes (25). L'âge moyen de nos patients était de $33,01 \pm 5,02$ ans. 36% des patients avaient un niveau intellectuel bas. 81,6% étaient mariés et 18,7% divorcés. Les troubles vésicosphinctériens étaient retrouvés dans 39% des cas. 29,6% avaient un EDSS supérieur à 6. Selon l'échelle de Beck 73,3% des patients présentaient une dépression légère à modérée. Selon l'échelle MS QOL-59, la qualité de vie était altérée dans 23,4%. La durée moyenne d'apparition des DS était de 5,6 ans.

Caractéristiques des DS selon les scores sexuels

Toutes les phases de la sexualité étaient touchées. Selon le score FSFI, chez les femmes, le trouble le plus fréquent était une baisse du désir (71,7%), suivi par les troubles de l'orgasme (66,6%). Les troubles de la libido et les troubles de l'excitation étaient retrouvés respectivement dans 41% et 33,3% et la dyspareunie dans 30,7% des cas. Toutes les patientes ayant un problème d'orgasme avaient une faiblesse des muscles périnéaux ($> 50\%$ ont une cotation musculaire < 2).

Pour le questionnaire, aucune des femmes non mariées ne l'a rempli puisqu'elles ne pratiquaient pas d'activité sexuelle en dehors du cadre du mariage. La moyenne la plus basse est celle de l'orgasme : 1,02/6. La moyenne de la satisfaction était de 2/6 (tableau I).

Selon le score IIEF 15, chez les hommes, le TS le plus fréquent est la dysfonction érectile (72%). 70% des patients qui avaient des troubles de l'érection présentaient des troubles de l'éjaculation dans 82%.

Les troubles de l'orgasme et du désir étaient retrouvés respectivement chez 41,7% ; 50%. (tableau II).

Tableau I : Différents Items du score FSFI

	Moyenne	Minimum	Maximum
Score FSFI			
Désir	2,68	1,2	4
Excitation	2,1	0	4,3
Lubrification	2,8	0	3,1
Orgasme	1,02	0	4
Satisfaction	1,8	0	3,2
Dyspareunie	3,09	0,8	4
Total	13,7	2	22,6

Tableau II : Différents Items du score IIEF 15

	Moyenne (min-max)	Médiane	Valeur maximale théorique
score IIEF 15			
Erection	10,1	5	30
Orgasme	6,2	5	10
Désir	5,1	6	10
Satisfaction des rapports	6,9	7	15
Satisfaction totale	3	2	10

Retentissement des DS

Sur le divorce : Le taux de divorce était de 18,7% chez nos patients avec troubles sexuels. L'inactivité sexuelle était observée dans 26,5% des cas chez les femmes, et 43,7% chez les hommes.

Corrélation entre les dysfonctions sexuelles et les caractéristiques cliniques

Nous avons trouvé une association entre la fréquence d'une DS et le sexe féminin : ces troubles étaient plus fréquents chez les femmes (61% vs 39%). Une corrélation avec le mariage était aussi notée. En fait, les TS franchement individualisés étaient plus fréquents chez les sujets mariés aussi bien les femmes que les hommes.

Toutes les femmes avec TS étaient mariées ou divorcées. Les femmes divorcées rapportaient des troubles avant le divorce. Pour les hommes, 70,3% décrivaient des TS dans le cadre du mariage (qu'ils soient actuellement mariés ou divorcés) (Tableau III).

Cependant, nous n'avons trouvé aucune corrélation entre les DS et l'âge, le faible niveau d'éducation, et la durée d'évolution de la SEP ainsi que les troubles vésico-sphinctériens. Par contre, Nous avons trouvé une corrélation entre la sévérité du handicap selon l'EDSS ($p=0,002$), de même qu'avec la dépression ($p=0,000$) et la qualité de vie ($p=0,003$) (Tableau III). Tous nos patients n'ont pas discuté avec l'équipe soignante médicale ou paramédicale de leurs problèmes sexuels.

Tableau II : Corrélation des DS

Variabes	Fréquence (%)	Significativité
Age moyen de début	33,01±5,02	NS
Niveau d'étude	36	NS
Mariage	81,6	P=0,003
Durée d'évolution SEP	5,9± 4,08	NS
TVS	39	NS
EDSS	29,6	P=0,002
Depression	73,3	P=0,000
Qualité de vie	23,4	P=0,003

Discussion

La sexualité humaine est complexe et se compose de facteurs anatomiques, physiologiques, psychologiques, développementaux, culturels et relationnels [8]. Pour décrire le comportement sexuel humain, Masters & Johnson [9] ont développé le cycle de réponse sexuelle qui se compose de quatre phases (excitation, plateau, orgasme et résolution) ; et a ensuite été adapté au désir, à l'excitation, à l'orgasme et à la résolution [10].

Seuls les patients mariés étaient inclus dans l'étude car les rapports sexuels sont interdits en dehors du mariage dans notre religion et la majorité des patients ont déclaré la non pratique de rapports sexuels en dehors du mariage.

En Algérie, beaucoup d'études ont porté sur la SEP essentiellement sur l'épidémiologie, la génétique, la clinique et le profil évolutif [11,12,13].

La fréquence des TS retrouvée chez nos patients tous sexes confondus est de 57,1%. Une étude Tunisienne avait trouvé une prévalence de 46,9% [14], les auteurs ont signalé que cette prévalence reste l'une des plus faibles de la littérature [15,16,17]. Dans une série Marocaine [17], la prévalence était de 61,1%. Cette prévalence est plus élevée que celle de notre étude et celle de l'étude Tunisienne [14], alors que nos sociétés sont musulmanes et ont des habitudes socio-culturelles qui se ressemblent.

Dans notre série, 61% des femmes présentaient des TS, un taux plus élevé que dans l'étude Tunisienne, et Marocaines [14,18,19] qui ont révélé des taux respectivement de 53,8% et 34,4%. Les TS au cours la SEP représentent une souffrance importante mais souvent sous-estimée et négligée. La fréquence des TS chez la femme est similaire aux études effectuées dans les pays du Maghreb [14,18,19]. Ces résultats sont expliqués par l'éducation et la culture arabo-musulmane. Les femmes sont incapables de décrire leurs problèmes car la vie sexuelle reste intime et secrète. La femme arabe a une culture arabo-islamique qui n'est définie qu'au travers d'une sexualité « passive », « dominée par le masculin ».

Les hommes présentent des TS dans 39%, un taux plus bas que la plupart des données de la littérature où les hommes sont plus atteints que les femmes [14,15]. 72% ont une dysfonction érectile, 70% des patients qui avaient des troubles de l'érection présentaient des troubles de l'éjaculation dans 82%. Les troubles de l'orgasme et du désir étaient retrouvés respectivement chez 41,7% ,50%. Chez nos patients, l'inactivité sexuelle était observée chez 26,5% des femmes et 43,7% des hommes. En cas de SEP, elle est observée chez près d'un tiers des hommes et à peine un tiers chez les femmes [14, 20,21].

Une étude a montré que les femmes atteintes de SEP souffrent de DS plus fréquemment et à un niveau plus élevé que les hommes [20]. Cette étude a révélé des relations variables entre les DS et l'âge, la durée de la maladie, le handicap, l'évolution et d'autres symptômes de la maladie tels que la dépression, la dysfonction vésicale, la fatigue et les troubles cognitifs [20]. Dans l'étude marocaine [18], l'inactivité sexuelle était observée chez 27,8% des patients. L'inactivité sexuelle est le résultat de manifestations physiques et d'un déficit sensori-moteur.

Dans notre étude, l'âge, le sexe, le niveau d'étude bas, la durée d'évolution de la SEP, les troubles vésicosphinctériens n'étaient pas statistiquement liés à la présence d'une DS. Des résultats semblables sont retrouvés dans la plupart des études maghrébines [14, 18,22].

Chez nos patients, il y avait une corrélation entre les TS et le mariage ($p=0,003$), nos résultats se rapprochent de ceux de l'étude Tunisienne [14] et l'étude Marocaine [18]. Le taux de divorce retrouvé chez nos patients est inférieur à celui décrit dans la littérature [16]. Une étude ayant porté sur 302 patients, a retrouvé un taux de divorce qui avoisinait les 50% [23].

Le handicap était corrélé aux DS chez nos patients. En ce qui concerne l'impact de la gravité de la SEP sur la fonction sexuelle des patients, Demirkiran et al., [15] ont constaté que les patients présentant des niveaux de handicap plus élevés rencontraient de plus grands problèmes de fonctionnement. Cette constatation était en contraste avec d'autres études [24] qui ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre le niveau de handicap et la dysfonction sexuelle. Ainsi, l'impact du niveau de handicap sur la dysfonction sexuelle reste donc peu clair. Dans une étude grecque, les auteurs ont constaté que la gravité de la maladie mesurée par EDSS avait également une corrélation négative avec la plupart des sous-échelles FSFI, à l'exception du désir et de la satisfaction, ce qui signifie que la gravité de la SEP peut avoir un impact positif sur la prévalence des DS.

Nous avons trouvé une corrélation positive pour les deux sexes entre la dépression légère à modérée ($p=0,000$) et les TS. Une étude faite en 2016 a retrouvé des résultats similaires [24]. Selon de grandes études [19,25], il ne semble pas y avoir de prédisposition génétique claire à la dépression majeure et aux DS chez les patients atteints de SEP. Les changements structurels confirmés à l'IRM cérébrale et médullaire sont en corrélation avec les mécanismes pathomorphologiques et fonctionnels précédemment décrits entre la dépression et les DS. Les facteurs psychosociaux sont d'une grande importance dans l'évaluation de la dépression et des DS chez les patients atteints

de SEP [24]. Un facteur limitant majeur est que les études qui s'intéressaient à la relation entre dépression et DS sont transversales et manquent de données de suivi. De plus, il est très important de prendre en considération les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-sur-rénalien, ainsi que l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique avec des troubles dépressifs et les DS comme conséquences [26].

Pour le retentissement sur la qualité de vie, la SEP en elle-même a retenti sur tous les items de la SF-59. Il y avait une corrélation entre les DS et la qualité de vie chez nos patients ($p=0,003$). Tepavcevic et al., [21] ont cependant noté que la qualité de vie est corrélée de façon inversement proportionnelle à la présence et à l'importance d'une DS. Dans l'étude marocaine [19], les TS étaient responsables d'une altération de la qualité de vie dans 25% des cas. La plupart de nos patients estiment que l'altération de leur qualité de vie est due à l'interférence de plusieurs facteurs liés directement ou indirectement à leur maladie.

Conclusion

Les signes cliniques de la SEP sont variables et multiples, les DS sont souvent sous estimées. Elles ne sont pas déclarées par les patients car ils les considèrent comme une conséquence de la maladie, ou un sujet tabou qui ne sera jamais abordé avec le personnel médical. Notre culture et notre religion étaient la cause de plusieurs différences entre notre étude et la littérature.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191–208.
- Anis TH, Aboul Gheit S, Saied HS, SA. Arabic Translation of Female Sexual Function Index and Validation in an Egyptian Population. *Medicine*. Volume, December 2011, Pages 3370-3378
- Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multi-dimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997;49(6):822–30.
- Shamloul R, Ghanem H, Abou-zeid A. Validity of the Arabic version of the sexual health inventory for men among Egyptians. *International Journal of Impotence Research* (2004) 16, 452–455
- Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an

- expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452
- Benedict RH, Fishman I, McClellan MM, Bakshi R, Weinstock-Guttman B. Validity of the Beck Depression Inventory-Fast Screen in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2003 Aug;9(4):393-6.
- Vernay D, Gerbaud L, Biolay S et al. Qualité de vie et sclérose en plaques: validation de la version francophone d'un auto-questionnaire, le SEP-59. *Rev Neurol* 2000 ;156(3) :247-63
- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences and Clinical Psychiatry. Ninth Edit. Wilkins LW&, editor. Philadelphia; 2003.
- Masters W, Johnson V. Human Sexual Response. Boston: Little, Brown & Co.; 1966.
- Kaplan HS. The New Sex Therapy: Active Treatment of Sexual Dysfunctions. KAPLAN HS, editor. New York: Brunner and Maze; 1974.
- Barka. Z. Prévalence, formes cliniques, évolution et traitement de la sclérose en plaques dans la région de Tlemcen. [thèse]. Tlemcen: Université Abou Bekr Belkaid; 2013.p.1-259.
- Bourokba S, Retima A, Lakehal M, Merriche H, Sihem Guediri-Merriche S, Ouelaa H, Toubal N. Sclérose en plaques familiale et type HLA : à propos de 24 patients Algérie. *Revue. Neurol*. 2015.01.137
- Hecham N, S, Sifi Y, Toubal N, L, S, et al. Progression rate and severity in a multicenter cohort from Algeria. *Multiple Sclerosis Journal*, vol. 20, 2014: pp. 1923-1924.
- Ghroubi S, et al. Troubles sexuels chez les patients atteints de sclérose en plaques : à propos d'une population tunisienne. *Sexologies* 2015, Vol. 24 - N° 4 - p. 176-182
- Demirkiran M, Sarica Y, Uguz S, Yerdelen D, Aslan K. Multiple sclerosis patients with and without sexual dysfunction: are there any differences? *Mult Scler* 2006;12(2):209–14.
- Scheiber-Nogueira MC. Les troubles vésicosphinctériens et génitosexuels de la sclérose en plaques : troubles sexuels de la femmeatteinte de sclérose en plaques. Paris: Elsevier; 1999. p. 127–34
- Sevène A, Akrouf B, Galimard-Maisonnette E, Kutneh M, RoyerP, Sevène M. Sclérose en plaques et sexualité : un modèle complexe. *J Sexol* 2009;18:128–33.
- Azanmasso H, Kyal N, Moigny Y, Alagnidé E, Obondzo K, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A prospective monocentric Moroccan study. *J Nov Physiother Phys Rehabil* 2019,6(2): 020-024.
- Mellouki A. La prévalence des troubles vésicosphinctériens et sexuels chez les patients atteints de sclérose en plaques (à propos de 50cas) [thèse]. Fès : université Sidi Mohamed Benabdallah ; 2017.p.1-116.
- Lew-Starowicz M, Rola R. Correlates of sexual function in male and female patients with multiple sclerosis. *J Sex Med* 2014.11: 2172-2180.
- Tepavcevic DK, Kostic J, Basuroski ID, Stojsavljevic N, Pekmezovic T, et al. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MS-QoL-54 in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008. 14: 1131-1136.
- Lilius HG, Valtonen EJ, Wikström J. Sexual problems in patients suffering from multiple sclerosis. *J Chronic Dis* 1976;29(10):643–7.
- McCabe M, McDonald E, Deeks A, et al. The impact of multiple sclerosis on sexuality and relationships. *J Sex Res* 1996; 33:241
- Zavoreo I, Gržinčić T, Preksavec M, Madžar T, Bašić Kes V. Sexual dysfunction and incidence of depression in multiple sclerosis patients. *Acta Clin Croat* 2016; 55:402-406.
- Ashtari F, Rezvani R, Afshar H. Sexual dysfunction in women with multiple sclerosis: dimensions and contributory factors. *J Res Med Sci*. 2014 Mar;19(3):228-33.
- Pucak ML, Carroll KA, Kerr DA, Kaplin AI. Neuropsychiatric manifestations of depression in multiple sclerosis: neuro inflammatory, neuroendocrine, and neurotrophic mechanisms in the pathogenesis of immune-mediated depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(2):125-39.

L'Hypovitaminose B12 associée à une encéphalite d'Hashimoto

à propos de deux cas



M. LAKEHAL, M. LOUANCHI,
S. BOUROKBA, N. KOUIDER,
R. MELOUAH, S. ARAB, N. TOUBAL,
Service de Neurologie,
Hôpital Ibn Sina, CHU Annaba.

Résumé

Introduction : La carence en vitamine B12 est une pathologie aux nombreuses facettes et aux causes multiples. La vitamine B12 est un élément nécessaire au maintien et à la régénération de la myéline du système nerveux. Le déficit en B12 est une cause de troubles neurologiques par détérioration de la myéline et également une conséquence de nombreuses autres pathologies neurologiques pouvant induire une surconsommation en vitamine B12. Parmi ces pathologies, la thyroïdite d'Hashimoto qui peut se compliquer d'encéphalites auto-immunes et donc de lésions de la myéline, et même si sa physiopathologie est mal connue, une surconsommation de vitamine B12 par le système nerveux, dans ce cas, est tout à fait envisageable. À noter que certaines thyroïdites d'Hashimoto sont associées à des maladies de Biermer dont la conséquence est une diminution nette de l'absorption de vitamine B12. Les manifestations neuropsychiatriques de la thyroïdite d'Hashimoto ont été décrites depuis des décennies, elles sont liées essentiellement aux perturbations des hormones thyroïdiennes, cruciales pour le bon fonctionnement du système nerveux. On peut citer l'exemple du coma myxoédémateux survenant dans les périodes d'hypothyroïdie. L'encéphalite d'Hashimoto a été individualisée plus tard et décrite comme étant la survenue de symptômes d'atteinte encéphalique ou cérébelleuse chez un patient atteint de thyroïdite d'Hashimoto et ce, même durant les périodes d'euthyroïdie. **Exégèse :** Nous rapportons le cas de deux patientes atteintes de thyroïdite d'Hashimoto compliquée d'encéphalite et dont les bilans révèlent un déficit sévère en vitamine B12. **Conclusion :** Devant tout patient présentant une encéphalite d'Hashimoto, le dosage de vitamine B12 est indispensable afin de déceler les éventuelles carences pouvant aggraver le pronostic fonctionnel et vital.

>>> Mots-clés :

Hashimoto, thyroïdite, vitamine B12, encéphalite.

Abstract

Introduction : Vitamin B12 deficiency is a multi-faceted pathology with multiple causes. Vitamin B12 is a necessary component in the matter of maintaining the regeneration of the myelin of the nervous system. B12 deficiency is a cause of neurological disorders by deterioration of myelin and also a consequence of many other neurological pathologies which can induce an overconsumption of vitamin B12. Among those pathologies, Hashimoto's thyroiditis that can induce autoimmune encephalitis and therefore a myelin damage, and even if its pathophysiology is poorly understood, an overconsumption of vitamin B12 in this case is entirely possible. Note that some Hashimoto's thyroiditis cases are associated with Biermer's disease which the main consequence is vitamin B12 deficiency. The neuropsychiatric manifestations of Hashimoto's thyroiditis have been described for decades and are mainly linked to disruptions of thyroid hormones that are important for the nervous system functioning. We can cite the example of myxedematous coma occurring in periods of hypothyroidism. Hashimoto's encephalitis was identified and described later, as the occurrence of brain or cerebellar symptoms in a patient with Hashimoto's thyroiditis, even during periods of euthyroidism. **Exegesis :** We report the case of two female patients with Hashimoto's thyroiditis complicated by encephalitis and whose results reveal a severe vitamin B12 deficiency. **Conclusion :** In patients with Hashimoto's encephalitis, the dosage of vitamin B12 is essential in order to detect deficiencies that can worsen the functional and vital prognosis.

>>> Key-words :

Hashimoto, Thyroiditis, Vitamin B12, Encephalitis.

Introduction

L'encéphalite d'Hashimoto a été décrite pour la première fois par Brain et al en 1966 [1]. Elle se manifeste par des troubles neuropsychiatriques essentiellement dans le volet paranoïaque, une confusion mentale, des convulsions et des troubles de l'équilibre, des déficits cérébraux focaux et même des accidents pseudo-ischémiques [2,3,4]. Sa particularité par rapport aux comas myxoédémateux connus bien avant l'encéphalite d'Hashimoto, est sa survenue indépendante du statut hormonal du patient et l'absence de récupération des symptômes après un traitement visant l'euthyroïdie [5,6,7,8].

La carence en vitamine B12 est pourvoyeuse de troubles neurologiques variables et plus ou moins sévères [9,10], elle vient souvent compliquer une pathologie neurologique préexistante, notamment auto-immune.

Le déficit en vitamine B12 a été noté chez certains patients atteints de dysthyroïdie [11,12] avec présence d'atrophie gastrique dans 35-40% des cas [13].

Observation 1

Une femme âgée de 50 ans, retraitée, présentait en Janvier 2015 des troubles du comportement à type de paranoïa associés à une désorientation temporo-spatiale fluctuante dans un contexte non fébrile.

Dans les antécédents pathologiques de la patiente, on notait une spondylarthrite ankylosante sous salazopyrine à 2 comprimés à 500 mg deux fois par jour, et une hypertension artérielle équilibrée sous irbésartan.

L'examen neurologique avait révélé une confusion mentale, un syndrome frontal et un délire paranoïaque.

La patiente était sous un traitement neuroleptique (halopéridol) prescrit par le psychiatre.

L'imagerie par résonance magnétique de l'encéphale était normale. Le liquide céphalo-rachidien (LCR) ne contenait pas de cellules, la protéinorachie était normale à 0,4 gr/l, et la glucorachie également normale à 4,5 mmol/l, pour une glycémie concomitante à 10 mmol/l. L'étude cyto-bactériologique du LCR était négative.

La vitesse de sédimentation (VS) était à 63 mm la première heure et la protéine C Réactive (CRP) était à 2 mg/l. Le fibrinogène à 3,85 g/l et la formule de numération sanguine (FNS) montrait une hémoglobine (Hb) à 11,1 ; un volume globulaire moyen (VGM) à 96 fl, des globules blancs (GB) à 525.000 éléments/l et des plaquettes à 146.000 éléments/l. Le taux de Prothrombine

(TP) était à 67%. Les sérologies : brucellienne, hépatiques (B et C), syphilitiques et celles du Sida étaient négatives.

Devant ce tableau clinique et malgré la non disponibilité de la recherche virologique par amplification en chaîne par polymérase (PCR), un traitement antiviral visant l'encéphalite herpétique était prescrit.

Trois jours après, l'état de la patiente ne s'était pas amélioré. Les résultats des bilans endocriniens étaient comme suit : Cortisol normal à 13,75 ng/dl, l'hormone de stimulation thyroïdienne (TSH) était normale à 3,84 ng/ml, les hormones thyroïdiennes périphériques (FT3) et (FT4) étaient dans les normes.

En attendant les bilans auto-immuns, une corticothérapie à raison de 01 mg/kg/jour était prescrite pour la patiente, entraînant une amélioration spectaculaire de l'état de la patiente. Les troubles du comportement et les délires avaient disparu au bout de deux jours.

Quelques jours après, les bilans auto-immuns avaient révélé une négativité des anticorps anti-nucléaires et anti-ADN, des anti-SSA et SSB, mais des anticorps anti TPO fortement positifs. L'état clinique de la patiente continuait à s'améliorer et sa sortie était programmée avec un suivi en endocrinologie.

Neuf mois plus tard, soit en Octobre 2015, la patiente était admise au service de neurologie pour des troubles de la conscience à type d'obnubilation. L'examen neurologique révélait une patiente en coma stade 1 et un syndrome extrapyramidal discret fait d'une hypertonie plastique.

L'interrogatoire révélait un souci de discipline par rapport à la prise de corticoïdes, la patiente ne prenait plus son traitement depuis deux mois.

Après l'hospitalisation, le traitement par halopéridol était interrompu et un bilan d'urgence était lancé.

L'ionogramme sanguin était normal, la VS était à 10 mm la première heure et la FNS était correcte.

Le dosage de la vitamine B12 était à 1,5 pg/ml pour une limite inférieure normale à 200 pg/ml.

Un traitement par voie injectable par vitamine B12 était mis en route à raison d'une injection intramusculaire de 1.000 pg par jour pendant dix jours suivi d'un traitement d'entretien.

L'amélioration de la patiente était rapide et spectaculaire, au bout de trois jours. La patiente était mise sortante

avec un suivi en endocrinologie et en gastro-entérologie à la recherche d'une maladie de Biermer.

Observation 2

Une patiente de 48 ans, mariée et mère de 07 enfants, agent de propreté de profession, présentait en octobre 2016, des troubles de la conscience et des crises épileptiques dans un contexte fébrile depuis quelques jours.

Elle était traitée pour hypertension artérielle par nifédipine, pour diabète par du glucofage, pour une épilepsie depuis l'adolescence actuellement sous lamotrigine et pour une hyperthyroïdie par du carbimazole. Son examen révélait une désorientation temporo-spatiale fluctuante, une prosopagnosie et une hémiparésie gauche. Sa température corporelle à l'admission était à 38,5°.

Durant son hospitalisation, la patiente présentait des épisodes fréquents d'agitation pour lesquels des traitements neuroleptique et antiépileptique étaient prescrits, des doses de charge de phénobarbital et de la chlorpromazine.

L'électroencéphalogramme ne détectait pas d'anomalies et l'IRM cérébrale avec angiographie ne révélait qu'une discrète atrophie cortico-sous-corticale et un aspect un peu grêle du polygone de Willis.

La ponction lombaire montrait une hyperprotéinorachie à 0,65 gr/l sans présence de cellules, la glucorachie était normale. La VS était à 116 mm la première heure et à 120 mm la deuxième heure. La CRP était à 108,9 mg/l. La procalcitonine était négative à moins de 0,005 ng/ml. La FNS ne montrait ni anémie, ni hyperleucocytose et les plaquettes étaient à un taux normal. Les sérologies brucellienne, hépatiques (B et C), syphilitiques et celles du Sida étaient négatives. Les bilans hépatiques et rénaux étaient dans les normes.

Les hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 étaient très augmentées avec des taux respectivement à 26,17 pmol/l et 64,62 pmol/l et une (thyroid stimulating hormone) TSHus à moins de 0,005 pmol/l.

Les anticorps anti-TPO étaient également très élevés à 229,3 UI/ml et des anticorps anti-récepteur de la thyrostimuline (anti-TSI) augmentés à 3,2 UI/l. L'échographie thyroïdienne montrait un goitre multinodulaire avec un nodule à gauche classé TI RAO III.

Un traitement par prednisone à 1 mg/kg/j était instauré chez la patiente, sous couverture antibiotique à large spectre permettant une amélioration spectaculaire en trois jours.

Après prise en charge d'une infection nosocomiale à

Klebsiella sensible à l'imipénème, la patiente s'était bien améliorée et pouvait sortir avec un bon suivi en médecine interne et en neurologie. Elle prenait de la lamotrigine pour son épilepsie. Au cours de son suivi, il était à noter que la patiente interrompait d'elle-même parfois, son traitement corticoïde.

Trois ans après, soit en Mai 2019, la patiente consultait de nouveau au service pour une désorientation temporo-spatiale dans un contexte fébrile, une inversion du cycle nyctéméral et finalement un état de mal épileptique justifiant son hospitalisation au service de réanimation.

Une pneumopathie infectieuse était détectée chez la patiente sur la radiographie du thorax et un traitement antibiotique était prescrit.

Une fois l'état de mal épileptique jugulé, la patiente était ré-hospitalisée en neurologie pour complément d'investigation.

L'IRM cérébrale avec angiographie était comparable à celle de la première hospitalisation.

La patiente était toujours confuse avec des troubles du comportement fluctuants.

La ponction lombaire était de composition normale. Le bilan thyroïdien montrait une FT4 élevée à 32,82 pmol/l, une TSHus à moins de 0,005 ; des anticorps anti TPO augmentés à 360 UI/ml et anti-thyroglobuline très élevés à 1670 UI/ml. Une hypoalbuminémie à 25 gr/l. Une vitamine B12 basse à 135 pg/ml.

La patiente était supplémentée en vitamine B12 par voie injectable et son état s'améliorait. Les anticorps anti-cellules pariétales et anti-facteur intrinsèque étaient négatifs. Son traitement de sortie était une corticothérapie à 1 mg/kg/j et des injections de vitamine B12.

Deux mois après, la patiente était hospitalisée de nouveau pour troubles du comportement évoluant depuis deux jours. Aucune crise épileptique n'était cliniquement décelable mais l'EEG révélait des ondes thêtas en fronto-temporal, bilatérales. L'IRM cérébrale montrait les mêmes aspects que lors des deux premières hospitalisations. La FNS montrait une anémie macrocytaire avec Hb à 10,8 gr/dc, un VGM à 110 fl ; et selon le bilan thyroïdien, la patiente était en euthyroïdie et la CRP était négative.

La ponction lombaire montrait une hyperprotéinorachie à 1,8 gr/l.

Une corticothérapie à 1 mg/kg/j était prescrite mais la patiente continuait à se dégrader sur le plan général et son état de conscience s'aggravait, elle est décédée au bout de 15 jours.

Discussion

L'encéphalite d'Hashimoto est une des complications de la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, elle est rare et a été décrite pour la première fois par Brain et al en 1966^[1].

Elle survient indépendamment du taux d'hormones thyroïdiennes, donc chez des patients en euthyroïdie, en hypothyroïdie^[5,6,7,8] et exceptionnellement au décours d'une hyperthyroïdie^[14]. Il existe une nette prédominance féminine : 90%^[2,3].

Cliniquement, elle se manifeste par des crises épileptiques partielles ou généralisées, des troubles de la conscience, des syndromes confusionnels, des troubles psychiatriques avec délires et paranoïa, des signes de focalisation, des troubles de l'équilibre et des accidents pseudo-ischémiques^[2,3,4].

L'encéphalite d'Hashimoto ne doit pas être confondue avec le coma myxoédémateux, actuellement plus rare, qui survient au cours des hypothyroïdies importantes et dont le tableau clinique est plus progressif, avec dépression et régression intellectuelle, et qui régresse sous traitement substitutif en hormones thyroïdiennes^[11,15].

Cependant, l'encéphalite d'Hashimoto est liée à l'augmentation du taux sanguin d'anticorps anti-TPO qui serait même un critère diagnostique^[16].

Le déficit en Vitamine B12 est un phénomène pouvant être responsable de nombreux tableaux cliniques neurologiques (exemples : syndrome combiné de la moelle, les polyneuropathies et les troubles neuropsychiatriques)^[17], accompagner une pathologie neurologique, notamment auto-immune, ou aggraver les signes de celle-ci^[11,18,19].

Principales causes du déficit en vitamine B12 : la gastrite chronique atrophique et la maladie de Biermer sont associées à la thyroïdite d'Hashimoto dans respectivement 35-40% et 12% des cas, mais il n'existe pas de corrélation entre le taux d'anticorps anti-TPO et la carence en vitamine B12^[20].

L'anémie macrocytaire n'est pas toujours retrouvée lors de la carence en vitamine B12^[21].

L'IRM cérébrale dans l'encéphalite d'Hashimoto et lors des troubles neuropsychiques de l'avitaminose B12 peut être normale ou montrer une atrophie cérébrale ou des hyper signaux non spécifiques de la substance blanche, souvent réversibles après traitement^[22,23].

La ponction lombaire permet d'écartier les autres diagnostics, elle montre dans l'encéphalite d'Hashimoto et dans la carence en vitamine B12, une hyperprotéinorachie sans présence de cellules ou une composition

tout à fait normale du LCR^[2].

Le traitement par corticoïdes par voie orale (1 à 2 mg/kg/jour) permet le plus souvent d'améliorer l'état des patients atteints d'encéphalite d'Hashimoto avec un délai allant de quelques jours à quatre à six semaines^[2,3]. Des cas de rechute et d'absence de réponse ont également été rapportés^[24].

Le traitement substitutif par vitamine B12 permet la réversibilité des signes cliniques dans un certain nombre de cas, mais cette amélioration dépend du délai de diagnostic, du type d'atteinte, des données des examens complémentaires, de l'étiologie et des associations diagnostiques^[25].

L'anémie de Biermer dont l'origine est auto-immune et qui induit une diminution de l'absorption de vitamine B12 est mise en cause dans cette carence dans 57,7 % des cas^[26].

Les thyroïdites auto-immunes sont associées à un déficit en vitamine B12 dans 46% des cas, soit par une association avec une anémie de Biermer, soit une gastrite atrophique qui accompagne ces thyroïdites dans 35-40% des cas^{[11][27]}.

Par ailleurs, certaines atteintes neurologiques notamment auto-immunes induisent de par leur étiopathogénie (lésions de la myéline et phénomènes de réparation réactionnelle), et de par leur traitement (corticothérapie et interférons) une surconsommation et une diminution du taux et donc des réserves en vitamine B12, c'est le cas de la sclérose en plaques par exemple^[28].

Conclusion

L'encéphalite d'Hashimoto est à évoquer devant un tableau de coma, de troubles neuropsychiques inauguraux et de signes de focalisation non expliqués par les causes classiques.

La découverte d'un déficit en vitamine B12 au décours d'une encéphalite d'Hashimoto peut être expliquée par l'association avec une maladie de Biermer ou d'une gastrite atrophique accompagnant classiquement les thyroïdites auto-immunes ou par une augmentation des besoins en vitamine B12 survenant lors de toute agression du système nerveux.

Date de soumission

09 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Lord Brain, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; ii: 512-4.
2. Shaw PJ, Wells TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NEF. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.
3. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess EW. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-93.
4. Crozier S, Kerstichel P, Masson C, Nys PM, Masson M. Encéphalopathie de Hashimoto corticodépendante. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 1400-1.12 Manto M, Goldman S, Bodur H. Syndrome cérébelleux associé à une encéphalopathie de Hashimoto. *Rev Neurol* 1996 ; 152 :202-4.
5. Engum A, Bjaro T, Mykletun A, et al. An association between depression, anxiety and thyroid function—a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106:27–34.
6. Samuels M. H. Thyroid disease and cognition. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2014; 43(2): 529-543.
7. Giynas Ayhan M, Uguz F, Askin R, Gonen MS. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis: a comparative study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36(1): 95–98.
8. Jellinek E.H., Kelly R.E. Cerebellar syndrome in myxoedema. *The Lancet* 1960; 2(7144): 225–227.
9. Holmes JM. Cerebral manifestations of vitamin B12 deficiency. *Br Med J* 1956;152:1394–8.
10. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Lindenbaum J. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Med* 1991;70:229–45.
11. Collins et Pawlak, « Prevalence of Vitamin B-12 Deficiency among Patients with Thyroid Dysfunction ». [Doi10.6133/apjcn.2016.25.2.22](https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.22)
12. Lippi G, Montagnan M, Targher G, Salvagno GI, Guidi GC. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*. 2008;336:50–52. [doi:10.1097/MAJ.0b013e31815c3b5b](https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31815c3b5b).
13. Lahner E, Centanni M, Agnello G, Vannella L, Ianonni C, Delle Fave G, et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med*. 2008;121:136-141. [doi: 10.1016/j.amj.2008.12.136](https://doi.org/10.1016/j.amj.2008.12.136).
14. Barker R, Zajack J, Wilkinson I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 234.
15. Sanders V. Neurologic manifestations of myxedema. *N Engl J Med* 1962 ; 266 : 547-52.
16. Castillo, P., Woodruff, B., Caselli, R., Vernino, S., Lucchinetti, C., Swanson, J., Noseworthy, J., Aksamit, A., Carter, J., Sirven, J., Hunder, G., Fatourechi, V., Mokri, B., Drubach, D., Pittock, S., Lennon, V., Boeve, B. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 197–202.
17. André E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelghani M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004;171:251–60.
18. Carlos Tavares Bello. Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Med Port* 2017 Oct; 30(10):719-726 <https://doi.org/10.20344/amp.8860>
19. Ariel Miller, Maya Korem, Ronit Almog, Yanina Galboiz Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. 0022-510X/\$ - see front matter D 2005 Elsevier B.V. All rights reserved. [doi:10.1016/j.jns.2005.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.009)
20. Vitamin b12 and vitamin d levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their Correlation with the antithyroid peroxidase antibodies Aktaş ş.h. Issn: 1011-7571 (print), eissn: 1423-0151 (online). <https://www.karger.com/mpp> Medical principles and practice
21. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990;76:871–81.
22. André E, Renaux V, Campos F, Opre'a C, Sonntag-Fohrer C, Warter J, et al. Troubles neurologiques isolés révélant une maladie de Biermer chez le sujet jeune. *Rev Med Interne*. 2001;22:389–93.
23. Ferracci F, Carnevale A: The neurological disorder associated with thyroid auto-immunity. *J Neurol* 2006, 253(8):975 – 984.
24. Tang et al.: Hashimoto's encephalopathy cases: Chinese experience. *BMC Neurology* 2012 12:60.
25. Misra UK, Kalita J. Comparison of clinical and electrodiagnostic features in vitamin B12 deficiency neurological syndromes with and without antiparietal cell antibodies. *Postgrad Med J* 2007;83:124–7.
26. André E, Goichot B, Schlienger JL. Food-cobalamin malabsorption: a usual cause of vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2000;161: 2060 – 1.
27. Churilov LP, Sobolevskaia PA, Stroev YI, Thyroid Gland And Brain: Enigma Of Hashimoto's Encephalopathy, *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101364>.
28. Miller, Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis 0022-510X/\$ - see front matter D 2005 Elsevier B.V. All rights reserved. [doi:10.1016/j.jns.2005.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.009)

Retrouvez les numéros publiés en 2017 sur :
www.el-hakim.net



 [elhakimmedecine](https://www.instagram.com/elhakimmedecine)

 [elhakim.revuemedicale](https://www.facebook.com/elhakim.revuemedicale)

 [linkedin.com/in/el-hakim](https://www.linkedin.com/in/el-hakim)

 [el_alg](https://twitter.com/el_alg)



1. Dénomination du médicament Rebif 44 et Rebif 22 microgrammes solution injectable en seringue préremplie. **2. Composition qualitative et quantitative. Rebif 44** : Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 44 microgrammes (12 MU_IP) d'interféron bêta-1a**. **Rebif 22** : Chaque seringue préremplie (0,5 mL) contient 22 microgrammes (6 MU_IP) d'interféron bêta-1a**. Millions d'Unités Internationales, mesuré par bio-essai CPE (effet cytopathique) par rapport au standard interne d'interféron β -1a, calibré par rapport au standard international actuel NIH (GB-23-902-531), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO-K1) par la technique de l'ADN recombinant. Excipient à effet notable : 2,5 mg d'alcool benzyle. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique Solution injectable en seringue préremplie. Solution limpide à opalescente dont le pH se situe entre 3,5 et 4,5 et l'osmolarité, entre 250 et 450 mOsm/L. **4. DONNEES CLINIQUES**

4.1 Indications thérapeutiques Rebif 44 est indiqué dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant accompagné d'un processus inflammatoire actif, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie (voir rubrique 5.1). Rebif 22/44 sont indiqués dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques de type récurrente. Dans les essais cliniques, celle-ci était caractérisée par deux poussées ou plus survenues au cours des deux années précédentes (voir rubrique 5.1). Son efficacité n'a pas été démontrée chez les patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques évoluant sans poussées associées (voir rubrique 5.1). 4.2. Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement de la maladie. Rebif est disponible en trois dosages : 8,8 microgrammes, 22 microgrammes et 44 microgrammes. Pour les patients débutant un traitement par Rebif, Rebif 8,8 microgrammes et Rebif 22 microgrammes sont disponibles dans un coffret correspondant aux besoins du patient pour le premier mois de traitement. Posologie Lors de l'initiation du traitement par Rebif, et afin de permettre le développement d'une tachyphylaxie et réduire ainsi les effets indésirables, il est recommandé de débiter le traitement par voie sous-cutanée à la dose de 8,8 microgrammes, puis d'augmenter la dose progressivement sur une période de 4 semaines afin d'atteindre la dose optimale, selon le calendrier suivant :

	Titration recommandée (% de la dose optimale)	Titration de la dose pour Rebif 44 microgrammes trois fois par semaine (3 fois/semaine)
Semaines 1-2	20 %	8,8 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines 3-4	50 %	22 microgrammes 3 fois/semaine
Semaines ≥ 5	100 %	44 microgrammes 3 fois/semaine

Rebif est administré par injection sous-cutanée. La prise d'un analgésique antipyrétique est recommandée avant chaque injection, pour atténuer les symptômes pseudo-grippaux associés à l'administration de Rebif. Actuellement, on ne sait pas combien de temps les patients doivent être traités. La sécurité et l'efficacité de Rebif n'ont pas été démontrées au-delà de 4 ans de traitement. Il est recommandé d'évaluer les patients au moins tous les 2 ans au cours des 4 années suivant l'instauration du traitement par Rebif ; la décision de prolonger le traitement plus longtemps sera alors prise par le médecin traitant au cas par cas. 4.3 Contre-indications Hypersensibilité à l'interféron bêta naturel ou recombinant, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Episode actuel de dépression sévère et/ou idées suicidaires (voir rubriques 4.4 et 4.8). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Fragilité Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. Recommandations générales Les patients doivent être informés des effets indésirables les plus fréquents associés à l'administration d'interféron bêta, y compris les symptômes du syndrome pseudo-grippal (voir rubrique 4.8). Ces symptômes ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence et leur intensité diminuent avec la poursuite du traitement. Microangiopathie thrombotique (MAT) Des cas de microangiopathie thrombotique, se présentant sous forme de purpura thrombotique thrombotocytopenique (PTT) ou de syndrome hémolytique et urémique (SHU), incluant des cas de décès, ont été rapportés avec des médicaments contenant de l'interféron bêta. Ces événements indésirables ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs semaines ou plusieurs années de traitement par interféron bêta. Les signes cliniques précoces incluent une thrombocytopenie, une hypertension de survenue récente, de la fièvre, des symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale. Les bilans biologiques suggèrent une MAT comportant une thrombocytopenie, une élévation du taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) due à une hémolyse, ainsi que la présence de schizocytes (fragments d'hématies) sur un frottis sanguin. Par conséquent, en présence de signes cliniques de MAT, il est recommandé de vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de LDH, de réaliser un frottis sanguin, et d'évaluer la fonction rénale. Dès que le diagnostic de MAT est prouvé, un traitement adapté doit être rapidement instauré (en considérant la procédure d'échanges plasmatiques) et l'arrêt immédiat du traitement par interféron bêta est recommandé. Dépression et idées suicidaires Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des troubles dépressifs passés ou présents, en particulier, s'ils ont des antécédents d'idées suicidaires (voir rubrique 4.3). La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes dans la population atteinte de sclérose en plaques et en association avec l'utilisation des interférons. Il est recommandé aux patients traités par Rebif de signaler immédiatement à leur médecin traitant tout symptôme de dépression et/ou d'idées suicidaires. Les patients souffrant de dépression doivent être étroitement surveillés pendant le traitement par Rebif et traités en conséquence. L'arrêt du traitement par Rebif devra être envisagé (voir rubriques 4.3 et 4.8). Troubles cognitifs Rebif doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'épisodes comitiaux et ceux traités par anti-épileptiques, en particulier lorsque leur épilèpse n'est pas contrôlée de façon satisfaisante par un traitement anti-épileptique (voir rubriques 4.5 et 4.8). Troubles cardiaques Les patients souffrant de troubles cardiaques tels qu'angor, insuffisance cardiaque congestive ou arythmie doivent être étroitement surveillés, au cas où leur état clinique se dégraderait lors de l'initiation du traitement par interféron bêta-1a. Les symptômes du syndrome pseudo-grippal liés au traitement par interféron bêta-1a peuvent se révéler épouvantables chez les patients cardiaques. Nécese au site d'injection Une nécese au site d'injection (NSI) a été rapportée chez des patients utilisant Rebif (voir rubrique 4.8). Afin de réduire le risque de survenue d'une nécese au site d'injection, on conseillera aux patients de : utiliser une technique d'injection stérile, varier le site à chaque injection. La procédure d'auto-injection par le patient doit être vérifiée périodiquement, et plus particulièrement si des réactions au site d'injection se sont produites. En cas de lésion de la peau, accompagnée d'un gonflement ou d'un suintement au site d'injection, on conseillera au patient de consulter son médecin avant de continuer les injections de Rebif. Si le patient présente des lésions multiples, le traitement par Rebif devra être interrompu jusqu'à leur guérison. Les patients présentant une lésion unique peuvent poursuivre le traitement à condition que la lésion ne soit pas trop étendue. Atteinte hépatique Les patients présentant une altération de la fonction hépatique doivent être traités avec prudence (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1er, 3ème et 6ème mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé (> 2,5 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît. Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aigue (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Un facteur de risque spécifique n'a été identifié. Affections du rein et des voies urinaires Syndrome néphrotique Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipidique (minimal change disease), une glomérulopathie membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membranaire ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron. Perturbations des examens biologiques L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 microgrammes. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 microgrammes. Troubles thyroïdiens Les patients traités par Rebif peuvent développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant l'instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront réévalués tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant l'instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8). Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère. Anticorps neutralisants Des anticorps neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données disponibles indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 44 microgrammes, environ 13 à 14 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif. Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits. Autres formes de sclérose en plaques Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients. Alcool benzyle Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzyle par dose. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactiques chez les nourissons et les enfants jusqu'à 3 ans. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a. Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsifs et certaines catégories d'antidépresseurs. L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées. 4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence une risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées. D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque. Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse. Allaitement Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-né/nourissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés. 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). 4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes. La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque (*)). Les indications de fréquence utilisent des définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/100, < 1/1000), rare (≥ 1/10000, < 1/100000), très rare (< 1/100000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopenie, anémie Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombotocytopenique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie* Affections endocriniennes Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hypertyroïdie Affections du système immunitaire Rare : Réactions anaphylactiques* Affections hépatobiliaires Très fréquent Augmentation asymptomatique des transaminases : Fréquent : Forte augmentation des transaminases Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère* Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune* Affections psychiatriques Dépression, insomnie Fréquent : Rare : Tentative de suicide* Affections du système nerveux Très fréquent : Maux de tête Peu fréquent : Convulsions* Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypothésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques* Affections oculaires Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniers (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)* Affections vasculaires Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques* Affections respiratoires, thoraciques et médastinales Peu fréquent : Dyspnée* Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire) Affections gastro-intestinales Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie* Peu fréquent : Urticaire* Rare : Œdème de Quincke (angioedème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson* Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent : Myalgie, arthralgie Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse* Affections du rein et des voies urinaires Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulonéphrose* (voir rubrique 4.4) Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Inflammation au site d'injection/réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre Peu fréquent : Nécese au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sensibilité à l'administration* Rare : Cellulite au site d'injection* Population pédiatrique Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes. Effets de classe Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons. La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta. Hypertension artérielle pulmonaire Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta. 4.9 Surdosage En cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé. 5. Conditions de délivrance Liste 16. Numéro d'identification administrative : Rebif 22 : 15/17/15G078/062 - Rebif 44 : 15/02/15G055/062.7. titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Pays-Bas. 8.date de mise à jour du texte 22 Janvier 2020

Dans les essais cliniques avec Rebif, l'augmentation asymptomatique des transaminases hépatiques (notamment l'alanine-aminotransférase, ALAT) est fréquente et 1 à 3 % des patients présentent une augmentation supérieure à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). En l'absence de symptômes cliniques, le taux d'ALAT doit être contrôlé avant l'instauration du traitement, aux 1er, 3ème et 6ème mois de traitement, puis périodiquement. Une diminution de la dose de Rebif devra être envisagée si les ALAT dépassent 5 fois la LSN, suivie d'une augmentation progressive après normalisation des transaminases hépatiques. Rebif doit être instauré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'atteinte hépatique significative, présentant des signes cliniques d'une maladie hépatique active, un alcoolisme ou ayant un taux plasmatique d'ALAT élevé (> 2,5 x LSN). Le traitement par Rebif doit être arrêté en cas d'ictère ou si tout autre symptôme clinique témoin de dysfonctionnement hépatique apparaît. Rebif, comme les autres interférons bêta, peut entraîner une atteinte hépatique sévère, incluant une insuffisance hépatique aigue (voir rubrique 4.8). La plupart des cas d'atteinte hépatique sévère sont survenus dans les six premiers mois du traitement. Le mécanisme responsable de ces rares cas de dysfonctionnement hépatique symptomatique n'est pas connu. Un facteur de risque spécifique n'a été identifié. Affections du rein et des voies urinaires Syndrome néphrotique Des cas de syndrome néphrotique associés à différents types de néphropathies sous-jacentes comprenant une hyalinose segmentaire focale avec collapsus, une néphrose lipidique (minimal change disease), une glomérulopathie membrano-proliférative et une glomérulopathie extra-membranaire ont été rapportés au cours d'un traitement par interféron bêta. Ces événements ont été signalés à différents moments du traitement et peuvent survenir après plusieurs années de traitement par interféron bêta. Il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des signes ou symptômes précoces tels qu'un œdème, une protéinurie et une altération de la fonction rénale, en particulier chez les patients présentant des risques élevés de développer une maladie rénale. Le syndrome néphrotique doit faire l'objet d'un traitement rapide et il convient alors d'envisager l'arrêt du traitement par interféron. Perturbations des examens biologiques L'utilisation des interférons peut entraîner des perturbations des examens biologiques. Leur incidence globale est légèrement plus élevée avec Rebif 44 qu'avec Rebif 22 microgrammes. Par conséquent, en plus des tests biologiques habituellement réalisés pour le suivi des patients atteints de sclérose en plaques, il est recommandé d'effectuer une surveillance des enzymes hépatiques et un suivi NFS-plaquettes à intervalles réguliers (1, 3 et 6 mois) après la mise sous traitement par Rebif, puis périodiquement, en l'absence de symptômes cliniques. Ces examens doivent être plus fréquents à l'instauration du traitement par Rebif 44 microgrammes. Troubles thyroïdiens Les patients traités par Rebif peuvent développer des anomalies thyroïdiennes ou présenter une aggravation de troubles thyroïdiens pré-existants. Des dosages thyroïdiens sont recommandés avant l'instauration du traitement. S'ils sont anormaux, ils seront réévalués tous les 6 à 12 mois après le début du traitement. S'ils sont normaux avant l'instauration du traitement, des contrôles de routine ne sont pas nécessaires mais devront être pratiqués en cas de symptômes cliniques de dysfonctionnement thyroïdien (voir rubrique 4.8). Insuffisance rénale ou hépatique sévère et immunodépression sévère L'administration d'interféron bêta-1a doit se faire avec prudence et sous étroite surveillance chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques sévères et chez ceux présentant une immunodépression sévère. Anticorps neutralisants Des anticorps neutralisants peuvent apparaître vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. L'incidence exacte de ces anticorps est à ce jour incertaine. Les données disponibles indiquent qu'après 24 à 48 mois de traitement par Rebif 44 microgrammes, environ 13 à 14 % des patients développent des anticorps sériques persistants, neutralisants vis-à-vis de l'interféron bêta-1a. Il a été démontré que la présence d'anticorps atténue la réponse pharmacodynamique à l'interféron bêta-1a (bêta-2 microglobuline et néoptérine). Bien que la signification clinique de l'induction de ces anticorps n'ait pas été complètement établie, le développement d'anticorps neutralisants est associé à une efficacité diminuée sur les paramètres cliniques et IRM. Si un patient répond faiblement au traitement par Rebif et développe des anticorps neutralisants, le médecin traitant devra réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Rebif. Les différentes définitions de la présence d'anticorps sériques, ainsi que la multiplicité de tests permettant leur détection, limitent la possibilité de comparaison de l'antigénicité entre les différents produits. Autres formes de sclérose en plaques Seules quelques rares données de sécurité et d'efficacité concernant des patients non ambulatoires atteints de sclérose en plaques sont disponibles. Rebif n'a pas encore été étudié chez les patients atteints d'une sclérose en plaques primaire progressive et ne doit pas être utilisé chez ces patients. Alcool benzyle Ce médicament contient 2,5 mg d'alcool benzyle par dose. Il ne doit pas être administré aux prématurés ni aux nouveau-nés à terme. Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions anaphylactiques chez les nourissons et les enfants jusqu'à 3 ans. 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme avec l'interféron bêta-1a. Il a été établi que les interférons réduisent l'activité des enzymes hépatiques dépendantes du cytochrome P450 chez l'homme et l'animal. La prudence s'impose en cas d'administration simultanée de Rebif avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et dont la clairance dépend largement du système hépatique du cytochrome P450, par exemple les anti-convulsifs et certaines catégories d'antidépresseurs. L'interaction de Rebif avec des corticostéroïdes ou l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) n'a pas été étudiée systématiquement. Des études cliniques indiquent que les patients atteints de sclérose en plaques peuvent recevoir Rebif et des corticostéroïdes ou de l'ACTH lors des poussées. 4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Un grand nombre de données (plus de 1 000 grossesses) issues de registres et de données post-commercialisation n'a pas mis en évidence une risque augmenté de malformations congénitales majeures après une exposition à l'interféron bêta précédant la conception ou au cours du premier trimestre de la grossesse. Néanmoins, la durée de l'exposition au cours du premier trimestre est incertaine car les données ont été recueillies alors que l'utilisation de l'interféron bêta était contre-indiquée pendant la grossesse et le traitement a probablement été interrompu lorsque la grossesse a été détectée et/ou confirmée. Les données concernant l'exposition pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse sont très limitées. D'après les données disponibles chez l'animal (voir rubrique 5.3), le risque d'avortement spontané pourrait être augmenté. Les données actuellement disponibles chez les femmes enceintes exposées à l'interféron bêta ne permettent pas d'évaluer correctement le risque d'avortement spontané, mais ces données, à ce jour, ne suggèrent pas d'augmentation de ce risque. Si l'état clinique le nécessite, l'utilisation de Rebif peut être envisagée pendant la grossesse. Allaitement Les données limitées disponibles concernant le passage de l'interféron bêta-1a dans le lait maternel, associées aux caractéristiques physico-chimiques de l'interféron bêta, suggèrent que les taux d'interféron bêta-1a excrétés dans le lait maternel sont négligeables. Aucun effet n'est attendu chez le nouveau-né/nourissons allaités. Rebif peut être utilisé pendant l'allaitement. Fertilité Les effets de Rebif sur la fertilité n'ont pas été étudiés. 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Des effets indésirables affectant le système nerveux central (sensations de vertige) associés à l'utilisation de l'interféron bêta peuvent influencer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8). 4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité. Les effets indésirables associés au traitement par Rebif dont l'incidence est la plus élevée sont liés au syndrome pseudo-grippal. Les symptômes pseudo-grippaux ont tendance à être plus marqués en début de traitement. Leur fréquence diminue avec la poursuite du traitement. Environ 70 % des patients traités par Rebif sont susceptibles de présenter un syndrome pseudo-grippal, typique des interférons, au cours des 6 premiers mois de traitement. Des réactions au site d'injection, essentiellement inflammation modérée ou érythème, surviennent chez environ 30 % des patients. Des augmentations asymptomatiques des paramètres biologiques de la fonction hépatique et des diminutions des globules blancs sont également fréquentes. La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose de Rebif peut être temporairement diminuée ou interrompue, selon l'avis du médecin. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables présentés ont été répertoriés au cours des études cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance (les effets indésirables répertoriés dans le cadre de la pharmacovigilance sont signalés par un astérisque (*)). Les indications de fréquence utilisent des définitions suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/10, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/100, < 1/1000), rare (≥ 1/10000, < 1/100000), très rare (< 1/100000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopenie, anémie Rare : Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombotocytopenique/syndrome hémolytique et urémique* (effet de classe pour les médicaments contenant de l'interféron bêta ; voir rubrique 4.4), pancytopénie* Affections endocriniennes Peu fréquent : Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hypertyroïdie Affections du système immunitaire Rare : Réactions anaphylactiques* Affections hépatobiliaires Très fréquent Augmentation asymptomatique des transaminases : Fréquent : Forte augmentation des transaminases Peu fréquent : Hépatite associée ou non à un ictère* Rare : Insuffisance hépatique* (voir rubrique 4.4), hépatite auto-immune* Affections psychiatriques Dépression, insomnie Fréquent : Rare : Tentative de suicide* Affections du système nerveux Très fréquent : Maux de tête Peu fréquent : Convulsions* Fréquence indéterminée : Troubles neurologiques transitoires (hypothésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique) similaires à ceux observés lors des poussées de sclérose en plaques* Affections oculaires Peu fréquent : Troubles vasculaires rétiniers (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne)* Affections vasculaires Peu fréquent : Événements thrombo-emboliques* Affections respiratoires, thoraciques et médastinales Peu fréquent : Dyspnée* Fréquence indéterminée : Hypertension artérielle pulmonaire* (effet de classe des produits à base d'interféron, voir ci-dessous Hypertension artérielle pulmonaire) Affections gastro-intestinales Fréquent : Diarrhée, vomissements, nausées Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent : Prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie* Peu fréquent : Urticaire* Rare : Œdème de Quincke (angioedème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de Stevens-Johnson* Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent : Myalgie, arthralgie Rare : Lupus érythémateux d'origine médicamenteuse* Affections du rein et des voies urinaires Rare : Syndrome néphrotique*, glomérulonéphrose* (voir rubrique 4.4) Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Inflammation au site d'injection/réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal Fréquent : Douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre Peu fréquent : Nécese au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sensibilité à l'administration* Rare : Cellulite au site d'injection* Population pédiatrique Aucun essai clinique formel et aucune étude pharmacocinétique n'ont été réalisés chez les enfants ou les adolescents. Des données de sécurité limitées suggèrent que le profil de sécurité chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à 17 ans) traités par Rebif 22 microgrammes ou 44 microgrammes trois fois par semaine est similaire à celui observé chez les adultes. Effets de classe Anorexie, étourdissements, anxiété, arythmies, vasodilatation et palpitations, ménorragie et métrorragie ont été associés à l'administration d'interférons. La production d'auto-anticorps peut s'accroître pendant le traitement par interféron bêta. Hypertension artérielle pulmonaire Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) ont été signalés avec des produits à base d'interféron bêta. Ces événements ont été rapportés avec des délais allant jusqu'à plusieurs années après le début du traitement par l'interféron bêta. 4.9 Surdosage En cas de surdosage, les patients doivent être hospitalisés pour surveillance et un traitement approprié sera dispensé. 5. Conditions de délivrance Liste 16. Numéro d'identification administrative : Rebif 22 : 15/17/15G078/062 - Rebif 44 : 15/02/15G055/062.7. titulaire de l'autorisation de mise sur le marché Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam Pays-Bas. 8.date de mise à jour du texte 22 Janvier 2020

Complications neurologiques de la tuberculose

Expérience du Service de Neurologie du CHU de Annaba

S. BOUROKBA, L. KHENGAOUI,
S. ARAB, M. LAKEHAL, N. TOUBAL,
Service de Neurologie,
Hôpital Ibn Sina, CHU Annaba.



Résumé

La tuberculose est une maladie infectieuse due au *Mycobacterium tuberculosis*, elle peut être intra ou extra pulmonaire. Sur une période de 03 ans, nous avons colligé 11 cas d'atteintes neuro-méningée polymorphes. Nous décrivons 02 cas atypiques et rares, l'un se manifestant par un infarctus cérébral associé à une tuberculose pulmonaire, et l'autre une atteinte multiple des nerfs crâniens associée à une tuberculose ganglionnaire. La bonne réponse au traitement anti-tuberculeux spécifique et précoce a permis de conforter le diagnostic.

>>> Mots-clés :

Tuberculose, manifestations neurologiques, extra pulmonaire.

Introduction

La tuberculose est une maladie infectieuse causée par le bacille *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (BK). Elle peut être intra ou extra pulmonaire (méningée, cérébrale, ostéo-articulaire, ganglionnaire, pleurale, rénale, hépatique, péricardique, péritonéale, intestinale et génitale). L'endémie tuberculeuse est particulièrement élevée dans les pays en voie de développement, en Afrique, en Extrême orient, en Amérique centrale et en Europe de l'est ^[1].

En Algérie, la situation épidémiologique a évolué en plusieurs étapes, suivant le développement des conditions socioéconomiques générales et des services de santé d'une part et selon l'évolution des conceptions mondiales de la lutte contre la tuberculose d'autre part ^[2].

La tuberculose du système nerveux peut être à l'origine de :

- Méningite ou méningo-encéphalite
 - Atteinte médullaire ou radiculaire
 - Processus expansif intracrânien ou intra-médullaire
- Parfois, elle peut avoir des manifestations atypiques telles que celles présentées dans les observations suivantes :

Observation n°1

Monsieur B.A. âgé de 34 ans, sans antécédents particuliers, maçon de profession, est admis pour une faiblesse de l'hémicorps gauche d'installation brutale.

Abstract

Tuberculosis is an infectious disease due to *mycobacterium tuberculosis*; it can be intra or extra pulmonary. Over a period of 03 years we have collected 11 cases of polymorphic neuro-meningeal involvement; we describe two atypical and rare cases, one of which is manifesting by a cerebral infarction associated with pulmonary tuberculosis and the other a multiple attack of the cranial nerves associated with lymph node tuberculosis. The good response to the specific and early anti-tuberculosis treatment made it possible to confirm the diagnosis.

>>> Key-words :

Tuberculosis, neurological manifestations, extrapulmonary.

Il présentait un état général altéré avec asthénie, anorexie, fièvre à 40°, frissons, sueurs nocturnes et amaigrissement important.

L'examen neurologique a retrouvé un syndrome pyramidal de l'hémicorps gauche avec participation faciale. L'examen pleuropulmonaire a décelé un encombrement bronchique et une toux avec des expectorations jaunâtres.

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale (figure 1), et l'angiographie par résonance magnétique (ARM) cérébrale (figure 2), ont révélé un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique sylvien profond droit. La radiographie thoracique (figure 3), a objectivé une opacité de l'hémi-thorax droit à contours flous.

Le bilan cardiaque, le doppler des vaisseaux du cou ne présentaient pas d'anomalies. Le bilan inflammatoire était perturbé. Le bilan hématologique et le bilan d'auto-immunité étaient sans particularité. Le bilan hépatique, rénal et sérologique (hépatite B et C, HIV et le sérodiagnostic de Wright) étaient normaux. La recherche de BK par l'examen direct cyto-bactériologique des crachats était positive.

Le diagnostic de tuberculose pulmonaire compliquée

d'un accident vasculaire cérébrale de type ischémique a été posé et le malade a été mis sous traitement antituberculeux avec une amélioration spectaculaire au bout d'un mois.

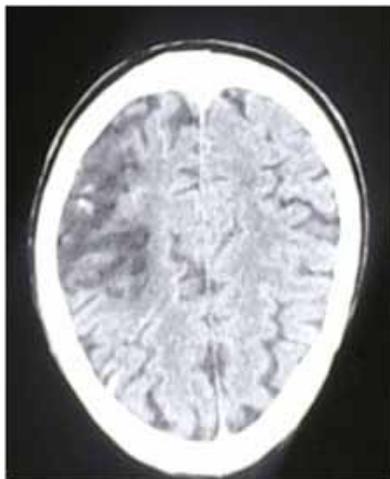


Figure 1 : TDM cérébrale objectivant une hypodensité dans le territoire de l'artère sylvienne profonde droite avec un discret infarctus hémorragique.

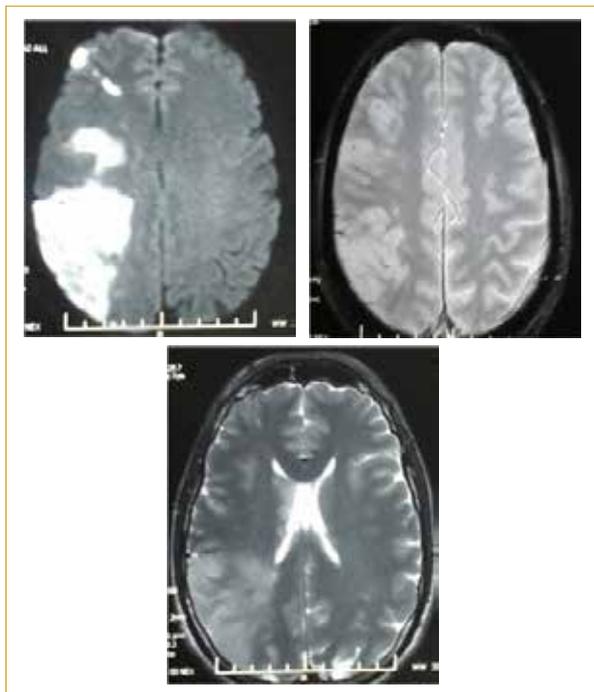


Figure 2 : ARM objectivant un infarctus cérébral dans le territoire de l'artère sylvienne profonde droite



Figure 3 : Téléthorax objectivant une opacité pulmonaire droite à contours flous.

Observation n°02

Une patiente âgée de 61 ans, aux antécédents de méningite à l'âge de 09 ans compliquée d'une surdité mais non documentée est admise au service pour des céphalées d'apparition récente avec déviation des traits du visage d'installation subaigüe.

L'examen neurologique a retrouvé une atteinte des nerfs crâniens : le moteur oculaire externe droit et le facial gauche. L'examen somatique a retrouvé des adénopathies cervicales bilatérales. L'imagerie par résonance magnétique cérébro-médullaire est revenue sans anomalies. Les bilans inflammatoire, immunologique et infectieux étaient négatifs. La ponction lombaire était sans anomalies. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne et les marqueurs tumoraux étaient normaux. L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine était positive, le bilan phosphocalcique était normal.

La biopsie ganglionnaire écho guidée a mis en évidence une lésion granulomateuse giganto-cellulaire peu nécrotique évoquant une tuberculose. Le diagnostic de complications neurologiques d'une tuberculose ganglionnaire était le plus probable et ce dernier a été conforté par l'amélioration sous traitement anti-tuberculeux.

Discussion

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), en 2018, 10 millions de personnes dans le monde ont contracté la tuberculose et 1,5 millions en sont mortes. À l'échelle mondiale, l'incidence de la tuberculose diminue d'environ 2% par an grâce au programme de lutte contre la tuberculose.

En Algérie, l'incidence totale de la tuberculose a été estimée en 2018 à 69 pour 100.000 habitants avec un taux de 59% d'hommes, 40% de femmes et 1% d'enfants.

Sur une période de 03 ans (décembre 2015 à décembre 2018), nous avons colligé au niveau du service de neurologie du centre hospitalo-universitaire d'Annaba, 11 cas de tuberculose du système nerveux confirmées ou suspectées sur un faisceau d'arguments (notion de contag tuberculeux, altération de l'état général, un syndrome infectieux, IDR à la tuberculine positive), dont les tableaux neurologiques étaient variés comprenant 03 syndromes d'hypertension intracrânienne bénigne, 02 cas de tuberculomes cérébraux, 1 cas de leptoméningite, 1 cas d'infarctus cérébral, 1 cas d'abcès du tronc cérébral, 01 cas de mal de Pott, 01 cas d'atteinte multiple des nerfs crâniens et 01 cas d'encéphalite tuberculeuse.

L'évolution sous traitement antituberculeux fut favorable chez tous nos patients car ce dernier a été débuté précocement et poursuivi suffisamment.

De cette série hétérogène sur le plan épidémiologique, clinique, radiologique et biologique nous attirons l'attention sur les 2 cas suscités :

- Devant un accident vasculaire ischémique du sujet jeune, il convient toujours de rechercher une dissection des vaisseaux cervicaux, une cause cardiaque, des perturbations hématologiques ou auto-immunes [3].

Les causes infectieuses ne sont pas rares et peuvent donner un accident vasculaire cérébral ischémique [3].

Le mécanisme physiopathologique de l'ischémie cérébrale au cours des maladies infectieuses est dû soit à une embolie septique soit à une obstruction des petits vaisseaux entrant dans le cadre d'une vascularite associée [4]. Chez notre patient, la plupart des causes d'accident vasculaire ischémique du sujet jeune ont été écartées par les différentes investigations faites et l'embolie septique secondaire à la tuberculose pulmonaire reste l'étiologie la plus probable.

- Quant à l'atteinte multiple des nerfs crâniens, les plus touchés dans le cadre d'une tuberculose sont le nerf optique (II), le moteur oculaire commun (III), le moteur

oculaire externe (VI), le nerf facial (VII) et le cochléo-vestibulaire (VIII) [5], notre patiente présente bien une atteinte du III et du VII.

La tuberculose ganglionnaire est la tuberculose extra-pulmonaire la plus fréquente [6], son apparition est le témoin d'une dissémination bacillaire à point de départ pulmonaire, donc diverses formes peuvent se manifester chez un même patient d'où l'association de l'atteinte neurologique dans le cas échéant.

L'hypothèse de l'atteinte neurologique d'origine tuberculeuse a été confortée par la réponse positive aux anti-tuberculeux. L'histologie ganglionnaire en a confirmé le diagnostic.

Conclusion

Le bacille de Koch est paucicellulaire, sa mise en évidence dans le liquide cérébro-spinal peut être difficile, de ce fait le diagnostic positif peut être conforté par la notion de contag tuberculeux et ou une IDR positive et/ou un examen somatique évoquant une tuberculose extra-neurologique et en dernier recours la réponse thérapeutique car la tuberculose neuro-méningée est classée comme sévère et les pronostics fonctionnel et vital sont mis en jeu si retard diagnostique et thérapeutique.

Date de soumission

13 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. C.Bazin , tuberculose du système nerveux central, encyclopédie médico-chirurgicale 17-054-A-10 (2004)
2. S. Alihalassa, comprendre l'épidémiologie de la tuberculose en Algérie, Revue des maladies respiratoires 35,A-232-A235
3. R. Battikh 1, B. Louzir 1, N. Ben Abdelhafidh 1, M. Ben Moussa 2, A. Amor 2, S. Othman Tuberculose multifocale associée à une vascularite cérébrale à propos d'un cas
4. M. Bodenat, D. Leys; Accidents ischémiques cérébraux du sujet jeune EMC 2012
5. F.Viader, L.Carluer, V.De la sayette, F.Le Doze, A.-L.Bonnet. Atteinte multiple des nerfs crâniens, EMC 2012.
6. P.Leophonte, www.medecine.ups-tlse.fr

Les étiologies des hémorragies intracérébrales au CHU de Sétif

À propos d'une série de 157 cas.

M.C. CHEKKOUR, H. ZOBIRI,
Service de Neurologie,
CHU Saadna Mohamed Abdenour, Sétif.



Résumé

Contexte : La constatation, dans notre pratique quotidienne, d'un nombre inhabituel d'hémorragies intracérébrales (HIC) parmi les accidents vasculaires cérébraux (AVC), nous a incité à réaliser une étude autour de cette question qui a pour objectif principal de déterminer les différentes étiologies des HIC au service de neurologie du Centre hospitalo-universitaire (CHU) de Sétif. **Patients et Méthodes :** Il s'agit d'une étude descriptive et prospective sur une période de 02 ans (Janvier 2014 à Décembre 2015), incluant 157 patients âgés de 15 ans et plus, qui ont présenté une HIC nouvellement diagnostiquée et confirmée par une imagerie cérébrale. **Résultats :** Dans notre série, l'hypertension artérielle (HTA) et la thrombose veineuse cérébrale (TVC) sont, à elles seules, responsables de plus de 80% de toutes les HIC, tous âges confondus. **Conclusion :** Nous pourrions réduire de manière drastique ce fléau à moindre coût, en agissant en amont, par une prise en charge préventive convenable et efficace de ses causes les plus fréquentes, qui sont l'HTA et la TVC.

>>> **Mots-clés :**

Hémorragie intracérébrale (HIC), étiologie, CHU de Sétif.

Introduction

En Algérie, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), se sont imposés, au fil du temps, comme un vrai problème de santé publique. Depuis que notre unité neurovasculaire à Sétif a vu le jour en 2014, nous avons constaté, dans notre pratique quotidienne, un nombre inhabituel d'hémorragies cérébrales parmi les AVC, ce qui a suscité l'intérêt de réaliser une étude autour de cette question, intitulée : « Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques (AVCH) au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Sétif - Aspects cliniques, étiologiques & évolutifs ».

Abstract

Background : The observation, in our daily practice, of an unusual number of intracerebral haemorrhages (ICH) among stroke cases, prompted us to conduct a study on this issue with the main objective is to determine the different aetiologies of the ICH in the neurology department of the Sétif's University hospital. **Patients and Methods :** It is a prospective and descriptive study over a period of 2 years (January 2014 to December 2015), including 157 patients aged 15 years and older with an intracerebral haemorrhage confirmed by brain imaging. **Findings :** In our series, hypertension and cerebral venous thrombosis alone are responsible for more than 80% of all ICH, regardless of age. **Conclusion :** We could drastically reduce this scourge at a lower cost, by acting upstream, by a suitable and effective preventive management of its most frequent causes, which are hypertension and cerebral venous thrombosis.

>>> **Key-words :**

Intracerebral haemorrhage (ICH), Aetiology, Sétif's University Hospital.

Dans cet article, nous nous attellerons à discuter des étiologies des hémorragies intracérébrales (HIC).

Patients et méthodes

Nous avons réalisé une étude descriptive, observationnelle et prospective sur 24 mois, du 1er janvier 2014 au 31 décembre 2015, incluant tous les patients âgés de 15 ans et plus, admis dans le service de neurologie pour une hémorragie cérébrale nouvellement diagnostiquée, confirmée par une imagerie cérébrale.

Résultats

1. Concernant l'ensemble des AVC

Durant les 24 mois d'étude, 4.022 patients ont été hospitalisés. Les AVC ont représenté 43% de toutes les hospitalisations (614 patients). Les AVCH représentent 14% de toutes les hospitalisations, contre 29% pour les I.C. Parmi tous les AVC admis, les infarctus cérébraux (I.C.) représentent presque les 2/3, contre près du 1/3 pour les AVCH, soit 201 patients (un peu plus du 1/4 pour hémorragies intracérébrales seule) (Cf. figure 1). Parmi les AVCH, l'HIC représente 78% des cas (157 patients) et l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA) 22% des cas. L'hémorragie intra-parenchymateuse (HIP) compte pour 97% des HIC. La forme intraventriculaire pure ne se voit que dans 3% des HIC (Cf. figures 2 et 3).

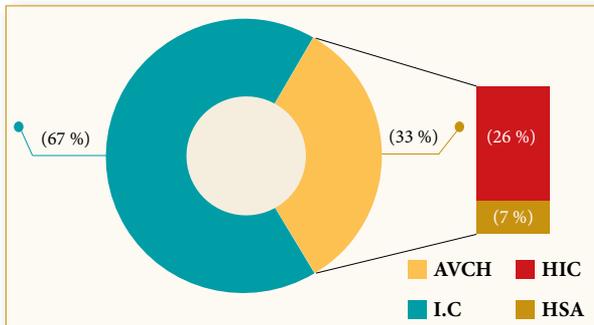


Figure 1 : Répartition selon le type et sous-types d'AVC

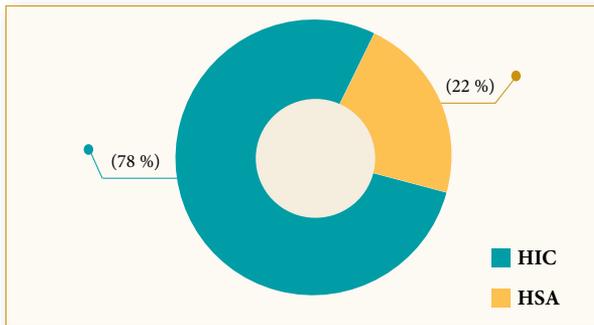


Figure 2 : Répartition selon le type d'AVCH

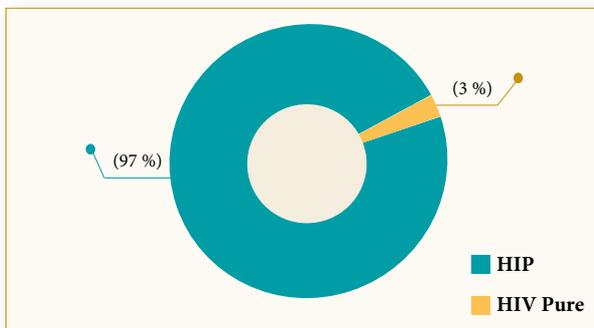


Figure 3 : Répartition selon le type d'HIC

2. Concernant l'hémorragie intracérébrale

a. L'incidence moyenne de l'HIC, se rapportant à la population de la Daïra de Sétif, est de 33,45/100.000 habitants/an.

b. Répartition de l'HIC selon l'âge : un peu moins des 2/3 d'HIC sont âgés de 50 ans et plus (Cf. figure 4). L'hémorragie intracérébrale affecte les sujets âgés de plus de 50 ans (moyenne de 57 ans). La tranche d'âge la plus touchée est celle entre 50-59 ans.

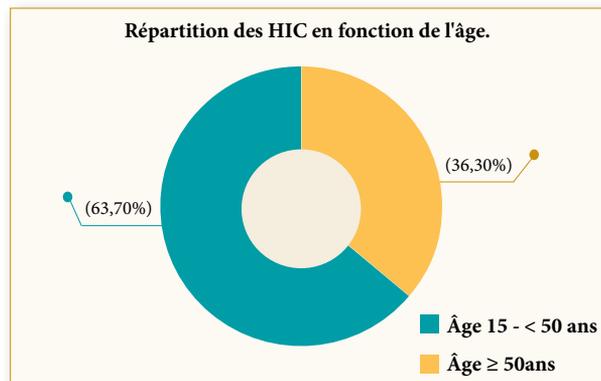


Figure 4 : Répartition des HIC en fonction des tranches d'âge, inférieures ou supérieures à 50 ans

c. Répartition de l'hémorragie intracérébrale selon le sexe : légère prédominance masculine pour l'HIC ($p=0,121$). Le sex-ratio est de 1,2.

d. Répartition de l'HIC selon l'âge & le sexe : l'hémorragie intracérébrale est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes dans tous les groupes d'âge, sauf les 20-39 ans. Cette relation est statistiquement significative ($p=0,002$). La différence est encore plus prononcée chez les 60-69 ans. (Cf. figure 5).

Les hommes sont touchés à un âge plus tardif (≥ 50 ans) que les femmes (61% VS 39%) de façon significative ($p=0,022$, OR 2,15 (IC95% : 1,11- 4,17)).

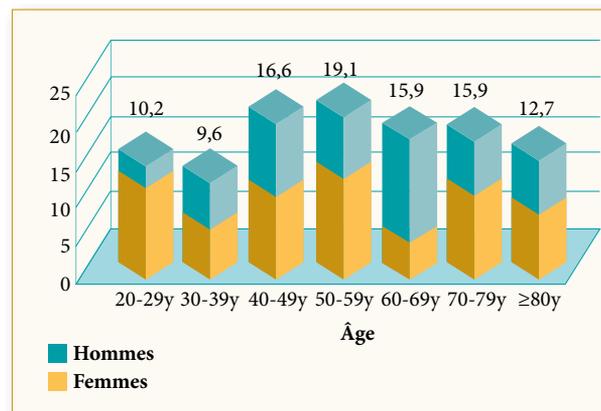


Figure 5 : Répartition des HIC selon l'âge et le sexe

e. Les étiologies

• Toutes les étiologies

- L'étiologie prépondérante dans l'HIC est l'HTA, suivie par la TVC (Cf. figure 6). Ces deux étiologies expliquent à elles seules les 4/5èmes (81%) de toutes les étiologies des HIC.

- Les étiologies en fonction du sexe (Cf. figure 7) :

Les étiologies prédominantes

. Chez les hommes sont l'HTA, la TH.I.C et les tumeurs.

. Chez les femmes est la TVC (90%)

Les étiologies exclusives

- Chez les hommes sont :

. Anévrismes

. Cavernomes

- Chez les femmes sont :

. Vascularites

. Traumatismes crâniens

Les MAV sont autant fréquentes chez les hommes que chez les femmes.

- Les étiologies selon les tranches d'âge : les seules statistiquement significatives sont :

. Entre 20-29 ans : la TVC est l'étiologie la plus fréquente (75%), secondée par les MAV (19%)

. Entre 60-69 ans : l'HTA est l'étiologie prédominante (80%)

Chez les plus de 40 ans, l'HTA est la cause majeure. Chez les moins de 40 ans c'est la TVC qui prédomine.

- L'étiologie n'est pas déterminée dans 7% des cas.

- L'Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est suspectée chez un seul patient de 80 ans.

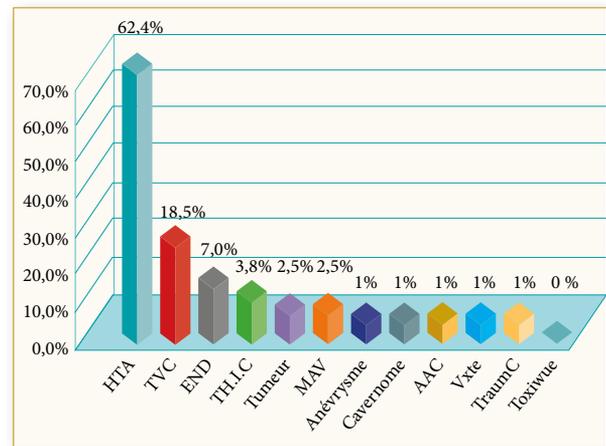


Figure 6 : Répartition des étiologies dans l'HIC (* = suspicion)

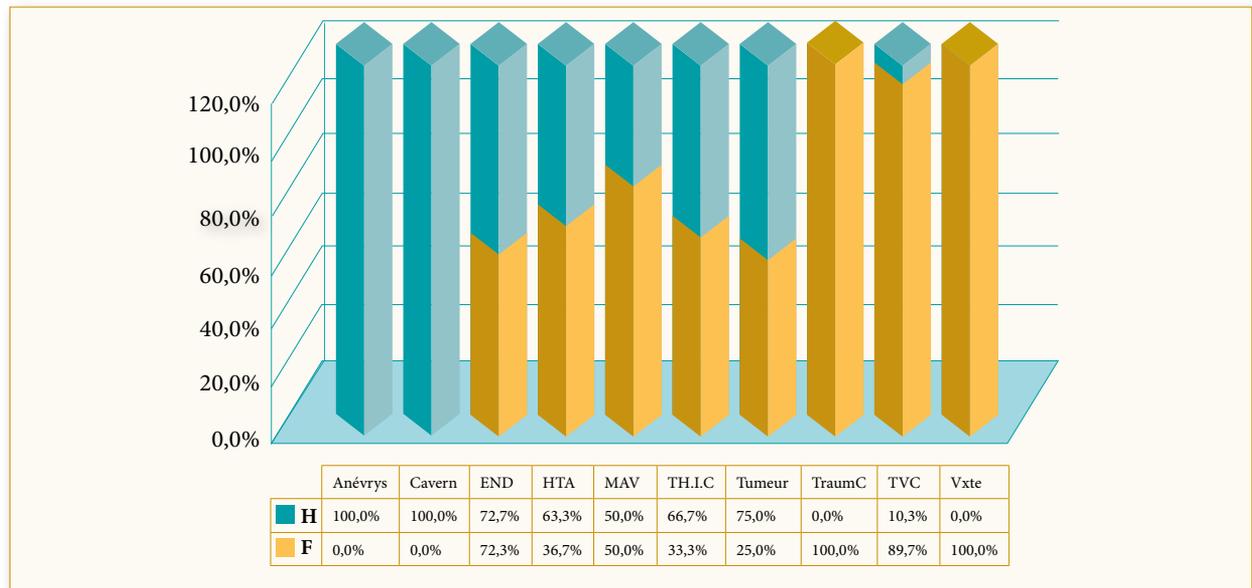


Figure 7 : Étiologies des HIC en fonction du sexe. ($p=0,000$)

• L'HTA

- L'HTA est connue dans 4/5ème des cas, en moyenne, depuis 8 ans \pm 6 ans. Elle est surtout essentielle dans la quasi-totalité des cas (98%). Elle est de type modéré dans la plupart des cas (82%). La mauvaise observance

du traitement antihypertenseur est retrouvée dans presque 60% des cas.

- L'HTA est plus fréquente dans la tranche d'âge 50-59 ans, et non retrouvée chez les 20-29 ans (Cf. tableau 1).

Tableau 1 : HTA comme étiologie de l'HIC, selon les tranches d'âge

HTA			P	OR(IC _{95%})
Âge	n	%		
20-26	0	0	0,000	0,3 (0,24-0,39)
30-39	6	6,1	0,059	0,36 (0,12-1,08)
40-49	12	12,2	0,061	0,45 (1,19-1,05)
50-59	26	26,5	0,003	4,96 (1,64-15,06)
60-69	20	20,4	0,070	2,77 (0,99-7,83)
70-79	20	20,4	0,070	2,77 (0,98-7,83)
80-89	13	13,3	0,565	1,35 (0,48-3,77)
90-99	1	1	1,000	-
Total	98	100	-	-

• *La thrombose veineuse cérébrale*

Le post-partum est l'étiologie la plus fréquente des TVC hémorragiques, présent dans près de 45% (Cf. tableau 2).

Tableau 2 : Étiologies et facteurs favorisants de la TVC dans l'HIC

Étiologie de la TVC	n	%
Post-partum	13	44,8
Contraceptifs oraux	3	10,3
Étiologie non déterminée	3	10,3
Anémie	2	6,9
Maladie de Behçet	1	3,4
Hyperthyroïdie périphérique	1	3,4
Hyperthyroïdie périphérique (thyroïdite)	1	3,4
Lupus érythémateux disséminé (LED)	1	3,4
Syndrome des antiphospholipides (SAPL)	1	3,4
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1	3,4
Otite	1	3,4
SIDA	1	3,4
Total	29	100

• *L'anévrysme*

Un seul cas d'anévrysme artériel, siégeant au niveau de l'artère cérébrale postérieure droite, est retrouvé chez un homme de 66 ans aux antécédents de risques cardiovasculaires multiples (tabagisme, obésité, HTA essentielle, cardiopathie ischémique, diabète et hypercholestérolémie sous statine), sous antiagrégant plaquettaire qui a présenté une HIC profonde (foyer unique thalamique droit de 7 ml, sans hémorragie méningée et sans inondation ventriculaire).

Discussion

1. Les AVC parmi toutes les hospitalisations

Les AVC représentent 43% de toutes les hospitalisations, ce qui est assez élevé.

Comme détaillé ci-dessous, le chiffre retrouvé, de 33% d'AVCH parmi tous les AVC, demeure assez élevé.

En outre, les proportions des HIC et des HSA au sein des AVCH restent dans les normes connues.

2. Les AVCH en général et les HIC en particulier, parmi les tous les AVC

a. L'AVCH dans notre série représente près de 1/3 de tous les AVC (33%).

Dans la littérature :

- Il est entre 15-20% dans la grande majorité des publications.
- Il est à 34,5% selon une étude rétrospective d'Anna Modji Basse du CHU de Fann (Dakar-Sénégal), publiée en 2017, portant sur 495 dossiers de patients hospitalisés entre le 01.01.2013 au 31.12.2014^[1]. Ainsi, dans notre série à Sétif, l'AVCH occupe une proportion plus importante parmi l'ensemble des AVC, plus que ne le voudraient les chiffres habituels, mais se rapproche des chiffres avancés par Anna Modji Basse de Dakar.

b. L'hémorragie intracérébrale au CHU de Sétif représente 26% de tous les AVC.

Les données de la littérature révèlent^[2,3,4] :

- 10-15% selon Qureshi AI, Minnesota-USA, 2009.
- 10-20% de tous les AVC selon Sang Joon An, Séoul-Corée, 2017.
- 8-15% dans les pays occidentaux tels que les USA, le Royaume uni et l'Australie.
- 30% de tous les AVC en Asie selon Meyer SA, New York USA, 2002
- 18-24% au Japon et en Corée selon Sang Joon An, Séoul-Corée, 2017

Notre chiffre se situe entre les moyennes occidentale et asiatique, mais reste plutôt proche des données asiatiques.

3. L'incidence globale de l'hémorragie intracérébrale

Dans notre étude, elle est de 33,45. Elle est 2 fois supérieure à l'incidence française^[6] et 5 fois moindre que l'incidence chinoise^[5].

Elle est, chez les 35-54 ans, plus élevée dans notre série que dans la littérature (26,80 VS 5,5)^[3,7].

4. Répartition de l'hémorragie intracérébrale selon âge

Les études occidentales s'accordent sur l'augmentation de l'incidence des HIC avec l'âge^[8], et un pic de fréquence est retrouvé dans la tranche d'âge 75-95 ans^[3]. Par contre, dans la population asiatique, le groupe d'âge le plus touché est celui de moins de 45 ans. Dans notre étude, le pic de fréquence des HIC se situe entre 50-59 ans (19%). Toutefois, il est vrai que les fréquences restent au-dessus de 15% pour chaque tranche d'âge de 10 ans, située entre 40 et 79 ans. Il est possible que, vu la gravité de la pathologie, les patients d'âge avancé décèdent avant d'arriver à l'hôpital, soient admis ailleurs (dans les établissements de proximité tels les EPH, le service de réanimation), ou bien qu'ils décèdent sans diagnostic. Les étiologies et leur qualité de prise en charge antérieure pourrait aussi jouer un rôle déterminant.

5. Répartition de l'hémorragie intracérébrale selon le sexe

Dans notre série comme ailleurs^[9,10], l'HIC est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes dans tous les groupes d'âge, sauf les 20-39 ans dans notre série. Cette relation est statistiquement significative ($p=0,002$). L'écart est encore plus manifeste chez les plus de 55 ans, dans la littérature. Dans notre étude, il est plus net entre 60-69 ans (13,4% VS 2,5%).

6. Les étiologies

a. L'hypertension artérielle est la cause la plus importante de l'HIC, tant dans notre série que dans la littérature^[11] (62,4% VS 50% chez Ariesen^[11]).

En fonction des tranches d'âge, l'HTA est rencontrée, par ordre décroissant dans :

- 26,5%, entre 50-59 ans où elle est la plus fréquente
- 20,4%, entre 60-69 ans et aussi entre 70-79 ans
- 13,3% entre 80-89 ans
- 12,2%, entre 40-49 ans

Néanmoins, elle reste la première cause dans la tranche d'âge 40-49 ans, tout comme chez Ariesen^[11].

Comme étiologie, l'HTA dans notre série est connue (depuis une moyenne de 8 ans \pm 6) et modérée dans la grande majorité des cas, essentielle dans la quasi-totalité

des cas, et avec une mauvaise observance du traitement dans plus de la moitié des cas. Attributs tout à fait prévisibles.

b. Dans notre étude, la TVC est la 2^{ème} cause d'HIC (18,5%), indépendamment de la transformation hémorragique d'un infarctus cérébral (TH.I.C). Cette dernière arrive au 5^{ème} rang des étiologies. Dans la littérature, on accorde certes à la TVC le pouvoir de se compliquer d'une HIP^[12,13,14] ; sauf qu'elle est parfois plutôt décrite comme pourvoyeuse d'infarctus hémorragique^[12].

Elle prédomine chez les femmes (90% VS 10% chez les hommes) quel que soit l'âge. Ce constat est partagé unanimement par les données de la littérature^[15], vu les circonstances gravido-puerpérales et la survenue des maladies de système plus fréquentes chez la femme, favorisant ainsi l'apparition des TVC. Dans notre étude, le post-partum est retrouvé dans la majorité des cas de TVC (près de 45%).

c. L'HTA est la cause majeure chez les sujets âgés de plus de 40 ans, alors que chez les sujets jeunes de moins de 40 ans, c'est la TVC qui prédomine, notamment chez les femmes. Ce qui est tout à fait concevable.

d. L'HTA et la TVC, à elles seules, expliquent un peu plus que le 4/5^{ème} (> 80%) des étiologies des HIC, tous âges confondus.

e. Comme précisé plus haut, l'AAC n'a été suspectée que dans un seul cas (5,3% des étiologies des HIC). Elle est probablement sous-diagnostiquée dans notre série, notamment chez les sujets de plus de 55 ans et dans les hémorragies lobaires.

f. Un seul cas d'anévrisme artériel a été retrouvé chez un patient de 66 ans aux facteurs de risque vasculaires multiples. Il pourrait paraître quelque peu surprenant, une telle étiologie à cet âge-là. Sauf qu'il faudrait noter que l'anévrisme, malformation fréquente dans la population générale, est diagnostiqué entre 30 et 60 ans, au moment de la rupture, et que celle-ci peut survenir à tout âge. Ils sont souvent de petite taille et l'hémorragie ne se produit que dans 20 à 50 % des cas (en fonction de la taille)^[16,17].

Par ailleurs, l'anévrisme n'est pas que malformatif ou congénital, il peut être d'origine dégénérative ou mixte avec influence de l'athérosclérose, de l'HTA et des facteurs hémodynamiques. Comme il peut être secondaire à une cause inflammatoire, infectieuse, post-traumatique ou autre. Sans oublier les faux-anévrysmes (faux positifs).

Conclusion

L'AVCH est, parmi l'ensemble des AVC, plus fréquent que ne le voudrait la moyenne mondiale. Au service de neurologie du CHU de Sétif, il représente près du 1/3 des AVC contre le 1/5ème dans la revue de la littérature. L'incidence annuelle des hémorragies intracérébrales, proche de celle des autres pays du Maghreb et d'Afrique noire, est de 33,45 pour 100.000 habitants contre 24,6 en moyenne dans la littérature. Plus importante que dans les pays du Golfe ou l'Europe mais aussi bien en deçà des pays Asiatiques, particulièrement la Chine, où elle avoisine les 160 pour 100.000 habitants et par an.

Dans notre enquête, il est peu probable que l'augmentation de l'incidence puisse être liée, comme dans les pays d'Extrême-Orient, à l'hypocholestérolémie, conséquence d'une alimentation pauvre en acides gras saturés^[12]. Elle pourrait plutôt, comme dans d'autres pays à faible-et-moyen revenu ou chez les noirs américains ou les hispaniques, être corrélée à une prévalence plus élevée de l'hypertension. L'HTA étant, par ailleurs, l'étiologie prédominante dans notre série. LAAC est probablement sous-diagnostiquée dans le diagnostic étiologique des HIC, notamment dans sa forme sporadique et chez les sujets de plus de 55 ans.

Dans notre pays, nous pouvons réduire de manière drastique ce fléau à moindre coût, en agissant en amont sur la prévention, par une prise en charge convenable et efficace de ses causes les plus fréquentes, notamment l'HTA et la TVC (près de la moitié des cas dans le post-partum), qui représentent à elles seules 81% des causes. Le maître-mot est la prévention. L'AVCH demeure un défi de santé publique et pour y faire face, il convient de mettre en place des programmes nationaux énergiques de prévention des facteurs de risque cardiovasculaire.

Abréviations

AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale
 Anévrys : Anévrisme
 AVC : Accident vasculaire cérébral
 AVCH : Accident vasculaire cérébral hémorragique
 Cavern : Cavernome
 CHU : Centre hospitalo-universitaire
 HDJ : Hôpital du jour
 HIP : Hémorragie intra-parenchymateuse
 END : Étiologie non déterminée
 HTA : Hypertension artérielle
 I.C : Infarctus cérébral
 MAV : Malformation artério-veineuse
 TH.I.C : Transformation hémorragique d'un infarctus cérébral
 TraumC : Traumatisme crânien
 TVC : Thrombose veineuse cérébrale
 Vxte : Vasculite

Date de soumission

12 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Référence

1. Anna Modji Basse et al. Épidémiologie de l'AVCH chez les patients hospitalisés à la clinique neurologique du CHU de Fann (Dakar-Sénégal). *Revue neurologique* 173 S (2017) S96, R05. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2017.01.149>
2. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebralhaemorrhage. *Lancet* 2009; 373:1632-1644.
3. Sang Joon An, Tae Jung Kim, Byung-Woo Yoon. Epidemiology, RiskFactors, and ClinicalFeatures of IntracerebralHemorrhage: An Update. *Journal of Stroke* 2017; 19(1):3-10.
4. Meyer SA (2002) Intracerebralhemorrhage: naturalhistory and rational of ultra-earlyhemostatictherapy. *Intensive Care Med* 28:s235-s240.
5. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebralhemorrhage in a population-basedregistry. *Stroke* 2009; 40(2):394-399.
6. Yannick Béjot, Charlotte Cordonnier, Jérôme Durier, Corine Aboa-Eboulé, Olivier Rouaud and Maurice Giroud. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: resultsfrom the Dijon population-based study. *Brain* 2013; 136: 658-664.
7. JolinkWM, KlijnCJ, Brouwers PJ, KappelleLJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebralhemorrhage. *Neurology* 2015;85:1318-1324.
8. Broderick J, Brott T, Tomsick T, Miller R, Huster G. Intracerebralhemorrhage more thantwice as common as subarachnoidhemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78:188-191.
9. Van Asch CJ, Luitse MJ, RinkelGJ, van der Tweel I, Algra A, KlijnCJ: Incidence, case fatality, and functionaloutcome of intracerebralhemorrhage over time, according to age, sex, and ethnicorigin: a systematicreview and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-176.
10. Koivunen RJ, Satopaa J, Meretoja A, Strbian D, Haapaniemi E, Niemela M, Tatlisumak T, Putaala J (2015) Incidence, risk-factors, etiology, severity and short-termoutcome of non- traumaticintracerebralhemorrhage in youngadults. *Eur J Neurol* 22(1):123-132.
11. Ariesen MJ, Claus SP, RinkelGJ, Algra A. Riskfactors for intracerebralhemorrhage in the general population: a systematicreview. *Stroke* 2003; 34:2060-2065.
12. Didier Milhaud. Urgences neurologiques. Hémorragies intraparenchymateuses. Monographies de neurologie. Masson, Paris 2001 ; chapitre 11, p 157-169.
13. Gras P, Giroud M, Dumas R, Hémorragies intraparenchymateuses . In : Bougousslavsky J, Bousser MG, Mas JL. Accidents vasculaires cérébraux. Doin, Paris, 1993 : 477-490.
14. I. Méresse. Hémorragies intracérébrales spontanées. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 2010, 5-0891.
15. O. Naggara, G. Guarnieri, J. Hodel, G. Piana, E. Meary, F. Charbonneau, S. Rodrigo, D. Trystram, S. Godon-Hardy, C. Oppenheim, J.-F. Meder. Thromboses veineuses cérébrales. Elsevier Masson SAS. France. 2007 .31-644-A-10.
16. Gérard Audibert, Antoine Baumann. Hémorragie sous-arachnoïdienne Anévrismale. *AnesthReanim*. 2017; 3: 37-47.
17. Gilbert Dechambenoit. Pathologie vasculaire. Campus numérique de neurochirurgie.<http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article168> et http://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/article.php3?id_article=168&artsuite=1.

Les dystonies cervicales :

Expérience du Service de Neurologie du CHU A. Benbadis de Constantine

Résumé

La dystonie cervicale (DC) se définit comme un trouble du mouvement avec des contractions musculaires soutenues ou intermittentes à l'origine de mouvements de torsion ou de postures anormales de la tête et du cou ou les deux. L'objet de notre étude était de recenser et d'inclure tous les patients présentant une DC parmi l'ensemble de la pathologie extrapyramidale, colligés au niveau de la consultation des mouvements anormaux du service de neurologie du CHU Benbadis de Constantine. C'est une étude rétrospective incluant 42 DC de la période du 1^{er} Septembre 2005 au 31 Décembre 2019. L'âge moyen de notre population était de 42,67 ans +/- 16,495 avec une légère prédominance masculine (sex ratio = 1,33). La DC est la plus fréquente des dystonies focales de l'adulte, dominée par le torticolis spasmodique rotatoire. Elle se distingue par ses étiologies multiples surtout les causes idiopathiques et dont le traitement symptomatique de première intention repose sur les injections de toxine botulinique de type « A ».

>>> Mots-clés :

Dystonie, focale, cervicale, idiopathique, toxine botulinique.

Introduction

La dystonie se définit par des contractions musculaires soutenues ou intermittentes responsables de mouvements anormaux ou des anomalies de la posture ou les deux, souvent répétitifs. Ces mouvements dystoniques sont typiquement associés à des phénomènes de torsion ou à des tremblements ⁽¹⁾. La dystonie, souvent provoquée ou aggravée par des actions volontaires est associée à une hyperactivité musculaire souvent soulagée par « un geste antagoniste » et dans sa forme surtout douloureuse elle compromet l'activité professionnelle ⁽²⁾.

La DC se définissant par une attitude anormale de la tête et/ou du cou, entre dans le cadre du concept collumcaput (COL-CAP) et dépend des muscles impliqués : il



F. SERRADJ⁽¹⁾, A.S. FEKRAOUI⁽¹⁾, H. SEMRA⁽¹⁾, D. BOUDRIOUA⁽²⁾, Y. SEKHARA⁽¹⁾, A. HAMRI⁽¹⁾, A. MZAHM⁽¹⁾

(1) Service de Neurologie,

(2) Service d'Épidémiologie,

CHU Abdesselam Benbadis, Constantine.

Abstract

Dystonia is defined as a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both. The purpose of our study was to identify and include all patients with CD among all of the extrapyramidal pathologies collected at the consultation of abnormal movements in the neurology department of the Constantine University Hospital. This is a retrospective study including 42 CD from the period from September 1, 2005 to December 31, 2019. The average age of our population was 42.67 +/- 16.495 years and a slight male predominance (sex ratio = 1.33). Common adult focal dystonia dominated by rotational spasmodic torticollis. It is distinguished by its multiple etiologies, especially the idiopathic causes and whose symptomatic first-line treatment is based on injections of botulinum toxin type « A ».

>>> Key-words :

Dystonia, focal, cervical, idiopathic, botulinum toxin.

peut s'agir d'un torticolis ou torticaput (rotation), d'un latérocotis ou latérocapot (inclinaison), d'un antécotis ou antécapot (flexion) et d'un rétrocotis ou rétrocaput (extension) ⁽³⁾.

Des signes non moteurs peuvent accompagner la dystonie comme la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil ⁽⁴⁾.

Les DC sont les plus fréquentes, avec une proportion variant entre 50 et 82% des cas ⁽⁵⁾, touchent le plus souvent les femmes entre 30 et 60 ans ⁽⁶⁾.

Pour mieux cerner la problématique de la prise en charge des dystonies, deux grands axes ont été pris en considération ^(7,8) :

a. AXE 1 : la présentation clinique

• **La distribution topographique**

- **Focale** : atteinte d'une seule région du corps (dystonies cervicales).
- **Segmentaire** : atteinte de deux, ou plusieurs régions contiguës.
- **Multifocale** : atteinte de deux régions corporelles ou plus, non contiguës.
- **Hémidystonie** : atteinte du membre supérieur, et du membre inférieur du même côté.
- **Généralisée** : atteinte d'un membre inférieur, ou les deux, le tronc et une autre région corporelle.

• **Age de début** : enfance (<2ans) ; enfance tardive (3-12), adolescence (13-20), âge adulte précoce (21-40), âge adulte tardif (>40 ans).

• **Profil temporel (évolution)** : pathologie statique ou progressive.

b. Axe 2 : étiologies

• **Héréditaires** : autosomiques dominantes, autosomiques récessives, récessives liées au chromosome X ou formes mitochondriales.

• **Acquises** : secondaires à des lésions cérébrales (encéphalopathie anoxique, traumatisme crânien, accident vasculaire, hypoxique/anoxique, toxique),

• **Idiopathiques** : sporadique ou familiale. L'étiopathogénie est complexe et mal élucidée, impliquant plusieurs structures cérébrales. Des études des stimulations transcâniennes ont montré une excitabilité accrue du cortex moteur, très probablement secondaire à la perte d'inhibition des ganglions de la base (9), et suggèrent également une altération du contrôle de l'input proprioceptif⁽¹⁰⁾.

La prise en charge est fonction de l'étiologie mais surtout symptomatique⁽¹¹⁾, par l'utilisation de la toxine botulinique injectable qui bloque la libération de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuro-musculaire occasionnant une paralysie des muscles impliqués, et ceci en fonction des doses injectées.

La dose initiale recommandée est de 500 unités par patient sans dépasser 1.000 unités par séance d'injection. La dose totale doit être répartie entre les 2 ou 3 muscles cervicaux les plus actifs (le plus souvent : sterno-cléido-mastoïdien, splenius, trapèze ou angulaire).

Le traitement par voie orale est peu efficace, on utilise :

- Les anticholinergiques : Trihexyphénidyle à fortes doses.
- Les myorelaxants agonistes du GABA : Baclofène.

- Les benzodiazépines : Clonazepam pour les formes myocloniques.
- Les thérapies agissant sur le système dopaminergique : L-Dopa pour les dystonies dopa-sensibles.
- La stimulation cérébrale profonde reste l'alternative la plus prometteuse.
- Kinésithérapie.
- Prise en charge psychologique.

Patients et méthodes

Notre étude est observationnelle de type descriptif, rétrospective comportant une série de cas de 42 patients présentant une dystonie cervicale, réalisée au niveau de la consultation des mouvements anormaux du service de neurologie du CHU Benbadis de Constantine sur une période allant du 01 Septembre 2005 au 31 décembre 2019.

L'objectif principal était de recenser et d'inclure tous les patients présentant une dystonie cervicale parmi l'ensemble de la pathologie extrapyramidale.

Ce travail a nécessité une collaboration étroite, pluridisciplinaire (neurologues, pédiatres, rééducateurs, radiologues), permettant un meilleur recrutement de notre population.

L'analyse des données a été recueillie sur un fichier Excel 2007 et traitée par SPSS 22. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne +/- écart type, mode et en quartiles.

Résultats

a. Fréquence des dystonies cervicales

La fréquence des DC était respectivement de l'ordre de 9,8% et de 59,15% par rapport à l'ensemble des mouvements anormaux et des dystonies focales avec une augmentation constante (tableau 1, figure 1).

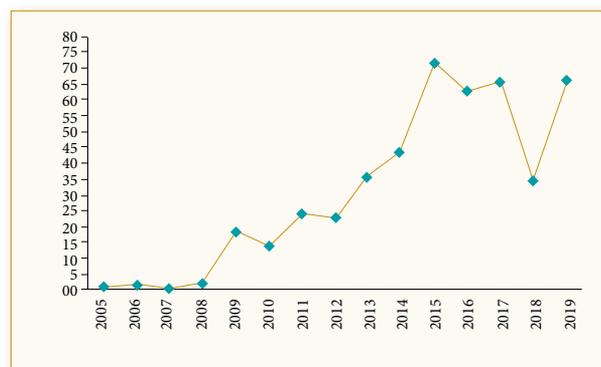


Figure 1 : Représentation de la fréquence des cas de dystonies selon les années

Tableau 1 : Représentation des DC par rapport à l'ensemble de la pathologie extrapyramidale et des dystonies focales

	Dystonie cervicale/ Pathologie extrapyramidale	Pathologie extrapyramidale	Dystonie Cervicale/ Dystonies focales	Dystonies focales
N	42	421	42	71
%	9,97	100	59,15	100

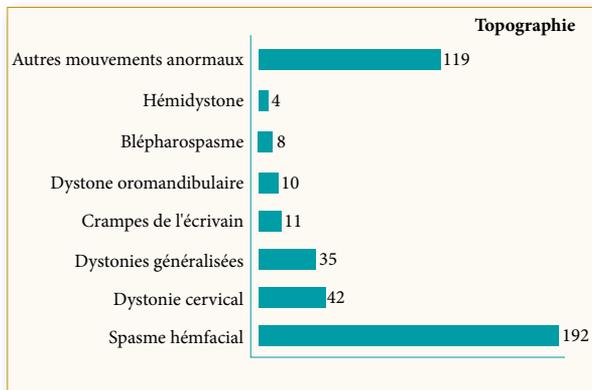


Figure 2 : Représentation des dystonies selon la distribution topographique

b. Répartition des dystonies cervicales selon l'âge et le sexe

La plus grande fréquence était notée dans la tranche d'âge 21-40 ans, plus nette pour un âge >40 ans avec une légère prédominance masculine (tableau 2, figure 3).

Tableau 2 : Représentation des DC selon l'âge

Tranches d'âge	Fréquence	Pourcentage
3-12 ans	1	2,4
13-20 ans	1	2,4
21-40 ans	19	45,2
>40 ans	21	50
Total	42	100

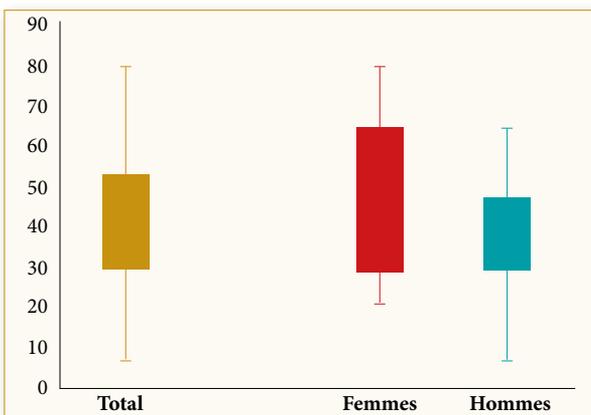


Figure 3 : Représentation des DC selon le sexe

c. Répartition selon la posture cervico-céphalique

Le mouvement le plus répandu est le torticolis rotatoire, suivi par le rétrocolis, l'antécolis et le latérocolis (tableau 3).

Tableau 3 : Répartition selon la posture cervico-céphalique

	Torticolis spasmodique	Antécolis	Rétrocolis	Latérocolis
N	29	4	7	4
%	69	9,52	16,6	9,52

d. Diagnostic étiologique

Les étiologies des dystonies cervicales sont représentées essentiellement par les causes idiopathiques ou génétiques, avec des cas aux antécédents familiaux répondants aux phénotypes Dyt5, Dyt6, Dyt11, Dyt23 ; suivies des causes anoxo-hypoxiques, kernicterus, la maladie de parkinson idiopathique et les syndromes parkinsoniens, DC post neuroleptiques, maladie de Wilson, syndrome PKAN, et sclérose en plaques.

Discussion

La fréquence des dystonies augmente d'année en année, et ce depuis la mise en route de la consultation spécialisée (mouvements anormaux) (figure 1).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 42,67 ans +/- 16,495, et plus tardif chez les femmes (48,06 ans +/- 19,099) ce qui concorde avec les données de la littérature (39,2 ans versus 42,9 ans) (5) avec une légère prédominance masculine et un sex-ratio de 1,33 contrairement aux données de la littérature (6,12) (tableau 2, figure 3).

La posture anormale la plus courante est une combinaison des différents mouvements, néanmoins le torticolis spasmodique rotatoire est de loin le plus fréquent (69% des cas) rejoignant les données de la littérature (6,12) (Tableau 3).

Les étiologies des DC sont dominées par les causes idiopathiques, cependant, cette recherche étiologique notamment génétique et métabolique reste limitée par les moyens techniques d'investigation.

Conclusion

La dystonie cervicale représente la 1ère dystonie focale, de diagnostic clinique facile, avec réalisation de progrès

dans sa définition et sa physiopathologie. Elles sont très invalidantes par leur retentissement douloureux et moral et justifient une attitude thérapeutique active. Dans notre pays, leur prise en charge reste limitée notamment les investigations à visée étiologique.

Date de soumission

21 Février 2020.

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Stacy M, ed. Handbook of dystonia. 2007, Informa: New York.
2. Muller J, Wissel J, Masuhr F et al. Clinical characteristic of the geste antagoniste in cervical dystonia. J Neurol 2001; 248(6) :478-82.
3. Finsterer J, Maeztu, Gonzalo J, Collum-caput (COL-CAP) concept for conceptual anterocollis, anterocaput, and forward sagittal shift. Sci Neurol 2015. 355(1-2): 37-43.
4. Muller J, Kemmler G, Wissel J et al. The impact of blepharospasme and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. J Neurol 2002; 249(7):842-6.

5. Dhaenens CM, Krystkowiak P, Douay X et al. Clinical and genetic evaluation in a French population presenting with primary focal dystonia. Mov Disord 2005; 20(7): 822-5.
6. Chan, J, Brin, M.F, Fahn, S. et al. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. MovDisord1991; 6: 119-126.
7. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013;28:863-873.
8. H.A. Jinah, A. Albanese. The New Classification System for the Dystonias: Why Was It Needed and How Was It Developed? Mov Disord Clin Pract. 2014 Dec; 1(4): 280-284.
9. Amadio S, Panizza M, Pisano F et al. Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis. Am J Phys Med Rehabil2000; 79(3): 361-8.
10. Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L et al. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia Evidence of sensory overflow. Brain 2000; 123: 42-50.
11. Albanese, A., Barnes, M.P., Bhatia, K.P., et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur. J. Neurol. 2006; 13: 433-444.
12. Jankovic J, Leder S, Warner D et al. Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorder. Neurology 1991;41(7): 1088-191.

Où que vous soyez, tous les numéros sont consultables en ligne sur :

www.el-hakim.net

Accès
gratuit*



(*) exclusivement réservé aux professionnels de la santé

elhakimmedecine

elhakim.revuemedicale

linkedin.com/in/el-hakim

el alg

Hommage au Professeur Jean Marie Warter



Au nom de tous mes confrères de l'est algérien, je rends hommage au Pr Jean Marie Warter qui a formé les premiers neurologues de la région, et qui a continué à nous encadrer après son retour à Strasbourg. Il nous a inculqué l'amour de la neurologie.

Professeur de Clinique Neurologique à la Faculté de Médecine de Strasbourg et Chef du Département de Neurologie au C.H.U, Jean-Marie Warter était aussi Co-Directeur du Laboratoire de Pathologie des Communications entre cellules nerveuses et musculaires, de la Faculté de Pharmacie.

Les travaux de Jean-Marie Warter portent plus de 500 publications et communications toutes orientées sur les pathologies Neuromusculaires.

À l'académie nationale de médecine, il a été élu correspondant national pour la division de médecine le 14 mai 2002.

Jean-Marie Warter était membre des Sociétés Française et Européenne de Neurologie et de la « *Peripheral Nerve Society* »

Il a formé de nombreux neurologues à la Faculté de Médecine de Constantine où il a travaillé de nombreuses années. Il a été mon directeur de thèse et a ouvert les portes de son service, à l'époque situé à l'Hôpital Civil - Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, aux neurologues algériens !

Qu'il repose en paix !

Je rends hommage également à son successeur le Dr Makhoulf Abdelmadjid qui a dirigé le service de neurologie après le Pr J.M. Warter.

Qu'il repose en paix !

Pr N. Toubal
Service de Neurologie
CHU Ibn Sina - Annaba.

Étude nationale, multicentrique, observationnelle, descriptive, transversale évaluant le profil de patients Algériens adultes atteints de spasticité traités par la toxine botulinique de type A selon la pratique clinique courante.

M. AMMENOUCHE ⁽¹⁾, M. BOUBIR ⁽²⁾

(1) Professeur en médecine, ancien chef de service de l'EHS Azur Plage-Alger, Enseignant universitaire, Investigateur coordonnateur de l'étude « Spadys »

(2) Medical Advisor, Ipsen.



Résumé

Contexte : La spasticité est définie comme un trouble moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement associée à une exagération des réflexes tendineux secondaire à une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement (Lance et al. 1980). C'est une des trois composantes du syndrome pyramidal qui inclut également le déficit moteur et la perte de la sélectivité du mouvement. Ces deux dernières composantes ne sont pas accessibles aux thérapeutiques pharmacologiques, chirurgicales ou physiques. À l'inverse, de nombreuses thérapeutiques permettent de réduire le symptôme spasticité (D. BEN SMAÏL, C. KIEFER, B. BUSSEL, Neurochirurgie, 2003, 49, 190-198). Parmi les traitements, la toxine botulique, provenant d'une bactérie, *Clostridium botulinum*, agit en bloquant la transmission neuro-musculaire, entraînant alors une relaxation musculaire. De nombreux travaux existent sur l'utilisation de la toxine botulinique dans le traitement de la Spasticité. La diminution de la spasticité est certaine avec le plus souvent une diminution de son retentissement fonctionnel (recommandations de bonnes pratiques, traitement médicamenteux de la spasticité-AFSSAPS 2009). A la période où le protocole de cette étude a été établi, en Algérie, aucune donnée n'était disponible sur cette complication, son traitement et ses étiologies. Cette étude a fourni des données sur le profil, la démographie et la prise en charge clinique des patients atteints de spasticité quelle qu'en soit la cause, ainsi que sur les modalités planifiées d'utilisation de la toxine botulinique de type A (BoNT-A) et les traitements d'appoint.

Méthodes : Cette étude nationale, multicentrique, observationnelle, descriptive, non interventionnelle transversale, réalisée auprès de 10 centres hospitaliers de prise en charge des patients spastiques a été menée entre novembre 2011 et mars 2013 dans un contexte où peu de données existaient sur le traitement de la spasticité dans la population de patients algériens. Au total, 205 patients âgés de plus de 18 ans présentant une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs ont été inclus. L'objectif principal était de décrire les caractéristiques démographiques, cliniques et étiologiques d'une population de patients algériens atteints de spasticité et nécessitant un traitement par la toxine botulinique de type A (BoNT-A). Les objectifs secondaires étaient de décrire les méthodes d'administration de la BoNT-A utilisées en pratique clinique courante en Algérie ainsi que les traitements concomitants potentiellement utilisés dans la spasticité.

Résultats : 135 (65%) patients avaient plus de 41 ans et chez 115 (56%) patients, l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) était la cause de la spasticité. Soixante-quatorze (36%) patients avaient une spasticité des membres supérieurs et inférieurs (SMIS), 68 (33%) une spasticité des membres supérieurs seuls (SMS) et 63 (31%) patients une spasticité des membres inférieurs seuls (SMI). L'évaluation par l'échelle modifiée d'Ashworth a été utilisée en routine chez 185 (90%) patients pour les membres supérieurs et chez 200 (98%) patients, pour les membres inférieurs avec une atteinte modérée des muscles des membres supérieurs ou inférieurs. L'échelle ROM (*Range Of Motion*) active a également été utilisée chez 204 (99%) sujets pour les membres supérieurs et 202 (98.5%) pour les membres inférieurs. L'échelle ROM passive a été utilisée pour la totalité des sujets pour les membres supérieurs et inférieurs. Enfin, l'échelle de Tardieu et la Medical Research Council Scale (MRCs) n'étaient pas évaluées en routine. Les patients étaient traités par une approche physique et/ou médicamenteuse, en accord avec les données retrouvées dans la littérature (Hyman et al.; Ward, 2002;). Les injections de la BoNT-A ont été planifiées pour être réalisées au niveau des membres supérieurs et/ou inférieurs. Le délai prévu entre la séance d'injection et la prochaine visite d'évaluation était globalement inférieur à 6 semaines chez 173 (85%) des patients.

Conclusion Cette étude, sur une population algérienne de patients atteints de spasticité, a montré que plus des deux tiers des patients avait plus de 41 ans. L'étiologie la plus fréquente de la spasticité était l'AVC ischémique avec une répartition comparable de la spasticité au niveau des membres supérieurs et/ou inférieurs, entraînant un déficit moteur chez la majorité des patients. L'échelle d'Ashworth modifiée ainsi que la ROM (*Range of Movement*) passive et active étaient les plus utilisées en routine. Des objectifs thérapeutiques ont été fixés chez la majorité des patients afin d'évaluer l'efficacité des injections planifiées de la BoNT-A. Les patients étaient traités par une approche physique et/ou médicamenteuse et les modalités d'administration des injections planifiées étaient en accord avec les mentions légales locales du produit ainsi que les données retrouvées dans la littérature.

>>> Mots-clés :

Spasticité musculaire, hypertonie musculaire, toxine botulinique type A, toxine botulinique, protéines bactériennes.

Introduction

La spasticité est un trouble moteur résultant d'une lésion du cerveau ou de la moelle épinière. Elle est caractérisée par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement, associée à une exagération des réflexes tendineux secondaire et à une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement. Elle constitue, avec le déficit moteur et la perte de la sélectivité du mouvement, les trois composantes du syndrome pyramidal. Les patients développent une spasticité généralement après un accident vasculaire cérébral (AVC) ou un traumatisme crânien. On l'observe également chez des personnes atteintes de sclérose en plaques, de paralysie cérébrale. De nombreuses approches thérapeutiques permettent de réduire les symptômes de la spasticité (Hyman et al., 2000; Li and Francisco, 2015; Ward, 2002;).

La prise en charge de la spasticité n'est pas standardisée et nécessite l'établissement d'une liste d'objectifs personnalisés pour chaque patient, après avoir évalué les différentes composantes du trouble moteur et la gêne fonctionnelle. La stratégie thérapeutique est fondée sur cette approche par objectifs. Tout malade atteint de spasticité ne nécessite pas systématiquement de traitement (Caulin et al., 2009).

La BoNT-A est une neurotoxine provenant de la bactérie *Clostridium botulinum*. Elle inhibe la libération d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire, empêchant ainsi le muscle de se contracter et permettant ainsi de réduire la spasticité, aussi bien des membres supérieurs que des membres inférieurs (Blackie and Lees, 1990; Elston, 1992; Poewe et al., 1998). La toxine botulinique de type A est recommandée car il existe une preuve scientifique établie de son effet sur la réduction locale de la spasticité après injection intramusculaire (Grade A). Elle peut être utilisée en traitement de première intention de la spasticité lorsque l'objectif est focal ou multifocal (Recommandations de bonne pratique, traitement médicamenteux de la spasticité, AFSSAPS 2009).

Le traitement médicamenteux doit être le plus souvent envisagé comme n'étant qu'une composante d'un programme thérapeutique devant associer, à des degrés divers : kinésithérapie qui demeure le traitement de base pour tout patient spastique, ergothérapie, appareillage, auto-rééducation, chirurgie orthopédique et neurochirurgie (Recommandations de bonne pratique, traitement médicamenteux de la spasticité, AFSSAPS 2009).

A la période où le protocole de cette étude a été établi, il y avait peu de données sur l'étiologie de la spasticité, les traitements et le profil des patients algériens spastiques.

Une compréhension des caractéristiques cliniques des sujets souffrant de spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs et nécessitant une BoNT-A ainsi que les traitements d'appoint était nécessaire pour établir des sous-groupes spécifiques de patients.

Cette étude a fourni des données sur les sujets atteints de spasticité des membres, sur l'étiologie ainsi que sur les modalités planifiées d'utilisation de la BoNT-A et les traitements concomitants.

En 2011, l'année où le protocole de cette étude a été établi, la seule BoNT-A disponible était l'abobotulinumtoxinA.

Matériels et méthodes

Schéma de l'étude

Cette étude, nationale, multicentrique, observationnelle, descriptive, non interventionnelle transversale a été conduite de Novembre 2011 à mars 2013, auprès de 10 centres hospitaliers de prise en charge des patients spastiques. 205 patients ont été enrôlés. La décision de prescrire et les modalités d'injection (muscles cibles, préparation et dose) de la BoNT-A ont été prises préalablement et indépendamment de la décision d'inclure le patient, conformément aux pratiques cliniques usuelles du centre hospitalier participant et telles que décrites dans les informations produit approuvées en Algérie. La période d'inclusion était de 18 mois, et la durée de participation à l'étude de chaque patient était d'une visite seulement.

Cette étude a été approuvée par les autorités réglementaires locales ainsi que par le comité d'éthique et conduite en accord avec la Déclaration de Helsinki et les directives des bonnes pratiques cliniques.

Population d'étude

Les sujets de plus de 18 ans, naïfs de tout traitement à la BoNT-A, ayant donné leur consentement écrit et éclairé, ont été inclus s'ils présentaient une spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs et dont la première injection de la BoNT-A était préalablement prévue. Les patients n'étaient pas éligibles en cas de grossesse ou de participation à une autre étude clinique.

Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de l'étude consistait à décrire les caractéristiques cliniques, démographiques et étiologiques d'une population de patients algériens atteints de spasticité et nécessitant un traitement par la toxine botulinique de type A (BoNT-A).

Les objectifs secondaires consistaient à décrire les méthodes d'administration de la BoNT-A planifiées en pratique clinique courante en Algérie ainsi que les traitements concomitants potentiellement utilisés dans la spasticité.

Les critères d'évaluations primaires comprenaient :

1. La description des données démographiques ;
2. La description des lésions ayant entraîné la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs, l'apparition de spasticité, l'étiologie et la stabilisation de la lésion ;
3. Description des déficits physiques associés, des troubles cognitifs, des facteurs confondants (chirurgie antérieure sur le membre à traiter, comorbidités médicales, contractures fixes sur le membre à traiter, hyperactivités des antagonistes, douleur associée à la non-spasticité du membre à traiter, autre), du profil de posture des membres supérieurs et inférieurs (y compris la main et le pied) ;
4. Les scores sur les échelles utilisées dans la pratique courante pour évaluer la spasticité (telles que l'échelle modifiée de Tardieu, la Medical Research Council Scale et la ROM) ;
5. La description de la dystonie, la présence ou pas de douleur liée à la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs et les réactions associées ;
6. La description des objectifs prévus : objectif principal, objectifs secondaires ;
7. La description des évaluations planifiées pour apprécier les résultats.

Les critères d'évaluation secondaires consistaient en :

- 1) La description des traitements concomitants (médicamenteux et physiques) ;
- 2) La description des modalités d'injections planifiées de la BoNT-A (volume de reconstitution, muscles cibles, dose, nombre de points d'injection prévu par muscle cible).

Recueil des données

Toutes les données recueillies en rapport avec les objectifs de l'étude ont été collectées lors de l'unique visite prévue dans le cadre de l'étude.

Analyse statistique

L'évaluation statistique a été réalisée avec le logiciel SAS® (Statistical Analysis System).

Des statistiques descriptives (n, moyenne, écart type [SD], médiane, valeur minimale, valeur maximale) ou des comptes de fréquence ont été présentés. Des intervalles de confiance à 95 % ont été également fournis.

Les données continues ont été décrites au moyen de leur n, moyenne, écart type (SD), médiane, valeur minimale et valeur maximale.

Les données nominales ont été décrites via le nombre et le taux de patients dans chaque catégorie.

Résultats

Critères d'évaluation primaires :

1. Données démographiques

Table 1 : Résumé des caractéristiques démographiques

Catégorie d'âges

	Patients (%)
18-30	35 (17,1)
31-40	35 (17,1)
41-50	42 (20,5)
51-60	48 (23,4)
> 60	45 (22)

Sexe

	Patients (%)
Masculin	112 (54,6)
Féminin	93 (45,4)

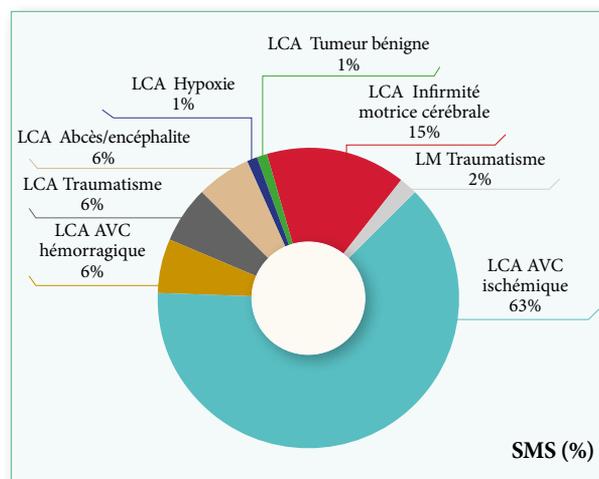
Parmi les 205 patients inclus, 112 (55%) patients étaient des hommes. 135 patients soit 65% avaient plus de 41 ans.

2. Caractéristiques cliniques

- La lésion causale (Graphes 1,2,3) était cérébrale acquise chez 178 (87%) patients, avec une prédominance d'AVC ischémique chez 115 (56%) patients. Chez 154 (75%) patients, la spasticité était survenue depuis plus de 12 mois.

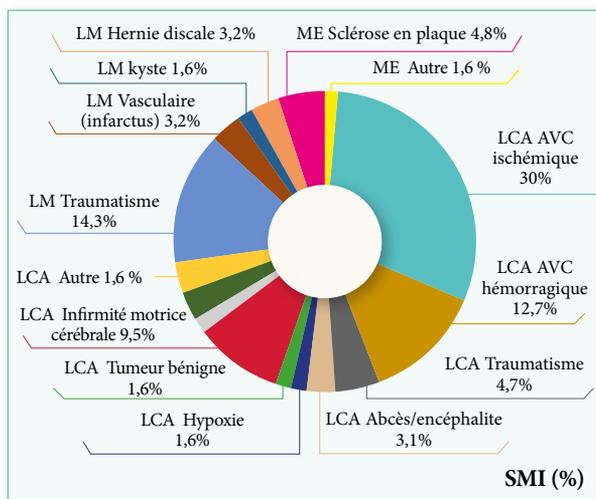
- Soixante-quatorze (36%) patients avaient une spasticité des membres supérieurs et inférieurs (SMIS), 68 (33%) une spasticité des membres supérieurs seuls (SMS) et 63 (31%) patients une spasticité des membres inférieurs seuls (SMI).

Graphes 1 : Etiologie principale de la lésion causale de spasticité des membres supérieurs chez les sujets inclus.



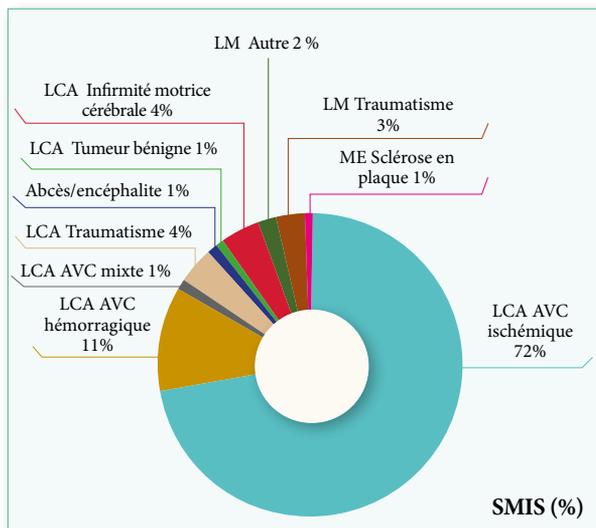
SMS= Spasticité du Membre Supérieur ; LCA=Lésion cérébrale acquise ; LM= Lésion médullaire ; ME= Maladie évolutive

Graph 2 : Etiologie principale de la lésion causale de spasticité des membres inférieurs chez les sujets inclus.



SMI= Spasticité du Membre Inférieur ; LCA=Lésion cérébrale acquise ; LM= Lésion médullaire ; ME= Maladie évolutive

Graph 3 : Etiologie principale de la lésion causale de spasticité des membres supérieurs & Inférieurs chez les sujets inclus



SMIS= Spasticité des Membres Inférieurs et Supérieurs ; LCA=Lésion cérébrale acquise ; LM= Lésion médullaire ; ME= Maladie évolutive

- Les lésions causales étaient stabilisées chez 186 (91%) des patients.

3. Description des déficits physiques associés, des troubles cognitifs, des facteurs confondants, du profil de posture des membres supérieurs et inférieurs :

- Le déficit physique le plus courant dû à la spasticité était le déficit moteur touchant les membres supérieurs chez 187 (91%) patients et les membres inférieurs chez 202 (98%) patients. De plus, 167 (81%) des sujets ne présentaient pas d'atteinte sensitive des membres supérieurs seuls et 160 (78%) sujets d'atteinte sensitive des membres inférieurs seuls ; un déficit moteur et sensitif au niveau des membres

supérieurs seuls et des membres inférieurs seuls était présent chez 32 (16%) et 25 (12%) patients, respectivement.

- Un problème de communication a été observé chez 48 (23%) patients et 12 (6%) des patients avaient un trouble visuel. Vingt et un (10%) patients présentaient un déficit cognitif et 31 (15%) patients des troubles psychiatriques.

- La comorbidité médicale étant signalée comme le principal facteur confondant pour l'apparition de la spasticité, a été rapportée chez 45,9% des sujets (n = 94), suivie de contractures fixes sur le membre supérieur chez 31,7% des sujets (n = 65).

- Les modèles de positions (Table 2) des membres spastiques les plus fréquents rapportés par les investigateurs sont pour le membre supérieur la rotation interne de l'épaule / Adduction + Flexion du coude + Flexion du poignet / Pronation chez 65 sujets (45,8%), et l'extension de la hanche / genou dans le membre inférieur chez 62 sujets (45,3%).

Table 2 : Modèles de positions des membres spastiques

Localisation	Modèles de positions	Patients (%)
Membre supérieur	Rotation interne de l'épaule/ adduction + flexion du coude+ flexion du poignet/pronation	65 (45.8%)
	Rotation interne de l'épaule/ adduction + flexion du coude+ flexion du poignet	44 (31.1%)
	Rotation interne de l'épaule/ adduction + flexion du coude+ poignet neutre	22 (15.5%)
	Autre	9 (6.3%)
	Rotation interne de l'épaule/ adduction+ flexion du coude + extension du poignet	1 (0.7%)
	Rotation interne de l'épaule/ rétroversion + flexion du coude+ flexion du poignet	1 (0.7%)
Membre inférieur	Extension de la hanche / extension du geno	62(45.3%)
	Extension du genou	27 (19.7%)
	Autre	15 (11%)
	Flexion de la hanche / flexion du genou / adduction de la hanche	12(8.8%)
	Extension du genou + adduction de la hanche	12(8.8%)
	Flexion de la hanche / flexion du genou	9 (6.6%)

4. Scores sur les échelles utilisées dans la pratique courante pour évaluer la spasticité :

- L'échelle d'Ashworth modifiée a été planifiée en routine chez 185 (90%) patients pour les membres supérieurs et chez 200 (98%) patients, pour les membres inférieurs. Globalement, pour les membres supérieurs et inférieurs, les scores étaient majoritairement de 2 ou 3 (table 3).

Table 3 : Evaluation de la spasticité chez les sujets avec l'échelle d'Ashworth modifiée.

Articulation/ nombre patients	Score					
	0	1	2	3	4	1+
Membres supérieurs						
Epaule	19	28	36	16	1	22
Coude	3	9	41	58	2	9
Poignet	3	6	43	62	1	7
Doigt	8	6	34	59	4	11
Pouce	12	20	39	33	1	7
Total	45	69	193	228	9	56
Membres inférieurs						
Hanche	31	36	29	22	1	13
Genou	7	27	38	39	7	14
Cheville	0	6	29	81	10	6
Orteil	26	31	31	14	1	29
Total	64	100	127	156	19	62

- L'échelle ROM active a également été utilisée chez 204 (99%) sujets pour les membres supérieurs et 202 (98,5%) pour les membres inférieurs. L'échelle ROM passive a été utilisée pour la totalité des sujets pour les membres supérieurs et inférieurs. Enfin, l'échelle de Tardieu et la MRCS n'étaient pas évaluées en routine.

5. Description de la dystonie, la présence ou pas de douleur liée à la spasticité des membres supérieurs et/ou inférieurs et les réactions associées :

- Une dystonie associée du membre supérieur et inférieur a été observée chez 6 et 4 patients, respectivement.
- Des douleurs des membres supérieurs dues à la spasticité ont été observées chez 47 (33% ; 63 données manquantes) patients et au niveau des membres inférieurs chez 16 (12% ; 68 données manquantes).
- Les réactions associées n'étaient pas évaluées en routine pour 32 (15,6%) patients. Elles étaient présentes chez 18/171 (10,5% ; 2 données manquantes).

La plupart des sujets de l'étude n'avaient pas de réactions associées (153 ; 89,5%).

6. Description des objectifs prévus : un objectif principal, des objectifs secondaires

- Pour la spasticité des membres supérieurs, un objectif principal a été défini chez 142 (69%) patients et consistait en : amélioration de la fonction passive et active pour 86 (60%) et 52 (37%) sujets, respectivement et douleur pour 5 (3,5%) sujets. Des objectifs secondaires ont été défini chez 142 (69%) et consistaient en : amélioration de la fonction passive et active pour 126 (89%) et 58 (41%) sujets, respectivement et douleur associée pour 31 (22%) sujets.

- Pour la spasticité des membres inférieurs, un objectif principal a été défini chez 137 (67%) et consistait en : amélioration de la fonction passive et active pour 120 (88%) et 15 (11%) sujets, respectivement et douleur pour 2 (1,5%) sujets. Des objectifs secondaires ont été défini chez 136 (66%) et consistaient en : amélioration de la fonction passive et active pour 101 (74%) et 84 (62%) sujets, respectivement, réactions associées chez 14 (10%) sujets et douleur associée pour 13 (10%) sujets.

7. Description des évaluations planifiées pour apprécier les résultats

Les investigateurs prévoyaient l'évaluation de l'injection de la BoNT-A chez 204 (99,5%) des patients.

La majorité des patients devaient être évalués en ≤ 6 semaines (85,2%, n = 73). L'évaluation clinique (98,5%, n = 201) et la mesure formelle des résultats (92,2%, n = 188) étaient les méthodes souhaitées d'évaluation.

L'évaluation des objectifs a été généralement prévue en notant simplement les objectifs atteints (47,34%, n = 89). « L'évaluation de la facilité de soins par le soignant » était principalement prévue pour l'évaluation de la fonction passive (9,6%, n = 18) et la « vitesse de marche sur 10 mètres » était prévue pour l'évaluation de la fonction active (15,4%, n = 29). L'échelle d'Ashworth / Ashworth modifiée (93,6%, n = 176) et la goniométrie étaient couramment prévues pour évaluer le déficit (61,7%, n = 116). Les réactions associées devaient être évaluées par une analyse de la marche (2,7%, n = 5). D'autres évaluations des résultats ont été prévus par l'impression générale du bénéfice / Satisfaction des patients (82,5%, n = 155).

Critères d'évaluations secondaires

Traitements concomitants

Les traitements de la spasticité (préexistants poursuivis et arrêtés ou prévus) étaient essentiellement physiques, incluant principalement de la physiothérapie

et de l'ergothérapie. Des traitements médicamenteux étaient également dispensés (table 4).

Table 4 : Traitements concomitants de la spasticité.

Traitement Physique	Préexistant arrêté	Préexistant poursuivi	Prévu, non préexistant	Non prévu, non préexistant	Non établi	Total
Traitements physiques						
Physiothérapie	44 (21.5%)	86 (42%)	28 (13.6%)	36 (17.5%)	11 (5.4%)	205
Ergothérapie	28 (13.6%)	58 (28.3%)	51 (25%)	46 (22.4%)	22 (10.7%)	205
Attelle/Orthèse	20 (9.8%)	82 (40%)	61 (29.8%)	37 (18%)	5 (2.4%)	205
Electrostimulation	25 (12.2%)	32 (15.6%)	19 (9.3%)	100 (48.8%)	29 (14,1%)	205
Acupuncture / Médecine alternative	3 (1.5%)	0	1 (0.5%)	151 (74%)	49 (24%)	204
Traitements pharmacologiques						
Anti-spastiques	29 (14%)	51 (25%)	15 (7.3%)	107 (52.2%)	3 (1.5%)	205
Anxiolytiques	2 (1%)	8 (4%)	2 (1%)	165 (80.5%)	28 (13.5%)	205
Anticonvulsivants	4 (2%)	3 (1.5%)	0	166 (81%)	32 (15.5%)	205
Antalgiques	9 (4.5%)	7 (3.5%)	4 (2%)	154 (75%)	31 (15%)	205
Blocage nerveux local						
Phénol	0	0	1 (0.5%)	174 (85%)	30 (14.5%)	205
Ethanol	0	0	1 (0.5%)	174 (85%)	30 (14.5%)	205
Pompe Intrathécale						
Baclofène	0	0	1 (0.5%)	175 (85.5%)	29 (14%)	205
Neurotomie						
Neurotomie	0	0	3 (1.5%)	169 (82.5%)	33 (16%)	205

Description des injections planifiées de la Toxine Botulinique type A

Le volume moyen de reconstitution prévu était de 2.5mL. Le délai prévu pour l'évaluation était globalement inférieur à 6 semaines chez 173 (85% des patients). La médiane du nombre total d'unités prévues de la BoNT-A injectée était de 500 [400 ; 500] pour les SMS, 800 [500 ; 1000] pour les SMI et 500 [350 ; 600] pour les SMIS.

Les territoires d'injections planifiées de la BoNT-A sont détaillés dans la table 5. Les muscles cibles les plus couramment planifiés pour l'injection de la BoNT-A étaient dans l'avant-bras - reportés chez 68,3% des patients (n = 140), et dans la cheville - reportés chez 56,1% des patients (n = 115).

Les muscles cibles les plus fréquemment prévus pour l'administration de la BoNT-A planifiées dans l'avant-bras étaient le fléchisseur commun superficiel - chez 44,4% des sujets (n = 91), le rond pronateur - chez 42,9% des sujets (n = 88) et le fléchisseur radial du carpe - chez 40,5% des sujets (n = 83) et à la cheville étaient le soléaire - chez 41,0% des sujets (n = 84), le Lateralis

gastrocnemius - chez 46,3% des sujets (n = 95) et le Medialis gastrocnemius - chez 46,8% des sujets, (n = 96).

Table 5 : Répartition des Territoires cibles planifiés pour l'injection de la BoNT-A par % de patients

Territoires cibles	Patients (%)
Avant-bras total	140 (68.2%)
Cheville total	115 (56.1%)
Bras total	66 (32.2%)
Main total	53 (25.8%)
Genou total	41 (20%)
Orteils total	33 (16.1%)
Hanche total	27 (13.2%)
Epaule total	9 (4.4%)

Concernant le nombre de points d'injection prévu par muscle cible, la moyenne été de 6 [1;12] au niveau des membres supérieurs et de 5 [1;18] au niveau des membres inférieurs. Le nombre de points varie selon les muscles cibles et le type de spasticité.

La durée de participation à l'étude de chaque patient donné étant d'une visite seulement (Visite d'injection de la BoNT-A). Il n'y a eu aucune visite de suivi et aucune donnée de sécurité n'a été collectée sur le CRF (Case Report Form). Seule l'intention de traiter avec de la BoNT-A a été recueillie dans cette étude.

Discussion

La spasticité est une affection neurologique fréquente chez l'adulte et chez l'enfant, dans laquelle certains muscles sont en permanence contractés. Elle survient à la suite d'une lésion cérébrale ou médullaire. Les causes les plus fréquentes de la spasticité sont la paralysie cérébrale, l'AVC, la sclérose en plaque (Hyman et al., 2000; Li and Francisco, 2015; Ward, 2002; Wissel et al., 2013). L'AVC ischémique, quatrième cause de décès dans le monde, constitue actuellement la cause la plus importante de spasticité (Disa et al., 2004; Munter et al., 2002; CL Watkins et al., 2002). Néanmoins, sa prévalence est difficile à établir. En fonction des études, la prévalence de la spasticité post-AVC varie entre 19% et 92% (Li and Francisco, 2015; Ward, 2012; Wissel et al., 2013). Dans notre population d'étude, l'AVC ischémique est la cause la plus fréquente de spasticité mais les données ne permettent pas d'établir sa prévalence dans la population algérienne. Les patients inclus dans cette étude présentent une spasticité modérée. L'évaluation clinique de la spasticité des patients a été réalisée à l'aide de l'échelle modifiée d'Ashworth ce qui constitue la méthode de choix dans la pratique courante en Algérie. Il existe d'autres méthodes d'évaluation notamment l'échelle de Tardieu qui est plus spécifique à la spasticité et tient compte de la posture et de la vitesse d'étirement (Balci, 2018; Ben Smaïl et al., 2003a; Ward, 2002) mais son utilisation ne faisait pas partie de la pratique courante en Algérie à l'époque où l'étude a été réalisée.

Lors de cette étude, des objectifs thérapeutiques ont été fixés par les investigateurs avec une description des évaluations planifiées pour apprécier les résultats du traitement BoNT-A. La Goal Attainment Scaling (GAS), une méthode qui permet d'écrire des échelles d'évaluation personnalisées n'a pas été utilisée. Il est établi que l'établissement d'objectifs thérapeutiques individualisés qui ont de l'importance pour le patient et sa famille ont plus de chances d'être atteints (Turner-Stokes L et al. *BMJ Open* 2013; 3: e002771).

La prise en charge de la spasticité associe des traitements physiques et médicamenteux (Ben Smaïl et al., 2003a; Chang et al., 2013; Ward, 2002). Le traitement physique est primordial dans la prise en charge et doit être débuté

au plus vite chez tous les patients, afin de prévenir et réduire la gêne fonctionnelle et les complications qui en découlent (Chang et al., 2013; Esquenazi et al., 2017; Ward, 2002). En accord avec la littérature, près de 80% de nos patients ont bénéficié, bénéficient ou bénéficieront d'un traitement physique et notamment de la physiothérapie, de l'ergothérapie et des orthèses (Hyman et al., 2000; Ward, 2002; CL Watkins et al., 2002).

Il est reconnu que lorsque les moyens physiques deviennent insuffisants, une intervention médicamenteuse est nécessaire (Ward, 2002). On distingue les agents antispastiques à action centrale (Baclofène®, agonistes Alpha-2 et anticonvulsivants) ou à action périphérique (Dantrolène®). Le Baclofène® constitue le traitement de première ligne chez l'adulte (Chang et al., 2013).

Les agonistes Alpha-2 sont rarement utilisés seuls, à cause de leurs effets indésirables (Esquenazi et al., 2017; Kamen et al., 2008; Nance et al., 1985; Rabchevsky and Kitzman, 2011; Stewart et al., 1991). Le Dantrolène® est le seul antispastique approuvé par la FDA. Un traitement antispastique a été de mis en place chez presque la moitié de nos patients. Néanmoins, la pompe intrathécale de Baclofène qui est largement recommandée dans les spasticités sévères (Chang et al., 2013; Esquenazi et al., 2017; Pin et al., 2011; Simon and Yelnik, 2010) n'est prévue que chez 0.5% de nos patients, mais il est à rappeler qu'ils ne présentent pas une forme sévère de la maladie. L'injection locale de phénol ou d'alcool ainsi que la neurotomie ne sont prescrits que dans 1% et 1.5% des patients, respectivement.

Ce faible taux de prescription concorde avec les données présentes dans la littérature (Hyman et al., 2000; Ward., 2002., Chang et al., 2013). Le traitement à la BoNT-A offre une nouvelle approche dans la prise en charge de la spasticité. La BoNT-A est devenue le traitement de choix et peut être utilisée en traitement de première intention, lorsque l'objectif est focal ou multifocal (Recommandations de bonne pratique, traitement médicamenteux de la spasticité, AFSSAPS 2009). Chez l'adulte, la plupart des résultats proviennent d'études concernant des patients ayant fait un AVC, mais son utilisation peut être envisagée quelle que soit l'étiologie de la spasticité (Caulin et al., 2009; Ianieri et al., 2018; Mémin et al., 1992). En fonction des muscles concernés, les doses utilisées varient de 400 à 1 500 unités de la BoNT-A ce qui correspond aux doses planifiées dans cette étude. Le nombre de sites d'injections dépend de la structure et de la taille du muscle ; le nombre prévu de points d'injection par segment, par membre et par muscle ont été établis pour notre population. L'avant-bras, le bras, la main,

la hanche, la jambe et la cheville sont les zones privilégiées de traitement, ce qui correspond aux données de la littérature (Hyman et al., 2000; Li, S., and Francisco., 2015)..

Il a été montré des effets bénéfiques de l'injection de la BoNT-A tant au niveau des muscles des membres supérieurs qu'inférieurs. Néanmoins, le protocole de cette étude ne prévoyait pas l'évaluation des effets de la BoNT-A sur la spasticité. Il est recommandé d'évaluer en consultation les résultats entre 3 et 6 semaines après la première injection (Caulin et al., 2009). Enfin, dans cette étude, la spasticité chez la majorité des patients datait de plus de 12 mois alors que certaines études montrent une amélioration de l'efficacité des traitements de la spasticité post-AVC, lors de la prise en charge précoce (Hyman et al., 2000, Simon and Yelnik., 2010).

Conclusion

Aucune donnée épidémiologique algérienne antérieure n'était disponible sur la prise en charge de la spasticité au moment de la mise en place du protocole. Cette étude donne un aperçu sur le profil et la prise en charge des patients algériens spastiques nécessitant un traitement à la BoNT-A.

La majorité (65%) des sujets inclus dans cette étude avaient plus de 41 ans et étaient principalement des hommes avec un sex-ratio de 1.2

La lésion causale était cérébrale acquise chez la majorité des patients, avec une prédominance d'AVC ischémique. Chez la plupart des patients, la spasticité était survenue depuis plus de 12 mois.

Les déficits moteurs ont été signalés comme déficit physique majeur pour les membres supérieurs et inférieurs avec une répartition globalement équitable de la spasticité entre les membres inférieurs, supérieurs et les deux membres à la fois. Les déficits sensoriels ont été rarement signalés. Les déficits de perception, de communication, cognitifs, d'humeur, psychiatriques et comportementaux étaient moins fréquents chez ces sujets.

Pour la spasticité des deux membres, les objectifs thérapeutiques étaient définis chez la majorité des patients comme étant une amélioration de la fonction passive pour les membres supérieurs et la fonction active pour les membres inférieurs.

Les échelles MAS et ROM actif/passif ont été évaluées chez la plupart des sujets pour les deux membres, l'échelle de Tardieu et le MRCS n'étaient pas pour leur part systématiquement évalué pour les deux membres.

La dose injectée médiane prévue de la BoNT-A administrée était de 500 unités. Les points d'injection médians prévus par muscle cible étaient de 6 pour le membre

supérieur et de 5 pour le membre inférieur. Les muscles cibles les plus couramment planifiés pour l'injection de la BoNT-A étaient dans l'avant-bras et dans la cheville.

Cette étude a montré que la prise en charge des patients atteints de spasticité est en accord avec les données retrouvées dans la littérature. L'évaluation clinique correcte de la spasticité et des éventuelles gênes qu'elle occasionne est un élément fondamental pour une prise en charge individualisée du sujet spastique. Elle permet d'entreprendre la thérapeutique adéquate et d'optimiser ainsi les chances de succès de celle-ci.

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier tous les sites participants, les investigateurs principaux, les investigateurs ainsi que le coordinateur de l'étude, les patients et l'équipe soignante qui ont contribué à l'étude Spadys.

Les auteurs remercient également Clinica Group Algérie d'avoir fourni un soutien scientifique à la rédaction de la publication de l'étude Spadys sponsorisée par Ipsen conformément aux directives de bonnes pratiques de publication.

Investigateurs de l'étude Spadys

Ammenouche M ; Aichoune S; Amri Z ; Aouichet L; Arbaoui S ; Bedjaoui M ; Benmouffok M; Bensaber O; Boukara Z ; Guechi A ; Habhouh R ; Hamadi A ; Kaced H ; Korchi A ; Lemai S; Maougal R ; Marniche B ; Morsi L ; Negli S ; Nouacer Z; Nouar A ; Nouara M; Toumi N ; Seffouh L.

Financement

L'étude Spadys a été sponsorisée par Ipsen.

Conflit d'intérêt

Pr Ammenouche a été rémunéré en tant qu'investigateur coordonnateur de l'étude Spadys.

M.Boubir est un employé d'Ipsen.

Références

- Balci, B.P. (2018). Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatr Ars* 55, S49–S53.
- Ben Smaïl, D., Kiefer, C., and Bussel, B. (2003a). [Clinical evaluation of spasticity]. *Neurochirurgie* 49, 190–198.
- Recommandations de bonnes pratiques, traitement médicamenteux de la spasticité-AFSSAPS 2009
- Blackie, J.D., and Lees, A.J. (1990). Botulinum toxin treatment in spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 53, 640–643.
- Bohannon, R.W., and Smith, M.B. (1987). Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 67, 206–207.
- C L Watkins, M J Leathley, J M Gregson, A P Moore, T L Smith and A K Sharma. (2002). Prevalence of spasticity post stroke. *Clin Rehabil*, 16: 515.
- Caulin, P.C., Bergmann, P.J.-F., Bannwarth, P.B., Debrix, M.I., Dessi, D.F., Gerson, D.M., Girard, D.L., Goichot, P.B., Larrumbe, D.J.-P., Lievre, M.M., et al. (2009). COMITE DE VALIDATION. 16.
- Chang, E., Ghosh, N., Yanni, D., Lee, S., Alexandru, D., and Mozaffar, T. (2013). A Review of Spasticity Treatments: Pharmacological and Interventional Approaches. *Crit Rev Phys Rehabil Med* 25, 11–22.
- Disa K. Sommerfeld, PT, MSc; Elsy U.-B. Eek, PT, MSc; Anna-Karin Svensson, PT, MSc; Lotta Widén Holmqvist, PT, PhD; Magnus H. von Arbin, MD, PhD (2004). Spasticity After Stroke Its Occurrence

- and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke*, 35:134-140.
- Hyman et al., 2000; Li and Francisco, 2015; Ward, 2002; Wissel et al., 2013
- Elston, J.S. (1992). The management of blepharospasm and hemifacial spasm. *J. Neurol.* 239, 5–8.
- Esquenazi, A., Lee, S., Mayer, N., Garreta, R., Patel, A., Elovic, E., Koelbel, S., Francisco, G., Reuter, I., and PROS World Group (2017). Patient Registry of Spasticity Care World: Data Analysis Based on Physician Experience. *Am J Phys Med Rehabil* 96, 881–888.
- Hyman, N., Barnes, M., Bhakta, B., Cozens, A., Bakheit, M., Kreczy-Kleedorfer, B., Poewe, W., Wissel, J., Bain, P., Glickman, S., et al. (2000). Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 68, 707–712.
- Ianieri, G., Marvulli, R., Gallo, G.A., Fiore, P., and Megna, M. (2018). “Appropriate Treatment” and Therapeutic Window in Spasticity Treatment with IncobotulinumtoxinA: From 100 to 1000 Units. *Toxins (Basel)* 10.
- Kamen, L., Henney, H.R., and Runyan, J.D. (2008). A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Curr Med Res Opin* 24, 425–439.
- Lance, J.W. (1980). The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 30, 1303–1313.
- Lance, J.W. (1990). What is spasticity? *Lancet* 335, 606.
- Li, S., and Francisco, G.E. (2015). New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci* 9, 192.
- Turner-Stokes L et al. *BMJ Open* 2013; 3: e002771
- Mémin, B., Pollak, P., Hommel, M., and Perret, J. (1992). [Treatment of spasticity with botulinum toxin]. *Rev. Neurol. (Paris)* 148, 212–214.
- Muntner Paul, PhD; Elizabeth Garrett, PhD; Michael J. Klag, MD, MPH; Josef Coresh, MD, PhD. (2002). Trends in Stroke Prevalence Between 1973 and 1991 in the US Population 25 to 74 Years of Age. *Stroke*.33:1209-1213
- Nance, P.W., Shears, A.H., and Nance, D.M. (1985). Clonidine in spinal cord injury. *Can Med Assoc J* 133, 41–42.
- Pin, T.W., McCartney, L., Lewis, J., and Waugh, M.-C. (2011). Use of intrathecal baclofen therapy in ambulant children and adolescents with spasticity and dystonia of cerebral origin: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 53, 885–895.
- Poewe, W., Deuschl, G., Nebe, A., Feifel, E., Wissel, J., Benecke, R., Kessler, K.R., Ceballos-Baumann, A.O., Ohly, A., Oertel, W., et al. (1998). What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64, 13–17.
- Rabchevsky, A.G., and Kitzman, P.H. (2011). Latest approaches for the treatment of spasticity and autonomic dysreflexia in chronic spinal cord injury. *Neurotherapeutics* 8, 274–282.
- Simon, O., and Yelnik, A.P. (2010). Managing spasticity with drugs. *Eur J Phys Rehabil Med* 46, 401–410.
- Stewart, J.E., Barbeau, H., and Gauthier, S. (1991). Modulation of locomotor patterns and spasticity with clonidine in spinal cord injured patients. *Can J Neurol Sci* 18, 321–332.
- Ward, A.B. (2002). A summary of spasticity management--a treatment algorithm. *Eur. J. Neurol.* 9 Suppl 1, 48–52; discussion 53–61.
- Ward, A.B. (2012). A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity. *Eur. J. Neurol.* 19, 21–27.
- Wissel, J., Manack, A., and Brainin, M. (2013). Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 80, S13–19.



「
NOUS AIMONS
VOUS VOIR **SOURIRE**
ET **VIVRE MIEUX**
」

Voilà pourquoi depuis près de 90 ans, nous vous apportons les médicaments dont vous avez besoin : des traitements de pointe dédiés aux maladies invalidantes et aux pathologies rares, et des traitements contre les maux du quotidien. Sur les 5 continents, partout, nous voulons vous encourager à vivre. **À VIVRE... ET À RÊVER.**

MERCK

WE ARE UNSTOPPABLE

*Rebif® est maintenant approuvé durant la grossesse et l'allaitement**

DZ-REB-00003

*Rebif RCP, 2020

Rebif®
(interferon beta-1a)