

# Troubles de la conscience 3.

# Plan

- Démences
- Troubles de la mémoire
- Convulsions et EDME
- Encéphalopathie postérieure réversible
- Complications neurologiques centrales du cancer

# Démences

syndrome démentiel ou  
trouble neurocognitif majeur

# Pathologie très fréquente

18 % chez les plus de 75 ans

- 4 % entre 75 et 80 ans
- 15-20 % entre 80 et 90 ans
- 40 % après 90 ans.

# Définition

survenue **progressive (> 6 mois) et continue** dans le temps de **déficits cognitifs** multiples occasionnant une rupture avec l'état antérieur du patient:

- la **mémoire** (troubles mnésiques)
- le **langage** (troubles phasiques)
- la réalisation de tâches motrices (**troubles praxiques**)
- la reconnaissance d'objets ou d'individus (**troubles gnosiques**)
- la capacité à planifier et hiérarchiser plusieurs tâches (**troubles des fonctions « exécutives »**).

Conséquences : handicap social et d'une perte d'autonomie (activités de vie quotidienne)

# La démence, un concept en évolution

- Début 19<sup>ème</sup> siècle:
  - « succession rapide, ou plutôt alternative non interrompue d'idées isolées et d'émotions légères et disparates, mouvements désordonnés et actes successifs, d'extravagance, oubli complet de tout état antérieur, abolition de la faculté d'apercevoir les objets par les impressions faites sur les sens, oblitération du jugement, activité continuelle sans but et sans dessein, et sorte d'existence automatique » (Pinel).
  - « La démence est une affection cérébrale, ordinairement sans fièvre, et chronique, caractérisée par l'affaiblissement de la sensibilité, de l'intelligence et de la volonté: l'incohérence des idées, le défaut de spontanéité intellectuelle et morale sont les signes de cette affection » (Esquirol).
    - À différencier de l'idiot

# 1860 : la démence devient un groupe de maladies caractérisées par un affaiblissement mental incurable

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>DÉMENCE SÉNILE</b>             | Diminution des facultés intellectuelles liée à l'âge : phénomène repéré depuis longtemps, mais mieux connu sur le plan médical à partir du XIX <sup>e</sup> s.  |
| <b>PARALYSIE GÉNÉRALE</b>         | Décrite en Angleterre dès la fin du XVIII <sup>e</sup> s., cette forme particulière de démence, associée à une paralysie et à des délires, fut isolée par Georget en 1820 sous le nom de paralysie musculaire chronique. Cette affection fut rebaptisée paralysie générale par Delaye en 1824. La nature syphilitique de cette affection, suspectée par Esmach et Jessen dès 1854, ne fut prouvée qu'en 1913 grâce aux travaux de Noguchi et Moore. |
| <b>DÉMENCE AIGÜE</b>              | Défini comme une « absence accidentelle de la manifestation de la pensée », ce trouble clinique potentiellement curable devait être précisé par Chaslin, en 1895, avec la description de la confusion mentale primitive (qui conduit à l'abandon du concept de démence aiguë).  |
| <b>DÉMENCE PRÉCOCE</b>            | Terme introduit par Benedict Morel en 1860 pour décrire une « immobilisation soudaine de toutes les facultés chez des jeunes aliénés » et repris, en 1893, par le psychiatre allemand Emil Kraepelin. La démence précoce fut ensuite rebaptisée schizophrénie par Eugen Bleuler en 1911.  |
| <b>DÉMENCE ARTÉRIOSCLÉROTIQUE</b> | Troubles cognitifs liés à l'artériosclérose, expliquée par l'âge, mais aussi par diverses pathologies somatiques.   |
| <b>DÉMENCE APOPLECTIQUE</b>       | Troubles cognitifs apparaissant dans les suites d'une apoplexie, ancien nom des accidents vasculaires cérébraux.  |
| <b>DÉMENCES TOXIQUES</b>          | « L'alcool et les boissons qui en renferment, l'opium, le haschich et, dans une certaine mesure, le tabac, peut-être l'éther et le chloroforme, absorbés d'une manière continue et prolongée, peuvent conduire plus ou moins sûrement et rapidement à un affaiblissement intellectuel notable ou à la démence confirmée. » (Ball et Chambard, 1882).  |
| <b>DÉMENCE VÉSANIQUE</b>          | Vers le milieu du XIX <sup>e</sup> s., certains auteurs voulurent faire une place particulière à la démence vésanique, autrement dit la désagrégation intellectuelle rencontrée lors de l'évolution terminale de certaines psychoses chroniques.  |

# Formes neuro-anatomiques

|  |   |
|--|---|
| <b>PICK (ENTRE 1892 ET 1906)</b>             | Études sur la localisation corticale des perturbations de la parole et d'autres fonctions du cerveau  |
| <b>BINSWANGER (1893)</b>                     | Description de l'encéphalopathie sous-corticale d'origine vasculaire  |
| <b>ALZHEIMER (1898)</b>                      | Grâce à ses études anatomopathologiques, Alzheimer confirme, en 1898, que certaines lésions observées dans la démence sénile ne sont pas imputables à l'artériosclérose   |
| <b>KLIPPEL ET LHERMITTE (1905)</b>           | Ces auteurs découvrent que plus de 40 % des démences échappent aux facteurs vasculaires, remettant en cause les conceptions antérieures. Ils proposent une nouvelle entité anatomoclinique, la démence sénile pure, dont l'origine ne serait pas « vasculaire » |
| <b>ALZHEIMER (1906)</b>                      | Alzheimer rapporte un cas de démence présénile (qui sera à l'origine de la maladie qui porte son nom)   |
| <b>FISCHER (1907)<br/>ET PERUSINI (1911)</b> | Description des plaques séniles   |
| <b>ALZHEIMER (1907)</b>                      | Description des dégénérescences neurofibrillaires   |
| <b>ALZHEIMER (1911)</b>                      | Description des corps de Pick   |
| <b>NOGUCHI ET MOORE (1913)</b>               | Preuve de l'origine syphilitique de la paralysie générale   |

# Classification des démences à la fin du XXe siècle

|   |   |
|---|---|
| <b>DÉMENCES<br/>DÉGÉNÉRATIVES</b>                   | Démence de type Alzheimer<br>Démences fronto-temporales, dont la maladie de Pick<br>Démence à corps de Lewy<br>Démences sous-corticales, dont la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington<br>Aphasie progressive primaire |
| <b>DÉMENCES CÉRÉBRO-<br/>VASCULAIRES</b>            | Démence par infarctus unique ou multiples<br>Maladie de Binswanger  |
| <b>DÉMENCES<br/>TRAUMATIQUES<br/>OU APPARENTÉES</b> | Post-traumatisme crânien<br>Post-anoxiques<br>Hématome sous-dural chronique<br>Hydrocéphalie à pression normale<br>Métastases ou tumeurs primitives cérébrales<br>Démence des boxeurs ( <i>dementia pugilistica</i> )             |
| <b>DÉMENCES<br/>INFECTIEUSES</b>                    | Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine<br>Syphilis tertiaire<br>Maladie de Creutzfeldt-Jakob   |
| <b>DÉMENCES TOXIQUES<br/>OU CARENTIELLES</b>        | Alcooliques<br>Hypothyroïdie<br>Carence en vitamine B12 ou en folates<br>Solvants organiques  |

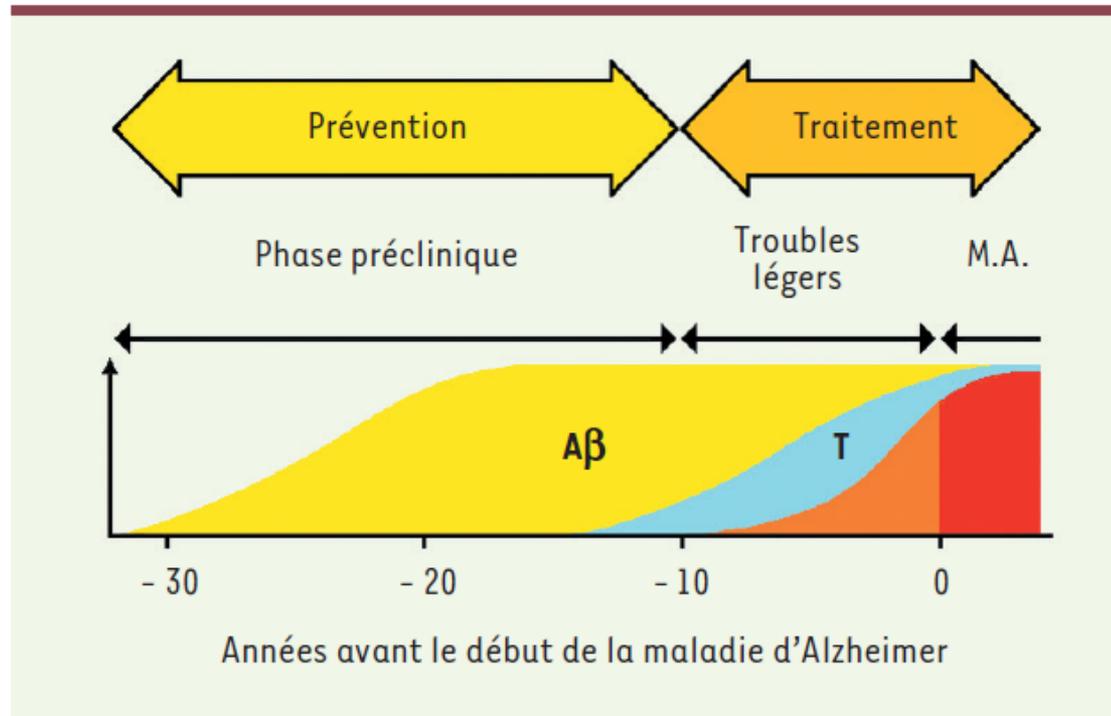
# Classification actuelle des démences neurodégénératives

| TABLEAU Classification actuelle des démences neurodégénératives |                                     |   |  |   |   |
|---|-------------------------------------|---|--|---|---|
| Démence   |                                     |   |  |   |   |
| Maladies  | Maladie d'Alzheimer                 | Démence frontotemporale                             |  |   | Maladie à corps de Lewy<br>Démence de la MP/<br>Démence à corps de Lewy   |
| Protéine accumulée  | Tauopathie + amyloïdose à A $\beta$ | Tauopathie  | Accumulation de TDP43  | Accumulation de FUS   | Accumulation d'alpha-synucléine   |
| Formes étiologiques   | Maladie d'Alzheimer sporadique      | Mutation de MAPT                                    | Mutation de <i>PRGN</i>  | Maladie à inclusions à filaments intermédiaires (NIFID)                             | Peut être la conséquence d'une mutation de l'alpha-synucléine ou d'une duplication de son gène. Généralement sporadique |
|   |                                     | Maladie de Pick                                     | Mutation de <i>C9orf72</i>   | Maladie à inclusions basophiles   |   |
|   | Mutation APP, PS1, PS2              | DCB   | Mutation de <i>VCP</i>   | Mutations de <i>FUS</i>   |   |
|   |                                     | PSP   | SLA démence sporadique   |   |   |
|   | Autres                              | Démence sémantique (sporadique)                     |  |   |   |
| Lésion(s) caractéristique(s)                                    | Plaques séniles et DNF              | Inclusions neuronales et gliales (mutation de MAPT) | Différents types d'inclusions cytoplasmiques, nucléaires ou neuritiques TDP-43 positives | Inclusion corps cellulaire neurone, basophile ou non, neurofilament et FUS positive | Présence de corps de Lewy corticaux   |
|   |                                     | Corps de Pick (M. de Pick)                          |  |   |   |
|   |                                     | Plaque astrocytaire (DCB)                           |  |   |   |
|   |                                     | Touffe gliale (PSP)                                 |  |   |   |
|   |                                     |   |  |   |   |

Seules les principales affections sont reprises. C9orf72: C9 (chromosome 9) orf (*open reading frame*) 72; DCB: dégénérescence cortico-basale; DNF: dégénérescence neurofibrillaire; FUS: *fused in sarcoma*; FUS: gène de la protéine Tau; MAPT: gène de la protéine Tau; MP: maladie de Parkinson; PGRN: gène de la progranuline; PS1, PS2: préséniline 1 et 2; PSP: paralysie supranucléaire progressive; SLA: sclérose latérale amyotrophique; TDP-43: *TAR DNA binding protein 43*; VCP: gène de la protéine contenant de la valosine (*valosin containing protein*).

# Démence d'Alzheimer

- Maladie la plus fréquente à prendre en considération lors du diagnostic différentiel des démences.
- Elle est souvent ignorée.



**Figure 1. Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.** La maladie d'Alzheimer (M.A.) débute près de vingt ans avant les premiers signes cliniques par l'accumulation dans le cortex de peptides  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ ) (en jaune). Durant la période précédant le diagnostic, des enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau anormalement phosphorylées et ubiquitynlées s'accumulent progressivement dans les neurones (en bleu), aboutissant à la dégénérescence de ces derniers (en orange). À terme, celle-là entraîne la mort des cellules nerveuses – un processus associé à une inflammation chronique se propageant de proche en proche (en rouge) (figure adaptée de [6]).

# Stades

- 1) le **stade asymptomatique** durant lequel aucun symptôme n'est détectable, en dépit de la présence de marqueurs biologiques
- 2) le **stade prodromal** durant lequel des symptômes subtils apparaissent, tels que des troubles de la mémoire, du comportement ou de l'humeur
- 3) le **stade léger** caractérisé par un déclin cognitif, des troubles de l'orientation temporelle et spatiale, un déficit d'attention
- 4) le **stade moyen** caractérisé par des atteintes cognitives marquées, des difficultés d'expression et de compréhension
- 5) le **stade sévère** caractérisé par une dépendance fonctionnelle et une perte d'autonomie

- Les manifestations biologiques pouvant apparaître parfois 20 ans avant le diagnostic clinique (au-delà de 65 ans, rarement avant)
- Prendre en compte également l'**apathie**, un syndrome souvent confondu avec la dépression, caractérisé par un déficit de motivation associé à des manifestations comportementales, cognitives et émotionnelles allant en s'amplifiant au fur et à mesure que le déclin cognitif se majore – la présence d'une apathie en phase prodromale traduisant un phénotype potentiellement plus sévère de la maladie. En moyenne, près de 60 % des patients présentant une maladie d'Alzheimer seraient concernés par l'apathie

## PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE ET PROTECTEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

| Facteurs de risque              | Facteurs protecteurs            |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Âge élevé                       | Haut niveau d'éducation         |
| Sexe féminin                    | Activités de loisirs            |
| Bas niveau d'éducation          | Participation sociale           |
| Obésité                         | Activité physique               |
| Hypertension artérielle         | Départ à la retraite tardif     |
| Diabète                         | Régime méditerranéen            |
| Tabagisme                       | Vin rouge (< 1 verre par jour)* |
| Pathologie vasculaire           | Café                            |
| Hyperhomocystéinémie            | Antihypertenseurs               |
| Dépression                      | Statines                        |
| Benzodiazépine                  |                                 |
| Alcool $\geq$ 2 verres par jour |                                 |
| Diminution du sommeil           |                                 |
| Traumatisme crânien             |                                 |
| Exposition à l'aluminium        |                                 |

**Tableau.** \* D'après la réf. 12.

---

# The probabilistic model of Alzheimer disease: the amyloid hypothesis revised

---

Giovanni B. Frisoni , Daniele Altomare , Dietmar Rudolf Thal ,  
Federica Ribaldi , Rik van der Kant, Rik Ossenkoppele, Kaj Blennow ,  
Jeffrey Cummings, Cornelia van Duijn , Peter M. Nilsson ,  
Pierre-Yves Dietrich, Philip Scheltens and Bruno Dubois

**Abstract** | The current conceptualization of Alzheimer disease (AD) is driven by the amyloid hypothesis, in which a deterministic chain of events leads from amyloid deposition and then tau deposition to neurodegeneration and progressive cognitive impairment. This model fits autosomal dominant AD but is less applicable to sporadic AD. Owing to emerging information regarding the complex biology of AD and the challenges of developing amyloid-targeting drugs, the amyloid hypothesis needs to be reconsidered. Here we propose a probabilistic model of AD in which three variants of AD (autosomal dominant AD, *APOE*  $\epsilon$ 4-related sporadic AD and *APOE*  $\epsilon$ 4-unrelated sporadic AD) feature decreasing penetrance and decreasing weight of the amyloid pathophysiological cascade, and increasing weight of stochastic factors (environmental exposures and lower-risk genes). Together, these variants account for a large share of the neuropathological and clinical variability observed in people with AD. The implementation of this model in research might lead to a better understanding of disease pathophysiology, a revision of the current clinical taxonomy and accelerated development of strategies to prevent and treat AD.

Contrairement à une hypothèse déterministe (où le dépôt d'amyloïde dans le cortex cérébral puis l'augmentation de la protéine tau hyperphosphorylée dans les neurones conduiraient inéluctablement à une dégénérescence neurocognitive), il existerait différents types « d'enchaînements » aboutissant à des caractéristiques diverses de la maladie d'Alzheimer, avec des implications notamment au niveau de la prévention et de la thérapeutique.

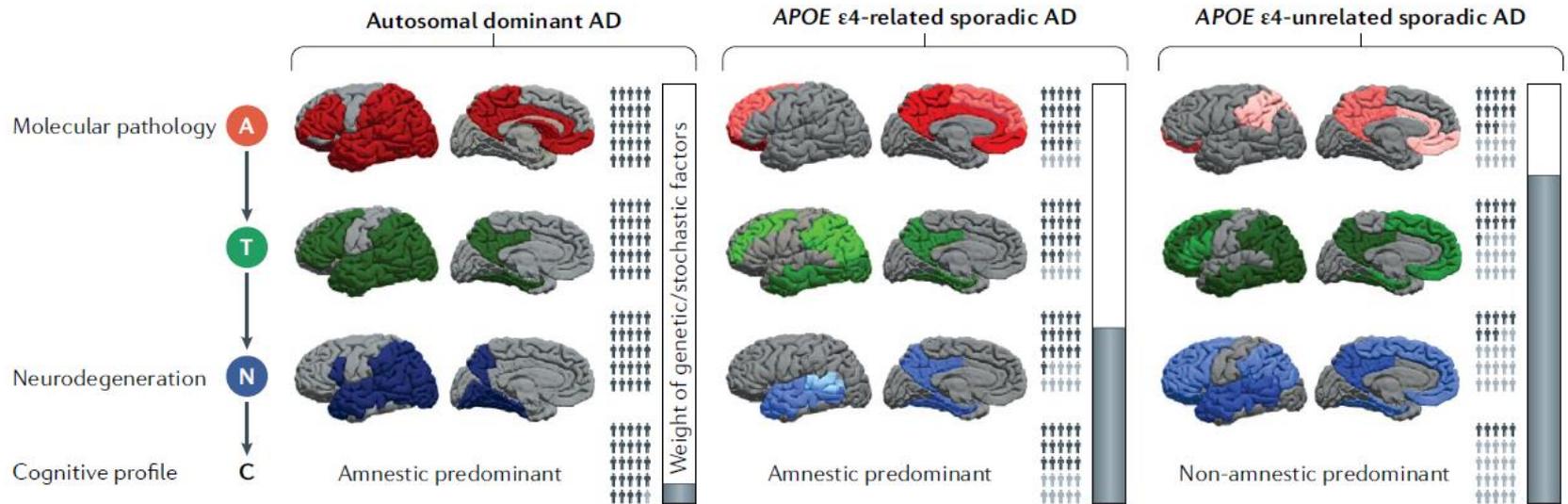
# Trois groupes

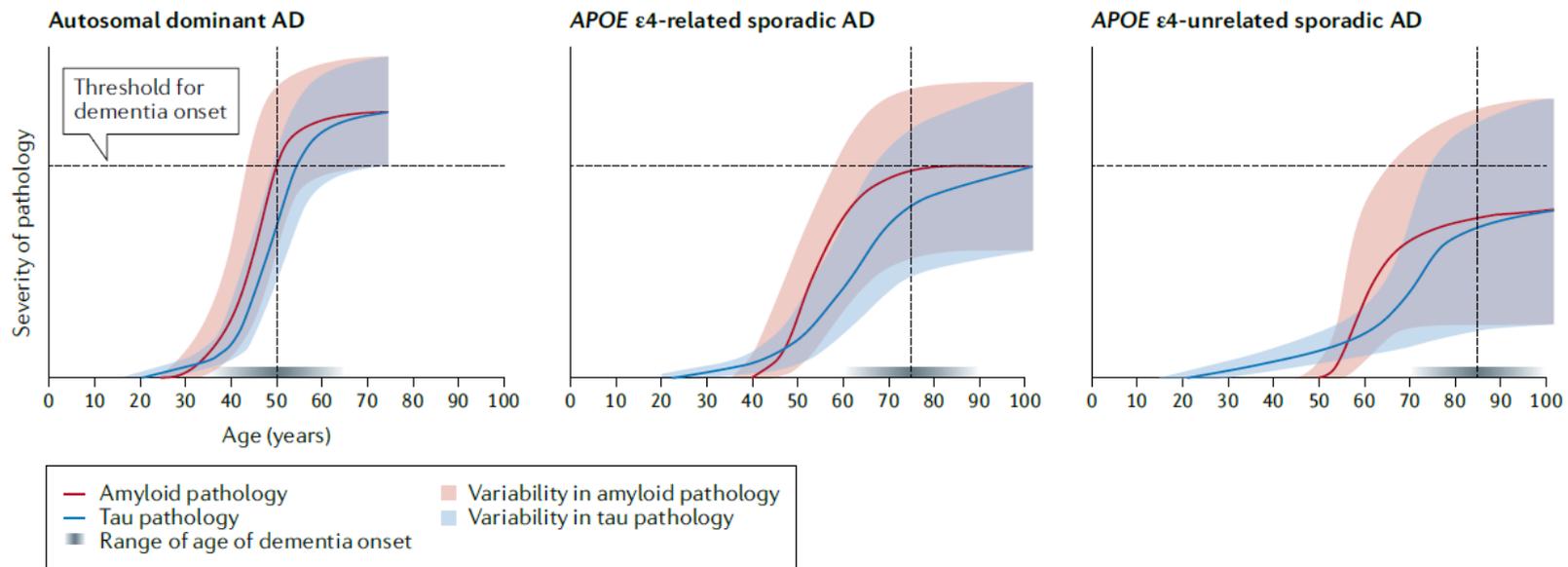
1. Personnes porteuses d'une **mutation génétique héréditaire autosomique dominante** rare, qui conduit au développement systématique d'un déficit cognitif précoce (entre 30 et 50 ans).
2. Personnes souffrant d'une **forme sporadique**: le développement d'un déficit cognitif dépendrait de la présence d'une variation génétique, l'allèle e4 du gène APOE, qui apparaît alors comme un facteur de risque important. Selon leurs estimations, un tiers des patients qui en sont porteurs développent plus ou moins tardivement les symptômes de la maladie d'Alzheimer.
3. Personnes **sans mutation génétique associée**: la présence de protéines neurotoxiques serait un facteur de risque important, mais pas unique (> 50 % des cas).

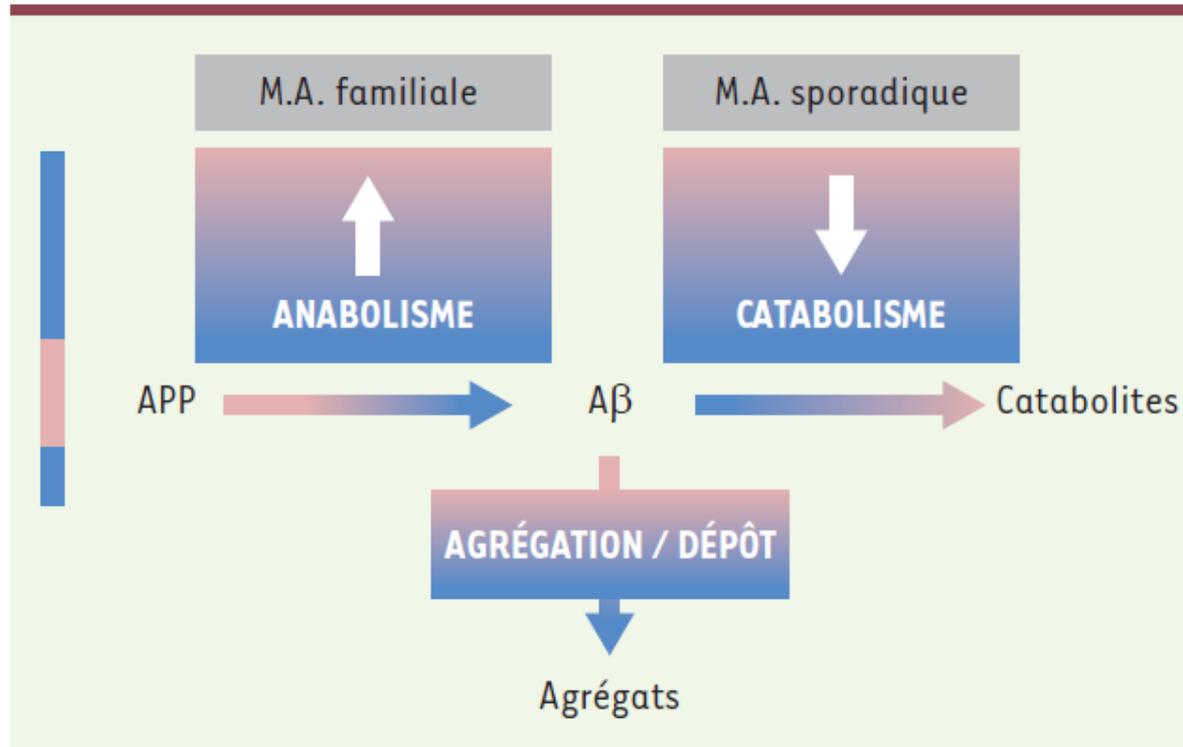
# APOE

- L'apolipoprotéine E (APOE) est la principale protéine de transport du cholestérol dans le système nerveux central et est impliquée dans la clairance du peptide  $\beta$  - amyloïde.
- Il existe trois allèles du gène de l'APOE :  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  et  $\epsilon 4$ . Environ 65 % de la population générale est porteuse de deux allèles  $\epsilon 3$  et constitue le risque de référence. Les 25 % de porteurs de l'allèle  $\epsilon 4$  ont un risque de la maladie d'Alzheimer multiplié par 3 pour les hétérozygotes, et par 15 pour les homozygotes. A contrario, les porteurs de l'allèle  $\epsilon 2$  ont un risque diminué d'environ de moitié.

# “The probabilistic model of Alzheimer disease”







**Figure 4. Perturbations de la protéostase cellulaire des peptides  $\beta$ -amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.** L'équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme des peptides  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ ) détermine leurs concentrations. Dans les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer (M.A. familiale), les dépôts  $\beta$ -amyloïdes ( $A\beta$ ) sont essentiellement dus à un accroissement de l'anabolisme. À l'inverse, dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer (M.A. sporadique), ces dépôts seraient principalement dus à une altération du catabolisme apparaissant avec l'âge (figure adaptée de [6, 7]).

# Début

- troubles de la mémoire des faits récents
- oublis répétés inhabituels
- difficultés d'apprentissage d'informations nouvelles
  - radotage: le patient n'enregistrant pas les réponses apportées à ses questions, il a tendance à les reformuler

# 1. Plaintes compatibles avec l'avancée en âge

- « Je n'arrive pas à retrouver les noms propres, puis ça revient plus tard. »
- « Je ne peux plus faire plusieurs choses à la fois. »
- « Je pose mes lunettes et je ne sais plus où je les ai mises... »
- « J'entre dans une pièce et je ne sais plus ce que je viens chercher. »
- Ces plaintes peuvent être considérées comme banales à condition qu'elles ne soient pas « envahissantes » en fréquence ou en interférence avec les activités de la vie, et que l'entourage ne rapporte pas d'autres troubles comme des oublis de conversations, de rendez-vous, etc.

# Circonstances diagnostiques

- Signes annonciateurs : « confusion », troubles de la mémoire ; perte d'autonomie : 4 IADL (Instrumental Activities of Daily Living), à savoir Budget, Téléphone, Médicaments, Moyens de transport
- Troubles cognitifs d'installation progressive : trouble de la mémoire des faits récents ("radotage") = syndrome amnésique de type hippocampique (le plus précoce)
- Désorientation temporo-spatiale
- Atteinte des fonctions instrumentales : aphasie, apraxie
- Troubles de la pensée abstraite
- Anosognosie
- Troubles psychocomportementaux : apathie, symptômes dépressifs, agitation, agressivité, anxiété

# Tableau clinique

- Troubles de la mémoire

**ET**

- Troubles du langage : « savoir dire »
  - du manque du mot jusqu'à l'absence totale de langage parlé, écrit
  - perte du sens des mots, jargon puis mutisme
- Troubles praxiques : « savoir faire »
  - toilette/habillage/manger
  - utiliser des objets courants
- Troubles gnosiques : « savoir reconnaître » ses proches, sa photo....
- Troubles de l'orientation temporo-spatiale
- Troubles psychologiques et comportementaux : dépression, anxiété, apathie; agitation, déambulation, agressivité, fugues, délires...

# Diagnostic

clinico-pathologique: critères

- macroscopiques : atrophie cérébrale (par perte neuronale), localisée au départ dans les régions hippocampiques, puis étendue à l'ensemble du cerveau
- microscopiques : dégénérescences neurofibrillaires, plaques séniles, dépôts amyloïdes extracellulaires d'une protéine appelée peptide  $a\beta$
- cliniques : **syndrome démentiel, évolution dans le temps compatible, absence d'autre cause**

# Critères diagnostiques

- DSM-IV
- NINCDS-ADRDA

# Critères diagnostiques de démence selon le DSM-IV

## **A. Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :**

1. un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
  - a. aphasie (perturbation du langage)
  - b. apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
  - c. agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
  - d. perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite)

**B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.**

## **C. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :**

1. autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p.ex. : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. affections générales pouvant entraîner une démence (p.ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. affections induites par une prise de substance.

**D. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium**

**E. La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie**

# Critères NINCDS-ADRDA de maladie d'Alzheimer

## MALADIE D'ALZHEIMER PROBABLE

- \* Démence avérée sur la foi d'un MMS < 24 ou IMC > 8
- \* Atteinte d'au moins un autre secteur cognitif : aphasie, apraxie, agnosie
- \* Détérioration progressive de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- \* Absence de troubles de la conscience et d'autres pathologies potentiellement causales
- \* Début après l'âge de 50 ans

### **Arguments additionnels importants**

- \* Perturbations des activités de la vie quotidienne ou troubles du comportement
- \* Histoire familiale, a fortiori si elle est confirmée neuropathologiquement
- \* PL normale et EEG normal ou anomalies non spécifiques (ondes lentes)
- \* Atrophie à la tomодensitométrie cérébrale, avec progression sur plusieurs examens successifs

### **Atypies cliniques acceptables après exclusion d'autres causes de démence**

- \* Paliers dans le cours de la maladie
- \* Présence de dépression, hallucinations, idées délirantes, amaigrissement, incontinence, bouffées d'angoisse ou d'agitation, troubles sexuels, insomnies
- \* Anomalies neurologiques d'apparition tardive : hypertonie, myoclonies, troubles de la statique, crises d'épilepsie
- \* Tomодensitométrie considéré comme "normale pour l'âge"

### **Atypies cliniques rendant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer probable incertain**

- \* Début brutal
- \* Signes neurologiques survenant dans le cours de la maladie : hémiparésie, déficit sensitif, déficit du champ visuel, incoordination
- \* Crises d'épilepsie ou troubles de la statique de survenue précoce

## MALADIE D'ALZHEIMER POSSIBLE

- \* Syndrome atypique par : son mode de début, son évolution, sa présentation clinique mais en l'absence d'autre cause de démence
- \* En cas de pathologie associée, cérébrale ou générale, qui pourrait entraîner une démence mais, dans le cas particulier, n'est pas considérée comme causale
- \* Déficit cognitif sévère, isolé, graduellement progressif (dans un cadre de recherche)

# Evolution cognitive :

## MMSE (Mini Mental State Examination) Version GRECO (score totale : 0 à 30; pathologique si < 24))

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre au mieux que vous pouvez

\* Quelle est la date complète aujourd'hui ?

\* Si la réponse est incorrecte, ou incomplète, poser les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant : **0 ou 1**

1. En quelle année sommes-nous ? □

2. En quelle saison ? □

3. En quel mois ? □

4. Quel jour du mois ? □

5. Quel jour de la semaine ? □

\* Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons : **0 ou 1**

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? □

7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? □

8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? □

9. Dans quelle province est situé ce département ? □

10. À quel étage sommes-nous ici ? □

### APPRENTISSAGE 0 ou 1

\* Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure :

11. cigare citron fauteuil □

12. fleur ou clé ou tulipe □

13. porte ballon canard □

\* Répétez les 3 mots.

### ATTENTION ET CALCUL 0 ou 1

\* Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 □

15. 86 □

16. 79 □

17. 72 □

18. 65 □

\* Pour tous les sujets, demander : "voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers" : EDNOM.

Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global).

### RAPPEL 0 ou 1

19. cigare citron fauteuil □

20. fleur ou clé ou tulipe □

21. porte ballon canard □

### LANGAGE 0 ou 1

22. Montrez un crayon, "quel est le nom de cet objet ?" □

23. Montrez votre montre, "quel est le nom de cet objet ?" □

24. Ecoutez bien et répétez après moi : "pas de mais, de si, ni de et" □

\* Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : **0 ou 1**

25. "Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite" □

26. "Pliez-la en deux" □

27. "Et jetez la par terre" □

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : "Fermez les yeux" et dire au sujet : "faites ce qui est écrit" □

29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant : "Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière".

Cette phrase doit être écrite spontanément.

Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens □

### PRAXIE CONSTRUCTIVE 0 ou 1

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

"voulez-vous recopier ce dessin" ? □

# Remarques importantes

- Le MMSE n'est pas un test diagnostique
- Une *affection intercurrente* peut décompenser une maladie d'Alzheimer, comme une infection, un cancer, un globe vésical...
- Se méfier des neuroleptiques, typiques et atypiques, associés à un *excès de mortalité* s'ils sont administrés chez des patients déments.

# Bilan

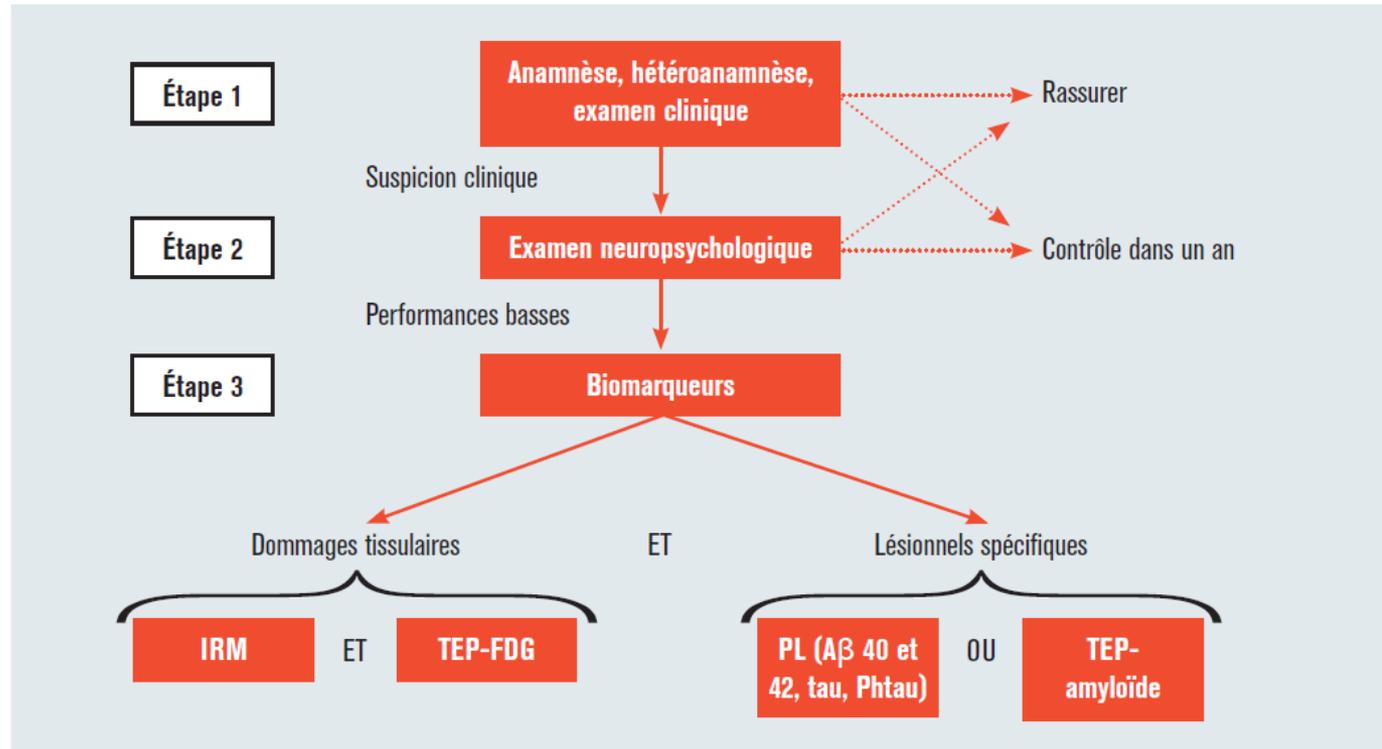
- Tests biologiques : EHC, ionogramme, calcémie, protéines, glycémie, TSH (+ éventuellement vit. B12, folates, sérologie, VIH et syphilis)
- Image cérébrale : RMN (atrophie hippocampique)

# Exclure une cause curable de troubles neurocognitifs

- Troubles métaboliques : hypoglycémie, hypercalcémie, hypothyroïdie...
- Consommation de toxiques : alcool, drogues, médicaments, notamment psychotropes ou confusiogènes...
- Syndrome d'apnées du sommeil et autres troubles du sommeil
- Infections : maladie de Lyme, syphilis, VIH...
- Carence vitaminique : B9 et B12
- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeurs cérébrales bénignes de type méningiome
- Épilepsie
- Troubles anxiodépressifs
- Bipolarité, autres troubles psychiatriques...

# Bilan en résumé

**Figure 2.** Algorithme décisionnel pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer utilisant des biomarqueurs.  
FDG : fluoro-désoxyglucose ;  
IRM : imagerie par résonance magnétique cérébrale ;  
PL : ponction lombaire ;  
TEP : tomographie par émission de positons.



# Les autres démences dégénératives

## ► **Démences dégénératives corticales sans trouble moteur**

- Maladie d'Alzheimer
- Démence lobaire fronto-temporale (démence fronto-temporale ; aphasie progressive ; démence sémantique)
- Atrophie lobaire

## ► **Démences dégénératives sous-corticales avec troubles moteurs**

- Maladie de Parkinson avec démence
- Paralysie supranucléaire progressive (ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski)
- Maladie de Huntington

## ► **Démences dégénératives cortico-sous-corticales avec troubles moteurs**

- Démence à corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Atrophie multisystématisée

# Démence fronto-temporale

- Troubles de la personnalité et manifestations psychiatriques comportementales, même psychotiques, chez les individus d'âge moyen (10 à 20 % des démences)
- Ensemble de maladies dont la maladie de Pick (inclusions avec corps de Pick, constituées d'une forme anormale d'une protéine appelée protéine tau).

# Démence à corps de Lewy :

associe syndrome démentiel fluctuant, syndrome extrapyramidal et hallucinations visuelles

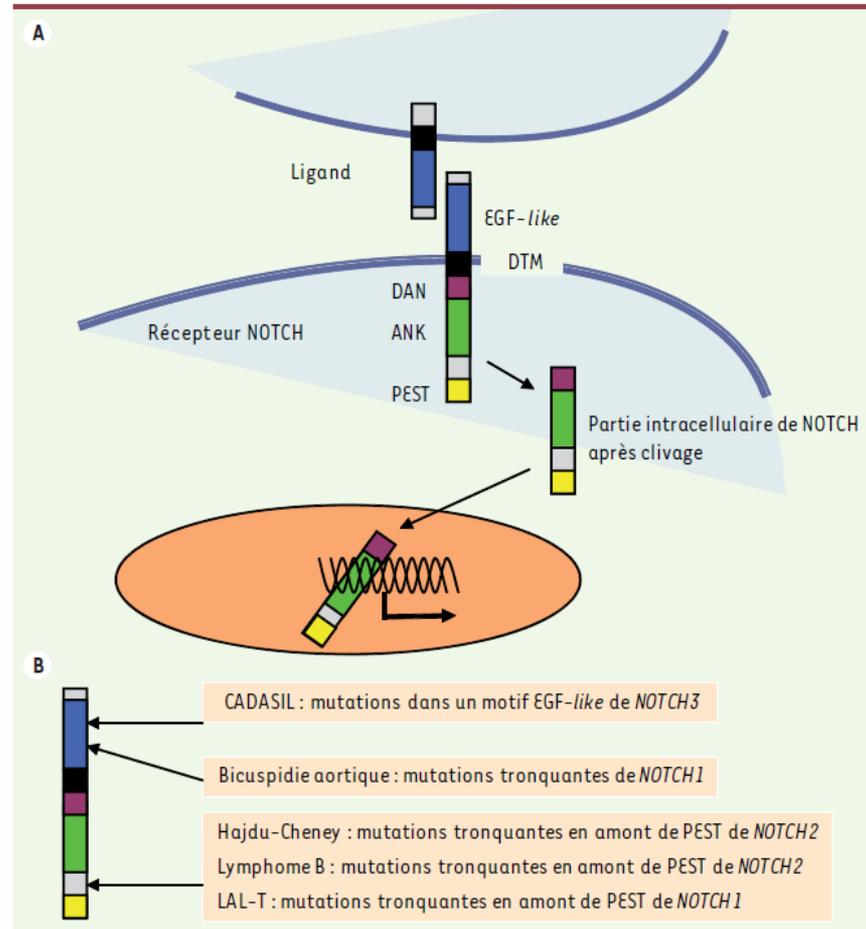
| CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA DÉMENCE À CORPS DE LEWY  |
|---|
| <b>Critère indispensable :</b> troubles neurocognitifs majeurs (notamment troubles attentionnels, dysexécutifs, visuo-spatiaux)   |
| <b>Critères cliniques centraux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Fluctuations cognitives</li><li>• Hallucinations visuelles récurrentes</li><li>• Troubles du comportement en sommeil paradoxal</li><li>• Syndrome parkinsonien</li></ul>   |
| <b>Critères cliniques suggestifs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sensibilité sévère aux neuroleptiques</li><li>• Instabilité posturale, chutes répétées</li><li>• Dysautonomie : hypotension orthostatique, syncopes, constipation...</li><li>• Hypersomnie, hyposmie, autres hallucinations, délires, apathie, anxiété et dépression</li></ul> |
| <b>Biomarqueurs centraux</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hypofixation striatale au DAT-scan ou TEP à la fluoro-dopa</li><li>• Hypofixation à la scintigraphie myocardique à la MIBG</li><li>• Troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM)</li></ul>   |
| <b>Biomarqueurs suggestifs</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Préservation du volume hippocampique</li><li>• Hypofixation occipitale en TEMP/TEP</li><li>• Prédominance des ondes lentes postérieures en EEG</li></ul>   |
| <b>Diagnostic probable :</b> association aux troubles neurocognitifs majeurs de 2 critères cliniques centraux ou de 1 critère clinique central et 1 biomarqueur central.  |
| <b>Diagnostic possible :</b> association aux troubles neurocognitifs majeurs d'1 critère clinique central ou d'au moins 1 biomarqueur central en l'absence d'autre critère clinique central.  |

**Tableau 1.** D'après la réf. 1. EEG : électroencéphalogramme ; MIBG : 123-I-métaiodobenzyl-guanidine ; REM : *rapid eye movement* ; TEMP : tomographie par émission monophotonique ; TEP : tomographie par émission de positons.

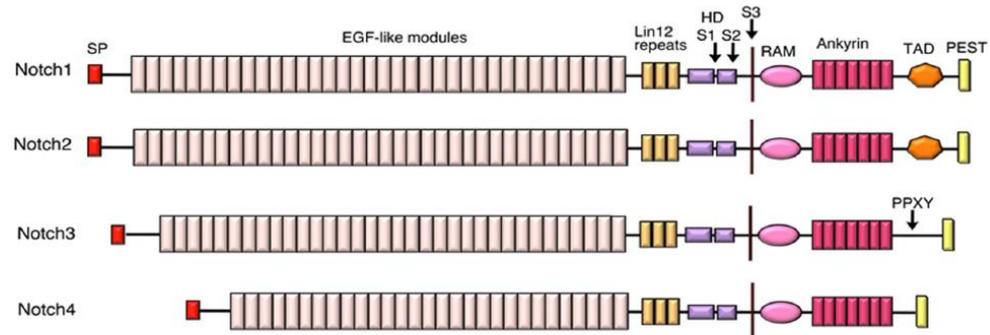
# Les démences vasculaires

- ▶ AVC multiples (*multi infarct dementia* ; lacunes ; hématomes)
- ▶ AVC unique dans une zone fonctionnelle stratégique
- ▶ Leucoencéphalopathies artériolaires (maladie de Binswanger ; CADASIL ; angiopathie amyloïde)
- ▶ Hypoperfusion chronique (exceptionnelle)
- ▶ Démence mixte (maladie d'Alzheimer + AVC)

# CADASIL : artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie

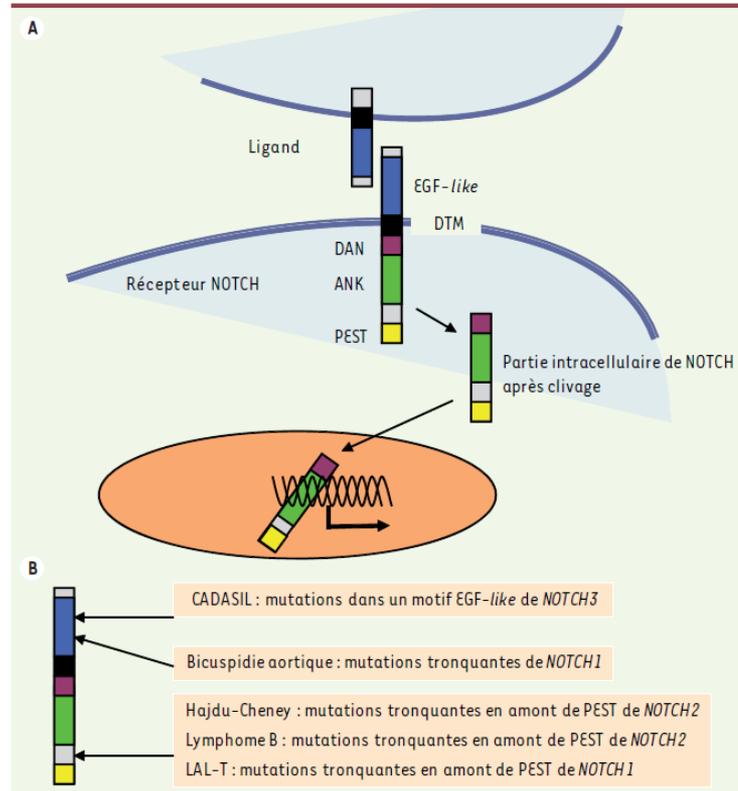


# Notch3



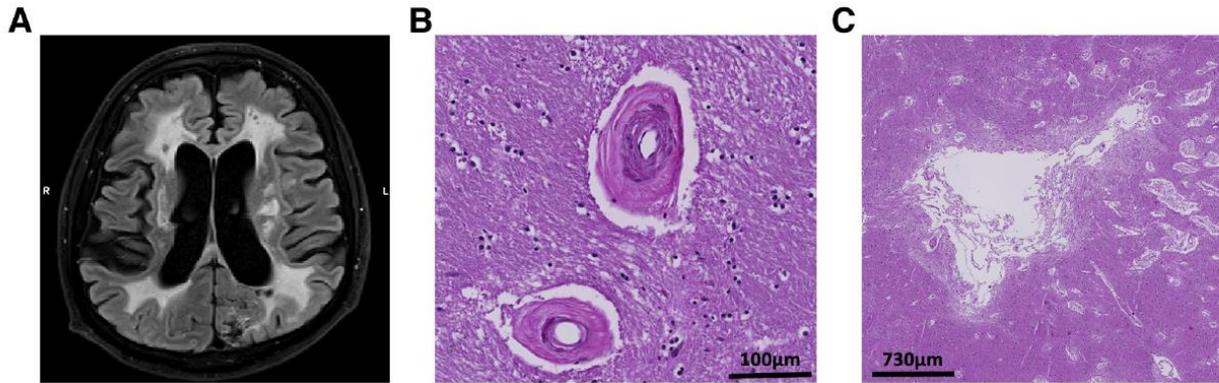
**Figure 1.** Domain structure of human Notch proteins. Schematic view comparing the domain structure of human Notch proteins. SP (signal peptide), EGF (epidermal growth factor), HD (heterodimer region), TAD (transcription factor activation domain), PEST (domain rich in proline, glutamate, serine and threonine). Locations of S1, S2 and S3 cleavage sites are indicated. PPXY motif in Notch3 acts as a WW domain recognition site for the endocytic regulator WWP2.

# Notch3



**Figure 1. A. Mécanisme d'action des récepteurs NOTCH.** La fixation du ligand au récepteur NOTCH entraîne son clivage en amont du domaine transmembranaire. La partie intracellulaire clivée migre dans le noyau de la cellule où elle régule l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes. EGF-like : *epidermal growth factor like*; DTM: domaine transmembranaire; DAN: domaine d'adressage nucléaire; ANK: motif ankyrine; PEST: domaine PEST. **B.** Localisation des mutations des récepteurs NOTCH en pathologie humaine.

# CADASIL: mécanisme



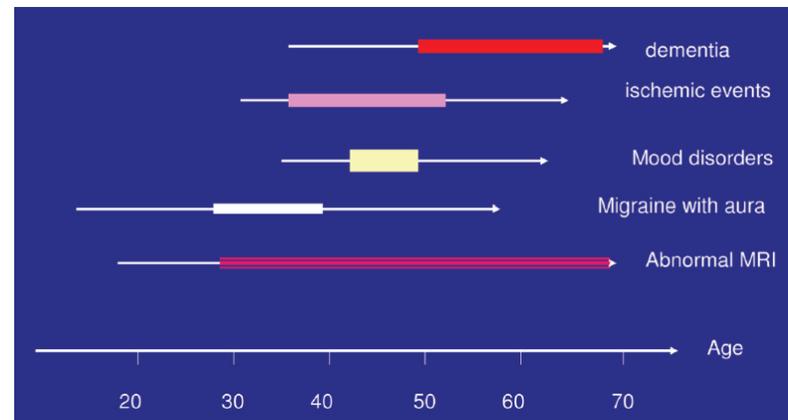
**Figure 2** Illustration of neuropathologic features in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **A:** Sagittal 3-T magnetic resonance imaging (MRI) fluid-attenuated inversion recovery image in a 52-year-old patient with CADASIL, showing widespread white matter hyperintensity, lacunes, and atrophy. **B:** Representative hematoxylin and eosin (H&E) staining of the basal ganglia of a deceased patient with CADASIL, showing vessel wall thickening and dilated perivascular spaces. **C:** H&E staining of the basal ganglia of a deceased patient with CADASIL, showing ischemic lesions and white matter rarefaction. MRI image kindly provided by Dr. Yakeel Quiroz (Massachusetts General Hospital, Boston, MA), and postmortem histopathologic images kindly provided by Dr. Diego Sepulveda-Falla (Institut für Neuropathologie Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany). Scale bars: 100  $\mu\text{m}$  (B); 730  $\mu\text{m}$  (C).

Le récepteur mutant NOTCH3 s'accumule dans la paroi vasculaire et s'agrège avec d'autres protéines matricielles dont les fonctions sont ensuite altérées. Ces modifications entraînent des changements importants dans la microvascularisation avec une altération du couplage neurovasculaire, une diminution de la réponse hémodynamique aux variations de la pression artérielle et une hypoperfusion dans les zones cérébrales les plus profondes.

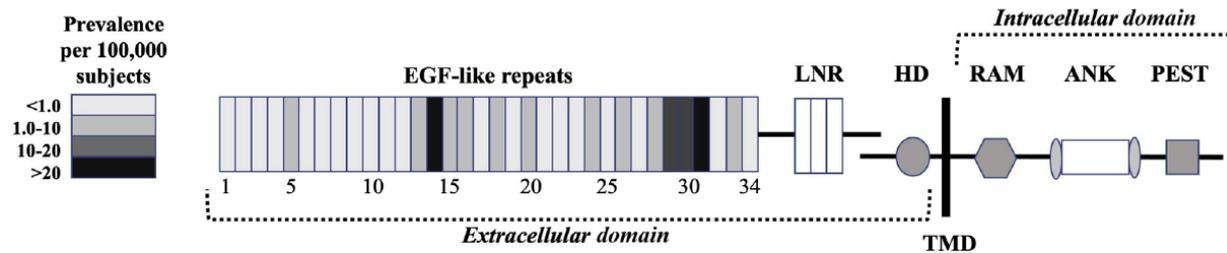
- maladie héréditaire (autosomique dominant) et généralisée des petites artères.
- causée par des mutations du gène Notch 3 sur le chromosome 19q12
- tableau clinique avec migraine, troubles de l'humeur, accidents vasculaires cérébraux ischémiques et démence.
- commence chez le jeune adulte et conduit en moyenne à la mort endéans les 10 à 20 ans.
- Rarement, le premier AVC apparaît avant l'âge de 30 ans.

cinq critères à remplir

- début des symptômes à un âge jeune (< 50 ans)
  - présence d'au moins deux des quatre principales caractéristiques neurologiques: migraine, épisodes de type AVC, troubles majeurs de l'humeur et démence sous-corticale
  - absence de tout facteur de risque vasculaire étiologique à l'AVC
  - preuve d'une transmission héréditaire autosomique dominante
  - présence de signes anormaux de la substance blanche sans infarctus cortical à l'IRM.
- + analyses génétiques (mutation sur le gène Notch 3).



# Gène Notch3 : les variants



**Figure 1** Schematic illustration of the Notch3 receptor. Each epidermal growth factor (EGF)-like repeat (EGFR) is color coded on the basis of pooled prevalence estimates of cysteine-altering *NOTCH3* mutations affecting this EGFR derived from recently published studies (Rutten et al,<sup>10</sup>; Rutten et al,<sup>11</sup>; and Hack et al,<sup>12</sup>) examining three large exome databases (UK Biobank, Exome Aggregation Consortium; ExAC, and Geisinger DiscovEHR). ANK, ankyrin repeats; HD, heterodimerization domain; LNR, Lin-12/Notch Repeat; PEST, proline (P), glutamine (E), serine (S), and threonine (T) rich region; RAM, recombination signal binding protein for immunoglobulin Kappa J region (RBPJ) association molecule; TMD, transmembrane domain.

# Prévalence anomalies génétiques

- Études initiales: entre 1 et 5 pour 100.000 personnes
- Recherches génétiques récentes dans la population générale : 2 à 4 pour 1.000
- La localisation de ces mutations à l'intérieur ou à l'extérieur des domaines EGFr 1 à 6 le long de la protéine NOTCH3 joue un rôle clé dans la gravité de la maladie et l'apparition des symptômes et pourrait expliquer l'écart entre les études cliniques et épidémiologiques.
- Les formes très bénignes et tardives de la maladie, le plus souvent associées à des variants dans les domaines EGFr 7-34, sont donc assez fréquentes et un grand nombre de ces cas restent non diagnostiqués. Des études récentes ont également montré que ces variants peuvent rester non pénétrants jusqu'à au moins 70 ans, même sur des IRM ne montrant que des changements de signal discrets.
- Des facteurs de risque vasculaires peuvent également moduler l'expression clinique de la maladie, ainsi que, très probablement des facteurs génétiques indéterminés qui peuvent expliquer la grande variabilité phénotypique intrafamiliale

# Troubles de l'humeur

- Signalé le plus souvent entre 30 et 60 ans
- Extrêmement variable en intensité
- Anxiété, crises de panique, dépression, mélancolie, état stuporeux, catatonie, euphorie, exaltation, épisodes hypomaniaques ou maniaques
- Certains patients présentent des épisodes dépressifs alternant avec des états maniaques et présentent des signes cliniques évocateurs de troubles dysthymiques ou bipolaires

# Altérations cognitives

- Lenteur cognitive
- Déficit de l'attention
- Troubles de la concentration
- Flexibilité mentale réduite
- Altérations de la mémoire affectant la récupération au début
- Déficit de mémoire globale affectant l'encodage à un stade avancé
- Démence modérée à sévère

# Troubles du comportement

- Irritabilité
- Diminution de l'intérêt pour l'environnement immédiat
- Réduction des activités générales
- Apathie, prostration
- Agitation
- Épisodes de confusion
- Explosions de colère
- Actes de violence

# Syndrome de MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique, pseudo-épisodes vasculaires cérébraux)

- Transmission héréditaire par la mère
- Pathologie mitochondriale

| Affection    | Caractéristiques  | Principaux symptômes et signes cliniques  | Apparition | Prévalence |
|--------------|---|---|------------|------------|
| <b>MELAS</b> | <i>Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes</i><br>Désordre multisystémique (cerveau, muscles et système endocrinien) le plus courant<br>> 12 mutations associées à ce syndrome, la plus courante étant la mutation ponctuelle A3243G affectant le gène codant l'ARNt leucine | Hémi-parésies à rechutes dues à des accidents vasculaires cérébraux pseudo-ischémiques, cardiomyopathie, surdité, diabète, etc. | Enfance    | Inconnue   |

- Diagnostic:
  - biopsie musculaire : myopathie mitochondriale avec fibres rouges déchiquetées ("ragged-red fibers") et déficit mosaïque en activité cytochrome oxydase (mutations de l'ADN mitochondrial).
  - Mutation du gène de l'ARN de transfert de la leucine (ARNt Leu)

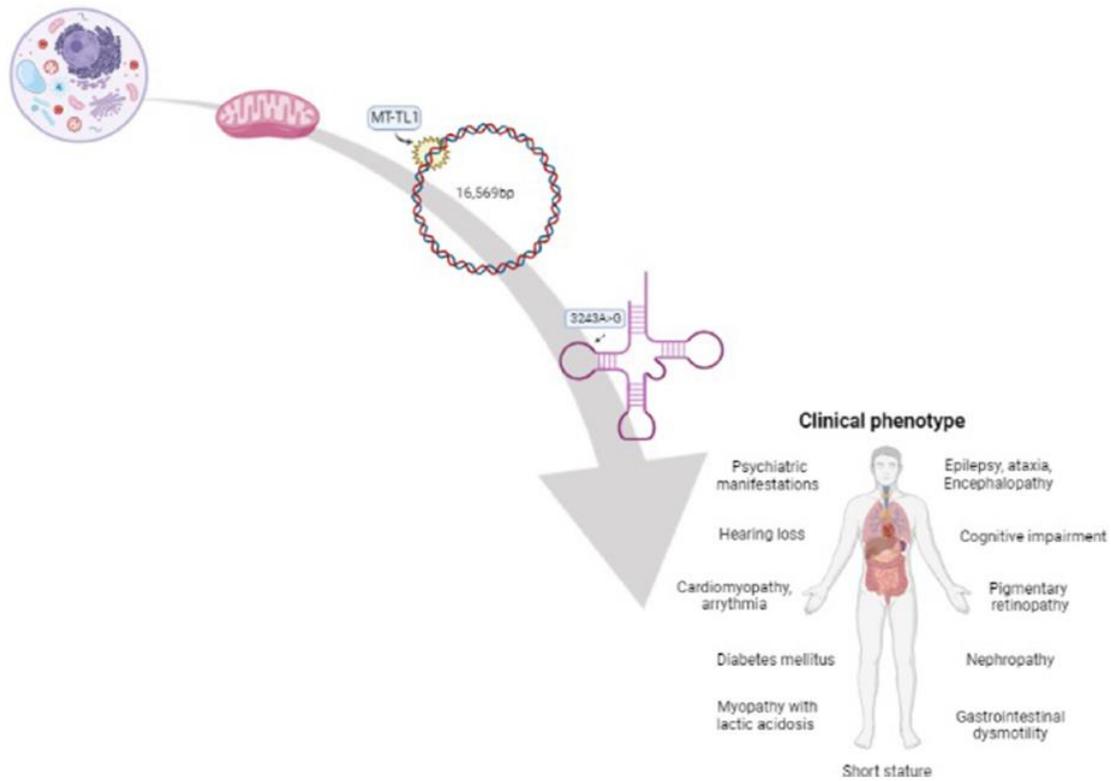


Fig. 1. Pathogenic mechanism of MELAS.

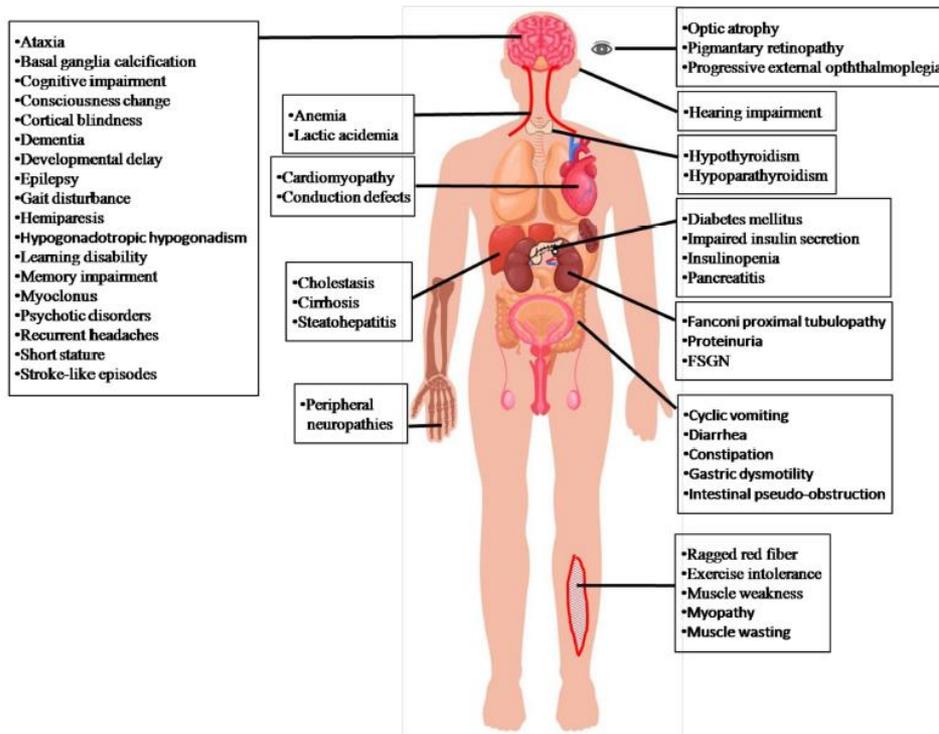


Figure 2. MELAS syndrome manifestations. The clinical features of MD are not specific and are variable between patients, including neurological and non-neurological presentations. MELAS, a common MD, is a progressive syndrome where patients can recover from one phenotype and develop others later. Subjects with mtDNA mutations can be asymptomatic or have multi-organ involvement.

# Troubles neurologiques et oculaires

- Épisodes de type AVC
- Maux de tête, état mental altéré, convulsions, aphasie partiellement réversible, perte de vision corticale, faiblesse motrice.
- Anxiété, trouble bipolaire, dépression, psychose et trouble de la personnalité
- Myopathie avec intolérance à l'exercice et faiblesse musculaire proximale
- Ophthalmoplégie, atrophie optique et rétinopathie pigmentaire

# Les démences infectieuses

## ► **Démences infectieuses**

- Paralysie générale syphilitique
- Maladie de Whipple
- Démence liée au virus de l'immunodéficience humaine
- Séquelle d'encéphalite virale (herpétique)
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Leucoencéphalopathie sclérosante subaiguë progressive de Von Bogaert

## ► **Maladie à prions**

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob ; Kuru ; insomnie fatale familiale ; maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

# Les démences toxiques et alcooliques

- ▶ Intoxications au monoxyde de carbone et anoxies
- ▶ Démences post-radiques et post-chimiothérapeutiques
- ▶ Démence alcoolique
- ▶ Maladie de Marchiafava-Bignami

# Alcoolisme chronique

- liées à la toxicité propre de l'alcool et aux déficits vitaminiques et nutritionnels associés
- diagnostic de **démence imputée à l'alcool** : prise abusive d'alcool depuis au moins 5 ans et régression partielle des troubles cognitifs au moins 2 mois après un sevrage
- **syndrome de Korsakoff** : **syndrome amnésique antérograde** pur, associé à des fabulations et fausses reconnaissances, sans troubles du jugement ni du raisonnement. Classiquement suite à une encéphalopathie de Gayet-Wernicke liée chez l'alcoolique chronique à un déficit en vitamine B1

# TROUBLE DE L'USAGE DE L'ALCOOL

## COMPARAISON DES CRITÈRES DU DSM-IV-TR ET DU DSM-5

|  | DSM-IV-TR |                                      | DSM-5 |  |
|--|-----------|--------------------------------------|-------|--|
| ① Utilisation en situations dangereuses                              | X         | <b>ABUS</b><br>≥ 1 sur 12 mois       | X     | <b>TROUBLE DE L'USAGE</b><br>≥ 2 sur 12 mois |
| ② Problèmes interpersonnels, sociaux, liés au produit                | X         |                                      | X     |  |
| ③ Incapacité à remplir les obligations majeures                      | X         |                                      | X     |  |
| ④ Problèmes judiciaires, légaux                                      | X         |                                      |       |  |
| ① Tolérance (ou accoutumance)*                                       | X         | <b>DÉPENDANCE</b><br>≥ 3 sur 12 mois | X     |  |
| ② Syndrome de sevrage*   | X         |                                      | X     |  |
| ③ Quantité ou durée d'utilisation plus grande que prévu              | X         |                                      | X     |  |
| ④ Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler | X         |                                      | X     |  |
| ⑤ Temps consacré au produit ou à récupérer de ses effets             | X         |                                      | X     |  |
| ⑥ Réduction ou abandon des autres activités                          | X         |                                      | X     |  |
| ⑦ Utilisation malgré les conséquences psychiques, physiques          | X         |                                      | X     |  |
| ⑧ Craving  |           |                                      | X     |  |

**Tableau.** **Abus** = au moins 1 critère sur une période de 12 mois et aucun diagnostic de dépendance (moins de trois critères).

**Dépendance** = au moins 3 critères sur une période de 12 mois, indépendamment du nombre de critères d'abus. \* Critères de dépendance physique.

**Trouble de l'usage** = au moins 2 critères (forme légère), 4 critères (forme modérée), ou 6 critères (forme sévère) sur une période de 12 mois.

DSM-IV-TR : *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 4<sup>e</sup> édition, texte révisé ; DSM-5 = *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5<sup>e</sup> édition.

L. Pernel déclare avoir participé à des interventions ponctuelles avec les laboratoires Indivior, Bouchara-Recordati, Lundbeck et Gilead, et avoir participé à l'étude ALPADIR du laboratoire Ethypharm.

G. Brousse déclare avoir fourni des conseils d'expert aux laboratoires Indivior, Bouchara-Recordati, Camurus, Lundbeck.

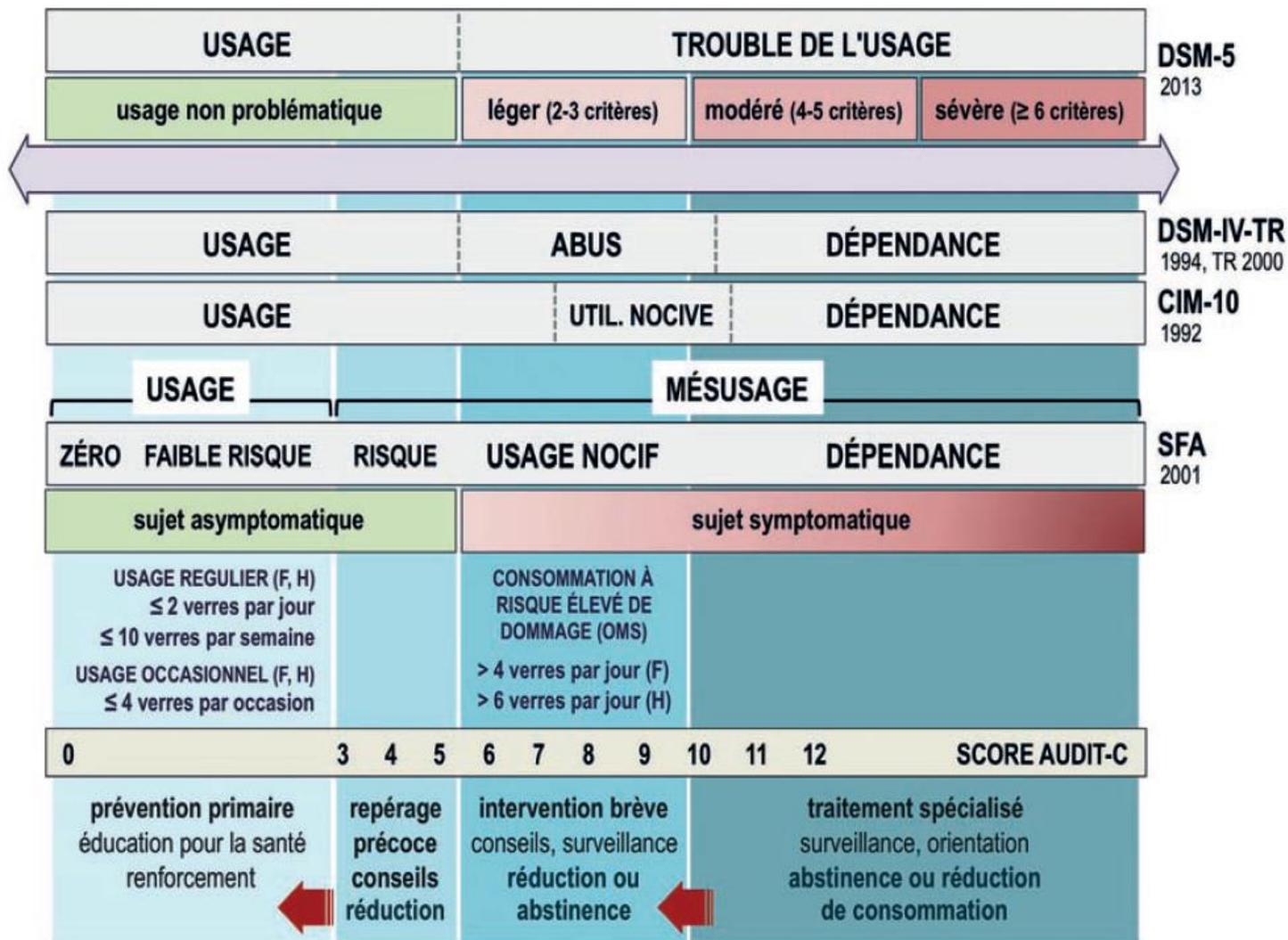


Figure 1. Comparaison des différentes classifications et stratégies thérapeutiques en fonction de la sévérité des troubles.

# 1 verre standard = 10 g d'alcool

- 7 cl d'apéritif à 18°
- 2,5 cl de digestif à 45°
- 10 cl de champagne à 12°
- 25 cl de cidre "sec" à 5°
- 2,5 cl de whisky à 45°
- 25 cl de bière à 5°
- 2,5 cl de pastis à 45°
- 10 cl de vin rouge ou blanc à 12°

25 cl de bière forte correspond à 2 verres standard et une bouteille de vin à 8 verres standard

# Les démences dysmétaboliques

- ▶ Maladie de Wilson
- ▶ Carence en vitamines B12/folates
- ▶ Leucodystrophie métachromatique (sulfatidose)
- ▶ Adrénoleucodystrophies
- ▶ Céroïdo-lipofuchsinose
- ▶ Autres neuropilipidoses

## Les démences secondaires à une pathologie inflammatoire du système nerveux

- Sclérose en plaque
- Maladie de Behçet
- Maladies systémiques inflammatoires, souvent via vascularites (PAN, Wegener, etc.)
- Encéphalites auto-immunes et paranéoplasiques

# Les démences paranéoplasiques et encéphalites autoimmunes

- Installation généralement subaiguë, en moins de trois mois, parfois plus progressivement
- Atteinte du système limbique, avec troubles de la mémoire (amnésie antérograde) et des émotions (troubles comportementaux : irritabilité, impulsivité, désinhibition, ou apathie, ralentissement psychomoteur) voire épilepsie focale temporale interne (rupture de contact, automatismes moteurs, aura épigastrique ascendante, troubles de mémoire paroxystiques, troubles du langage)
- Parfois signes extralimbiques : mouvements anormaux (chorée, dyskinésies), syndrome cérébelleux, signes neurovégétatifs
- IRM : hypersignal T2 temporal interne unilatéral ou bilatéral ne prenant pas le contraste (peut manquer)
- EEG : focalisation aux régions temporales (ralentissement, activité paroxystique)
- LCR : inflammation (pléiocytose, bandes oligoclonales) ou normal, présence d'auto-AC (à rechercher également dans le sang)

# Encéphalites auto-immunes associées à des anticorps ciblant des protéines de la surface membranaire

- à anticorps anti-NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor) : tableau «psychiatrique» stéréotypé chez femme jeune avec bouffée délirante aiguë (état délirant non systématisé, aux thématiques multiples et polymorphes, souvent mystiques, mégalomaniques et de persécution), agitation, troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité, symptômes maniaques ou dépressifs), épilepsie, dysautonomie (anomalies rythmiques et tensionnelles, hyperthermie, hypoventilation centrale), trouble de vigilance. Associé à un tératome ovarien dans 40 % des cas. Mortalité de 5 à 10 %, récupération dans 80 % des cas à 2 ans.
- à AC anti-LGI1 (glioma-inactivated 1) : touche homme d'environ 60 ans avec troubles cognitifs, crises dystoniques brachio-faciales, épilepsie, SIADH. Séquelles fréquentes.
- à AC anti-CASPR2 (contactin-associated protein-like 2) : triade limbique (épilepsie temporale, amnésie antérograde, troubles psychiatriques), ataxie cérébelleuse, douleurs neurogènes, insomnie, altération de l'état général. Bon pronostic sous traitement.

- à AC anti-GAD65 : épilepsie temporale pharmacorésistante, troubles cognitifs sévères. Association possible à une ataxie cérébelleuse et/ou syndrome de la personne raide et à un cancer. Mauvais pronostic.
- à AC anti-IgLON5 : troubles du sommeil, atteinte bulbaire et cérébelleuse, démence progressive. Installation est très progressive, sur un mode pseudodégénératif. Pronostic sombre.
- à AC anti-GABABR ( $\gamma$ -aminobutyric acid; GABAAR type B receptor): triade limbique, épilepsie pharmacorésistante. Peut être associée à un CBPC.
- à AC anti-GABAAR ( $\gamma$ -aminobutyric acid; GABAAR type A receptor) : triade limbique, hypersignaux T2 multifocaux. Peut être associée à un thymome
- à AC anti-AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) : triade limbique. Formes fulminantes possibles. Souvent associé à CBPC.

# Encéphalites auto-immunes associées à des anticorps ciblant des protéines intracellulaires

Souvent associées à un cancer (prédominance de CBPC) avec la triade limbique (épilepsie temporale, amnésie antérograde, troubles psychiatriques) et pouvant être favorisées par les immunothérapies par inhibiteurs des points de contact immunitaire.

- à AC anti-Hu : éventuellement neuropathie sensitive, pseudo-obstruction intestinale, encéphalomyélite
- à AC anti-Ma2 : éventuellement narcolepsie-cataplexie, syndrome parkinsonien, troubles oculomoteurs, diencéphalite, rhombencéphalite
- à AC anti-Ri : éventuellement syndrome cérébelleux, rhombencéphalite, syndrome opsoclonus-myoclonus
- à AC anti- CV2/CRMP5 (collapsin response mediator protein 5) : éventuellement neuropathie sensitive, encéphalomyélite
- à AC anti-amphiphysine : éventuellement neuropathie sensitive, encéphalomyélite, syndrome de la personne raide

# Formes d'encéphalite sans anticorps détectable appelée encéphalite auto-immune séronégative (devenu assez exceptionnel) : critères diagnostics de Graus :

1. Apparition subaiguë (moins de 3 mois) de troubles de la conscience, de troubles mnésiques ou de troubles neuropsychiatriques
2. Au moins 2 critères parmi :
  - IRM anormale : hypersignal T2 temporal interne uni- ou bilatéral
  - LCR inflammatoire : pléiocytose et/ou bandes oligoclonales surnuméraires et/ou index IgG élevé
  - biopsie cérébrale : infiltrat inflammatoire isolé
3. Absence d'anticorps antineuronaux mis en évidence dans le sang et le LCR
4. Exclusion des syndromes d'encéphalites auto-immunes définies : encéphalite limbique séropositive, encéphalite de Bickerstaff, ADEM (encéphalomyélite aiguë disséminée)
5. Exclusion des diagnostics alternatifs (tumeurs, infections...)

# Traitement

- corticoïdes (bolus intraveineux avec relais oral), généralement associés à des immunoglobulines intraveineuses, avec en seconde ligne association de rituximab et de cyclophosphamide i.v. La durée de traitement varie de six à dix-huit mois.
- formes paranéoplasiques : traitement anticancéreux en plus

# Les démences posttraumatiques

# Les démences neurochirurgicales

- Hydrocéphalie à pression normale
- Tumeurs

# Démences curables : toujours les exclure

- Hydrocéphalie normotensive : troubles de la marche, troubles sphinctériens (incontinence urinaire), un syndrome démentiel, avec syndrome frontal
- Causes infectieuses: syphilis tertiaire, maladie de Whipple, infection à VIH, maladie de Lyme, etc.
- Causes métaboliques : hypoglycémie, hypercalcémie, hypothyroïdie...
- Carence vitaminique : B9 et B12
- Tumeurs intracrâniennes (dont méningiome)
- Causes toxiques (médicaments, alcool)



# Troubles de la mémoire

**TABLEAU** Processus impliqués dans la mémoire épisodique ; bases structurales, évaluation et principales pathologies susceptibles de les affecter

| Processus      | Base anatomique                            | Évaluation                                  | Perturbation dans...  |
|----------------|--|---|---|
| Enregistrement | Cortex sensoriels primaires et associatifs | Rappel immédiat abaissé                     | Trouble attentionnel (dépression, anxiété, iatrogénie, confusion)   |
| Stockage       | Circuit hippocampo-mamillo-thalamique      | Rappel total altéré malgré les indices      | Amnésie de type hippocampique (maladie d'Alzheimer, syndrome de Korsakoff, encéphalite limbique)          |
| Récupération   | Cortex préfrontal                          | Rappel libre altéré corrigé par les indices | Trouble dysexécutif (démence fronto-temporale, démence vasculaire, dépression, vieillissement « normal ») |

# Encéphalites limbiques

- Subaigu
- Troubles de la mémoire
- Déficits cognitifs
- Convulsions
- Troubles psychiatriques (dépression, troubles du comportement)

# Encéphalites auto-immunes

**TABEAU 2 PRINCIPALES ENCÉPHALITES AUTO-IMMUNES**

| Auto-anticorps                  | Dominance sexuelle | Âge moyen | Tumeurs associées   | Manifestations neuropsychiatriques   |
|---------------------------------|--------------------|-----------|---|--|
| Anti-récepteur du NMDA (NMDAR)  | ♀                  | ≈ 20 ans  | Tératome de l'ovaire  | Troubles psychiatriques, mouvements anormaux, crises épileptiques, dysautonomie, coma  |
| Anti-LGI 1                      | ♂                  | ≈ 60 ans  | Thymome   | Encéphalite limbique : troubles mnésiques, hyponatrémie, crises cornicales faciobrachiales d'allure dystonique   |
| Anti-Casp-2                     | ♂                  | ≈ 60 ans  | Thymome   | Encéphalite limbique, neuromyotonie, syndrome de Morvan, ataxie cérébelleuse   |
| Anti-récepteur de l'AMPA (AMPA) | ♀                  | ≈ 50 ans  | Cancer pulmonaire à petites cellules, cancer du sein, thymome | Encéphalite limbique avec troubles psychiatriques au premier plan  |
| Anti-GABA B                     | ♂                  | 50-60 ans | Cancer pulmonaire à petites cellules                          | Encéphalite limbique avec crises d'épilepsie au premier plan, ataxie cérébelleuse, opsonie-myoclonie (syndrome rare de l'enfant, paraneoplasique ou viral) |
| Anti-récepteur de la glycine    | ♂ = ♀              | ≈ 50 ans  | Thymome, lymphome, cancer du poumon, sein, mélanome           | Encéphalomyélite progressive avec rigidité et myoclonus, stiff-man syndrome (syndrome de l'homme raide), rhumencéphalite                                   |

# Sémiologie neurologique

- <https://www.cen-neurologie.fr/videotheque>



# Convulsions

# Trois situations en pratique

1. le malade est référé après la crise : le diagnostic de convulsions reposera sur l'hétéroanamnèse, des signes indirects à l'examen (morsure de la langue, pertes des urines), l'EEG (un EEG négatif n'exclut pas le diagnostic)
2. le malade réalise sa crise épileptique devant le médecin : le diagnostic est évident  
NB : ne pas injecter d'anticomitiaux en cas de simple crise : c'est une erreur
3. le malade fait des crises d'épilepsie à répétition : envisager un état de mal

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS D'UNE CRISE D'ÉPILEPSIE

### Syncope et crises anoxiques

- ⇒ Syncope vasoplégique et cardioplégique
- ⇒ Anoxie prolongée

### Troubles du sommeil

- ⇒ Parasomnies
- ⇒ Troubles du comportement en sommeil paradoxal
- ⇒ Syndrome des mouvements périodiques
- ⇒ Narcolepsie avec cataplexie

### Migraine

- ⇒ Migraine avec aura
- ⇒ Migraine hémiplégique familiale

### Troubles psychogènes

- ⇒ Crise psychogène non épileptique
- ⇒ Attaque de panique

### Pathologies avec mouvements anormaux

- ⇒ Dyskinésies kinésigéniques ou non kinésigéniques paroxystiques
- ⇒ Tics et stéréotypies
- ⇒ Myoclonies spinales

### Accidents ischémiques transitoires

- ⇒ Aphasie transitoire
- ⇒ Déficit sensitif ou moteur transitoire

### Autres

- ⇒ Ictus amnésique
- ⇒ Hypoglycémie

## ARGUMENTS ORIENTANT VERS UNE ORIGINE ÉPILEPTIQUE OU NON ÉPILEPTIQUE DEVANT UN MALAISE AVEC PERTE DE CONNAISSANCE

| Devant une perte de connaissance, arguments en faveur d'une origine |   |  |  |
|---|---|--|--|
| Épileptique   |   | Non épileptique  |  |
|   |   | Syncope  | Crise psychogène non épileptique   |
| <b>ANTÉCÉDENTS</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Familiaux d'épilepsie</li> <li>↳ Crise fébrile</li> <li>↳ Neurologiques : accident vasculaire cérébral, infection du système nerveux central, intervention neurochirurgicale</li> <li>↳ Traumatisme crânien grave : contusion avec hématome sous-dural, fracture, perte de connaissance ou amnésie &gt; 24 h, âge &gt; 65 ans</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Médicaments : antihypertenseurs, antiarythmiques, diurétiques, médicaments allongeant le QT</li> <li>↳ Familiaux de mort subite, hypotension orthostatique, cardiopathie dysrythmique</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Psychiatriques</li> <li>↳ Sévices, viols, choc post-traumatique</li> </ul>  |
| <b>CONTEXTE</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Lien avec le sommeil (réveil, dette de sommeil)</li> <li>↳ Consommation de toxique</li> <li>↳ Sevrage alcoolique/benzodiazépine</li> <li>↳ Situations en lien avec des stimulations lumineuses répétitives</li> <li>↳ Jeux sur écran, détente devant la télévision</li> <li>↳ Médicaments abaissant le seuil épileptogène</li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Circonstances de stimulations vagales (miction, défécation, vomissements, quinte de toux, douleurs violentes, prise de sang, maintien prolongé de l'orthostatisme, changement brutal de position, situation de confinement)</li> <li>↳ Pendant une activité sportive</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Contexte de conflit, de stress</li> </ul>   |
| <b>SÉMILOGIE</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Morsure de la langue latérale</li> <li>↳ Confusion post-épisode prolongée</li> <li>↳ Courbatures post-critiques</li> <li>↳ Posture inhabituelle avec hypertonie durant la crise</li> <li>↳ Sensation de déjà-vu, déjà-vécu au début de la crise</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Sueurs avant l'examen</li> <li>↳ Sensation vertigineuse</li> <li>↳ Hypotonie</li> <li>↳ Morsure de la pointe de la langue</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Mouvements de dénégation, de balancement du bassin</li> <li>↳ Pleurs</li> <li>↳ Bégaitements</li> <li>↳ Yeux clos pendant toute la durée de la crise</li> <li>↳ Résistance à l'ouverture des yeux</li> <li>↳ Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant</li> <li>↳ Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale</li> </ul> |

# Types d'épilepsies

| DIFFÉRENTS TYPES DE CRISES ÉPILEPTIQUES<br>SELON LA CLASSIFICATION DE ILAE* 2010 |   |
|--|---|
| Crises   | Expression clinique   |
| <b>Généralisées</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Tonicoclonique</li><li>↳ Absences<ul style="list-style-type: none"><li>• typiques</li><li>• atypiques</li><li>• myocloniques</li></ul></li><li>↳ Myoclonique</li><li>↳ Clonique</li><li>↳ Tonique</li><li>↳ Atonique</li></ul>  |
| <b>Partielles</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Crises partielles sans altération de la conscience<ul style="list-style-type: none"><li>• avec signes moteurs</li><li>• avec signes somato-sensitifs ou sensoriels</li><li>• avec signes végétatifs</li><li>• avec signes psychiques</li></ul></li><li>↳ Crises partielles avec altération de la conscience<ul style="list-style-type: none"><li>• avec signes moteurs</li><li>• avec signes somato-sensitifs ou sensoriels</li><li>• avec signes végétatifs</li><li>• avec signes psychiques</li></ul></li></ul> |
| <b>Partielles secondairement généralisées</b>                                    | <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Début par une crise partielle avec crise tonicoclonique secondaire</li></ul>  |
| <b>De type inconnu</b>   | <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Spasmes infantiles</li></ul>  |

# Crise symptomatique aiguë

(survient dans les 7 jours suivant la survenue d'une lésion cérébrale aiguë, ou dans les 24 heures après la correction d'un trouble métabolique)

| CAUSES DE CRISES SYMPTOMATIQUES AIGÜES  |   |
|---|---|
| Pathologies neurovasculaires  | Causes toxiques et médicamenteuses  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>↳ AVC ischémique ou hémorragique, veineux et artériel</li><li>↳ Encéphalopathie hypertensive/postérieure réversible</li><li>↳ Anorexie cérébrale</li><li>↳ Migraine hémiplégique</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Toxiques<ul style="list-style-type: none"><li>• alcool (sevrage et consommation aiguë)</li><li>• drogues récréatives</li><li>• monoxyde de carbone, métaux lourds, solvants organiques</li></ul></li><li>↳ Médicaments<ul style="list-style-type: none"><li>• benzodiazépines</li><li>• barbituriques (sevrage)</li><li>• antidépresseurs (bupropion, maprotiline, clomipramine)</li><li>• antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones, clozapine)</li><li>• théophylline, bêtabloquants, mépéridine</li><li>• opioïdes, autres analgésiques et antalgiques</li><li>• antibiotiques (bêtalactames, quinolones, isoniazide)</li><li>• antiviraux (aciclovir)</li><li>• antihistaminiques</li><li>• cyclosporine</li><li>• anesthésiques généraux</li><li>• agents alkylants (chlorambucil, busulfan, autres antinéoplasiques)</li></ul></li></ul> |
| Traumatisme crânien   |   |
| Grossesse et éclampsie  |   |
| Causes métaboliques   |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Hypo- et hyperglycémie avec acidocétose</li><li>↳ Hyponatrémie &lt; 115 mg/dL</li><li>↳ Hypocalcémie &lt; 5 mg/dL</li><li>↳ Hypomagnésémie &lt; 0,8 mg/dL</li><li>↳ Hyperurémie &gt; 100 mg/dL</li><li>↳ Hypercréatinémie &gt; 10 mg/dL</li></ul> |   |
| Pathologies inflammatoires  |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Sclérose en plaques, sarcoïdose</li><li>↳ Vasculites et connectivites</li><li>↳ Encéphalites auto-immunes</li></ul>   |   |
| Pathologies infectieuses  |   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>↳ Méningites encéphalite</li><li>↳ Abscess cérébral</li><li>↳ Maladies tropicales (neurocysticercose, malaria)</li><li>↳ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine</li><li>↳ Endocardite</li></ul>                                       |   |

# Étiologies en milieu oncologique

- chez un épileptique connu : éthyliste, sous-dosage en antiépileptiques
- complication vasculaire : embolie cérébrale, hémorragie cérébrale
- traumatisme crânien
- tumeur cérébrale, métastases cérébrales
- méningite carcinomateuse
- complication infectieuse : méningite, encéphalite, abcès
- hypoglycémie
- hyponatrémie sévère ( $< 120$  mEq/l)
- cause toxique : ifosfamide, cisplatine
- anémie microangiopathique

# Encéphalite auto-immune

- Y penser, notamment chez la personne âgée, si épilepsie grave de novo, avec dystonie faciobrachiale et apparition de troubles cognitifs ou du comportement d'évolution rapide
- Rechercher des anticorps anti-LGL1, anti-CASPR2, anti-NMDAr, AMPAr, GABA-A et des anticorps antionconeuronaux dans le sang et le liquide céphalorachidien
- Complication potentielle des inhibiteurs de point de contact immunitaire

# Classification étiologique

| CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE DES ÉPILEPSIES SELON LA NOUVELLE CLASSIFICATION DE L'ILAE DE 2010 |                                   |   |  |
|--|-----------------------------------|---|--|
| Terminologie actuelle (ILAE 2010)  | Ancienne terminologie (ILAE 1989) | Concept   | Exemples   |
| <b>Génétique ou présumée génétique</b>   | <b>Idiopathique</b>               | L'épilepsie est le résultat direct ou la principale manifestation d'une anomalie génétique<br>Il n'y a pas de lésion cérébrale objectivée       | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Syndromes épileptiques d'origine génétique               <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome de Dravet</li> <li>• épilepsie absence de l'enfant</li> <li>• épilepsie myoclonique juvénile</li> <li>• épilepsie frontale nocturne autosomique dominante</li> </ul> </li> <li>↳ Encéphalopathies génétiques ou liées à des anomalies chromosomiques               <ul style="list-style-type: none"> <li>• syndrome de West</li> <li>• chromosome 20 en anneau</li> </ul> </li> <li>↳ Autres</li> </ul> |
| <b>Origine structurelle ou métabolique</b>   | <b>Symptomatique</b>              | Il existe une lésion structurelle (fixée ou évolutive) ou une anomalie du métabolisme clairement identifiée et associée à un risque d'épilepsie | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Infection</li> <li>↳ Traumatisme crânien</li> <li>↳ Accident vasculaire cérébral</li> <li>↳ Cancer</li> <li>↳ Sclérose hippocampique</li> <li>↳ Pathologies cérébrales neurodégénératives</li> <li>↳ Lésions périnatales</li> <li>↳ Hémorragie intraventriculaire</li> <li>↳ Encéphalopathie ischémique</li> <li>↳ Anomalies corticales ou du développement cérébral</li> <li>↳ Syndromes neurocutanés</li> <li>↳ Erreurs innées du métabolisme</li> <li>↳ Autres</li> </ul>  |
| <b>Inconnue ou indéterminée</b>  | <b>Cryptogénique</b>              |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>↳ Épilepsie d'origine indéterminée à l'issue du bilan               <ul style="list-style-type: none"> <li>• épilepsie myoclonique bénigne de l'enfant</li> <li>• épilepsie rolandique bénigne</li> </ul> </li> <li>↳ Épilepsie non investiguée</li> </ul>  |

Malaise suspect

Diagnostiques différentiels

Crise épileptique symptomatique aiguë

Anamnèse

Examen clinique

ECG

Bilan biologique

Imagerie cérébrale

- Glycémie
- Ionogramme, calcémie, magnésémie
- Urée créatinémie
- Bilan hépatique, ammoniémie
- Si doute toxique, OH, BZD, CO

EEG dans les 24 heures

## ÉPILEPSIE

Anamnèse

Examen clinique

EEG prolongé  
Vidéo EEG sommeil

Imagerie cérébrale

Bilan neuro-psychologique

Syndromes épileptiques

Étiologie

- Bilan génétique
- Bilan métabolique,
- Bilan inflammatoire
- Bilan infectieux
- Bilan structurel

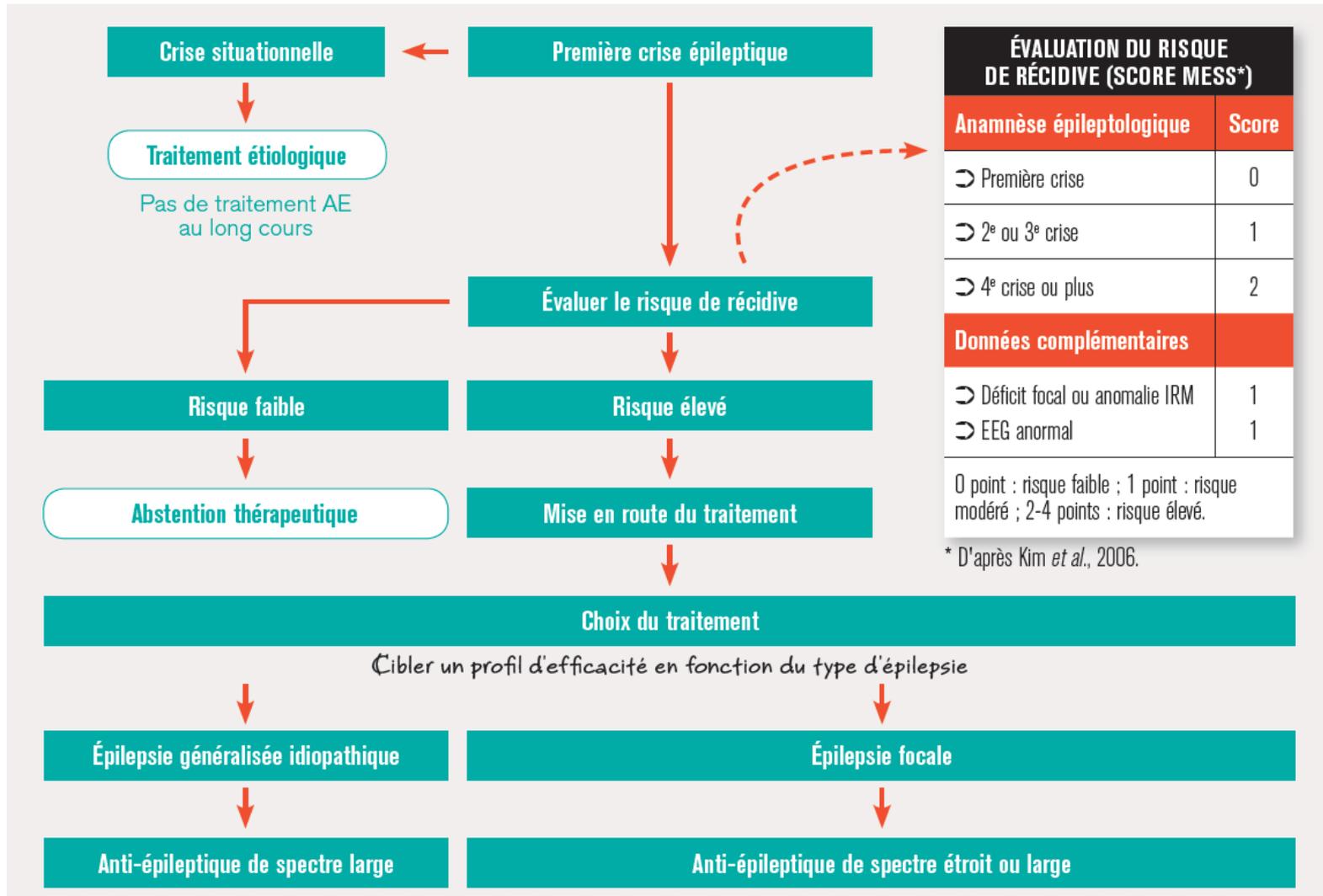
# Attitude pratique : pendant la crise

- faire glucométrie (! hypoglycémie) et traiter si nécessaire par du glucosé hypertonique
- protéger le patient de tout traumatisme : position latérale de sécurité
- assurer la liberté des voies aériennes (! appareil dentaire !)
- éventuellement oxygénothérapie
- ne pas injecter d'antiépileptiques : attendre !

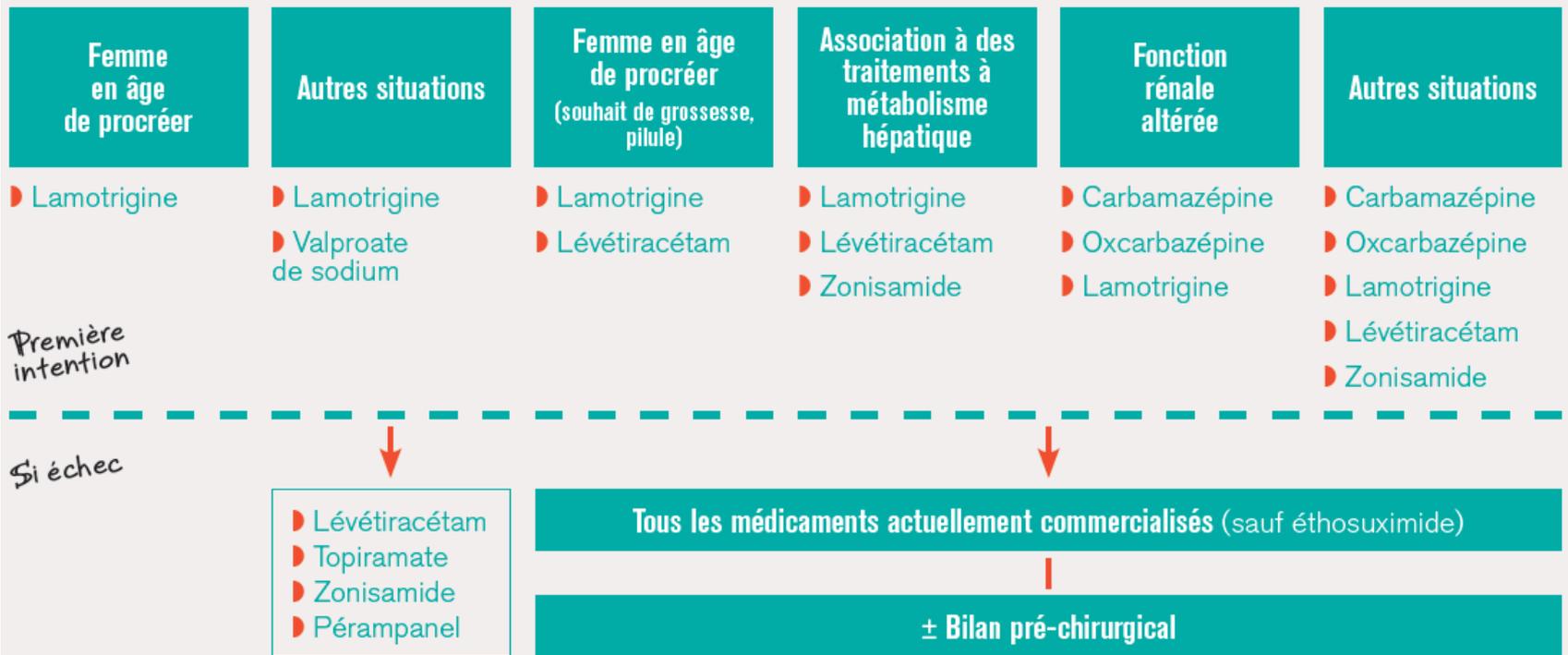
# Attitude pratique : après la crise

- un coma postcritique et/ou un déficit neurologique réversibles ne doivent pas déclencher des attitudes excessives
- perfusion de glucosé 5 %
- dosage ionogramme, EHC, coagulation, glycémie (alcoolémie et antiépileptiques éventuellement)
- envisager RMN cérébrale si suspicion de métastases cérébrales ou en cas de fièvre
- faire EEG
- la gazométrie artérielle montrera en postcritique une acidose métabolique et/ou une hypoventilation alvéolaire qui se corrigeront spontanément avec la reprise de la conscience
- évaluer les éventuelles conséquences traumatiques (luxations, fractures ...)
- traitement anti-épileptique (en cas de crise épileptique partielle : ce traitement sera d'emblée instauré)

# Traitement anti-épileptique



Individualiser pour chaque patient le choix de l'anti-épileptique en fonction de son profil de tolérance



**MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES COMMERCIALISÉS**

| Dénomination commune internationale (nom commercial) | Spectre | AMM en monothérapie                |                  | Voie d'élimination principale | Induction enzymatique | Principaux effets indésirables                    | Posologie cible |
|--|---------|------------------------------------|------------------|-------------------------------|-----------------------|---|-----------------|
|  |         | Épilepsie généralisée idiopathique | Épilepsie focale |                               |                       |   |                 |
| Carbamazépine (Tégrétol)                             | Étroit  | Non                                | Oui              | Hépatique                     | Oui                   | Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre       | 400-1200 mg/j   |
| Eslicarbazépine (Zebinix)                            | Étroit  | Non                                | Non              | Mixte                         | Oui                   | Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre       | 800-1200 mg/j   |
| Éthosuximide (Zarontin)                              | *       | Oui                                | Non              | Hépatique                     | Non                   | Palatabilité, asthénie                            | 500-1500 mg/j   |
| Felbamate (Taloxa)                                   | Étroit  | Non                                | Non              | Hépatique                     | Oui                   | Immuno-allergique                                 | 1800-3600 mg/j  |
| Gabapentine (Neurontin)                              | Étroit  | Non                                | Oui              | Rénale                        | Non                   | Asthénie, prise de poids                          | 900-3600 mg/j   |
| Lacosamide (Vimpat)                                  | Étroit  | Non                                | Non              | Rénale                        | Non                   | Asthénie, troubles de l'équilibre                 | 200-400 mg/j    |
| Lamotrigine (Lamictal)                               | Large   | Oui                                | Oui              | Hépatique                     | Non                   | Rash, insomnie, céphalées                         | 100-500 mg/j    |
| Lévétiracétam (Keppra)                               | Large   | Non                                | Oui              | Rénale                        | Non                   | Psychiatriques, asthénie                          | 1000-3000 g/j   |
| Oxcarbazépine (Trileptal)                            | Étroit  | Non                                | Oui              | Mixte                         | Oui                   | Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre       | 600-2400 mg/j   |
| Pérampanel (Fycompa)                                 | Large   | Non                                | Non              | Hépatique                     | Oui                   | Psychiatriques, asthénie                          | 4-12 mg/j       |
| Phénobarbital (Gardenal)                             | Large   | Oui                                | Oui              | Hépatique                     | Oui                   | Asthénie, cognition                               | 50-200 mg/j     |
| Phénytoïne (Di-Hydan)                                | Étroit  | Non                                | Oui              | Hépatique                     | Oui                   | Rash, hyponatrémie, troubles de l'équilibre       | 200-400 mg/j    |
| Prégabaline (Lyrica)                                 | Étroit  | Non                                | Non              | Rénale                        | Non                   | Asthénie, prise de poids                          | 150-600 mg/j    |
| Rufinamide (Inovelon)                                | Étroit  | Non                                | Non              | Rénale                        | Oui                   | Troubles de l'équilibre, asthénie                 | 400-3200 mg/j   |
| Tiagabine (Gabitril)                                 | Étroit  | Non                                | Non              | Hépatique                     | Non                   | Psychiatrique, asthénie                           | 15-50 mg/j      |
| Topiramate (Epilex)                                  | Large   | Non                                | Oui              | Rénale                        | > 200 mg/j            | Psychiatrie, cognition, lithiase urinaire         | 100-400 mg/j    |
| Valproate de sodium (Dépakine)                       | Large   | Oui                                | Oui              | Hépatique                     | Non                   | Téatrogène, prise de poids, asthénie, tremblement | 500-2500 mg/j   |
| Vigabatrine (Sabril)                                 | Étroit  | Non                                | Non              | Rénale                        | Non                   | Psychiatrique, atteinte rétine                    | 1000-3000 mg/j  |
| Zonisamide (Zonegran)                                | Large   | Non                                | Oui              | Rénale                        | Non                   | Psychiatrie, cognition, lithiase urinaire         | 200-600 mg/j    |

Tableau 1. \* L'éthosuximide est exclusivement utilisé dans le traitement des absences de l'enfant et de l'adolescent. AMM : autorisation de mise sur le marché.

# En pratique

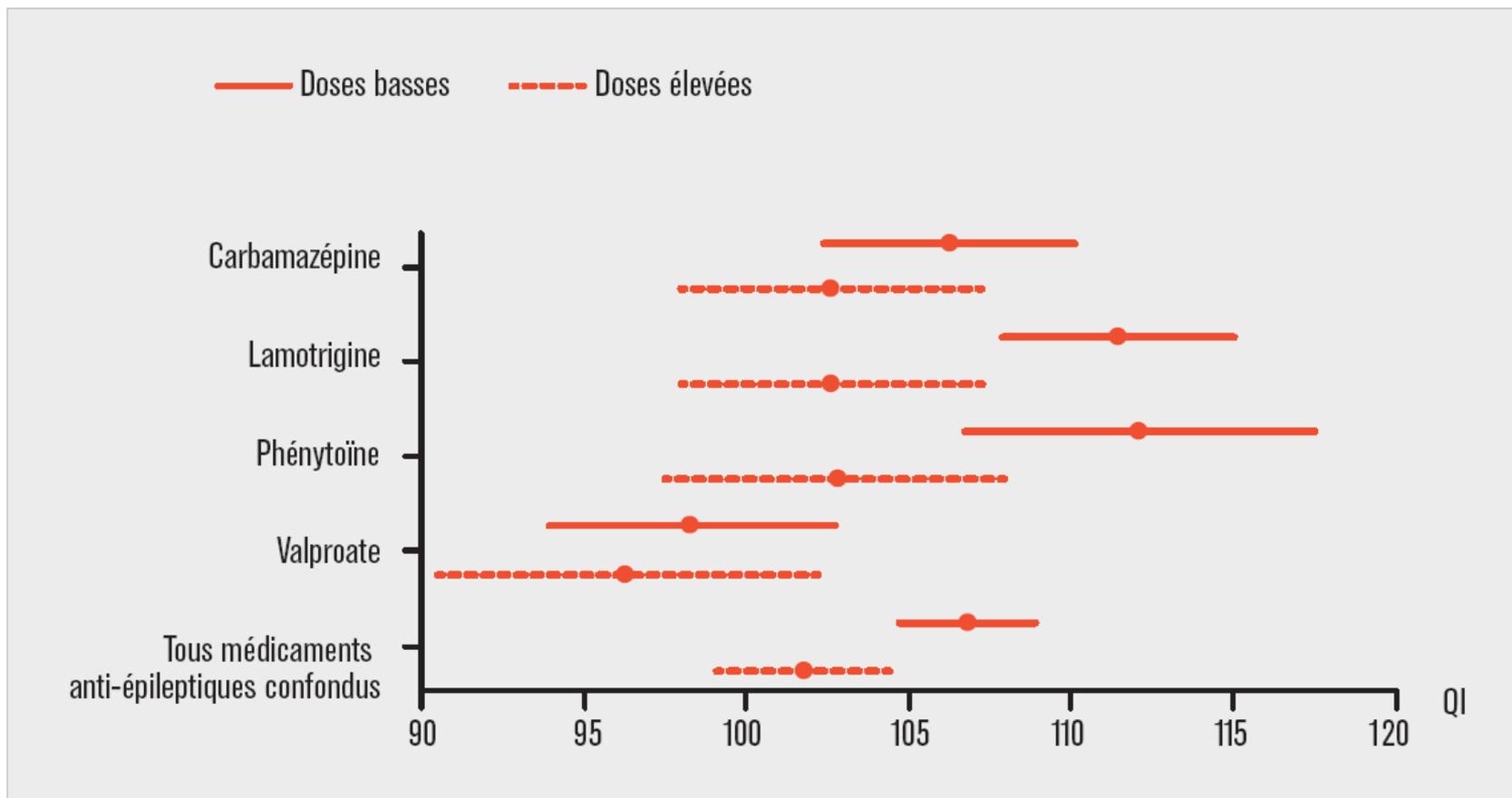
- **valproate** = 1er choix : 10 mg/kg à augmenter par palier de 5 mg/kg tous les 2-3 jours jusqu'à une dose totale de 20-30 mg/kg (1000 - 3000 mg DT) en 1 à 2 prises/j pendant les repas  
**Premier choix en cas d'épilepsie généralisée idiopathique ou devant une épilepsie indéterminée (sauf femme en âge de procréer)**  
*effets secondaires*: somnolence, tremblement postural, rarement encéphalopathie ammoniacale; hépatite; thrombopénie; interférence avec oestroprogestatifs
- **oxcarbazépine** : va en pratique remplacer en raison de sa meilleure tolérance (moindre induction enzymatique) la carbamazépine (100 à 200 mg 1 à 2 x/j à augmenter progressivement jusqu'à 400 mg 2 à 3 x/j) : 900 à 1800 mg /j en commençant par 600 mg/j  
**Premier choix en cas d'épilepsie partielle symptomatique ou cryptogénique**  
*effets secondaires*: diplopie, instabilité, vertiges, sédation; hyponatrémie; agranulocytose; rash
- **lévétiracetam**: **en deuxième ligne dans l'épilepsie myoclonique ou chez la femme en âge de procréer** (250 mg 2x/j et jusqu'à 2 x 1500 mg/j)  
*effets secondaires*: surtout psychiques (dépression, insomnie, agressivité, etc.)
- **phénytoïne** : 3 à 4 x 1 co à 100 mg/j, à ne plus utiliser en chronique que chez les patients ayant une courte survie vu sa toxicité  
*effets secondaires*: arythmies cardiaques (si donné iv); anémie mégaloblastique, aplasie; ostéomalacie; hépatite; hirsutisme; hypertrophie gingivale; troubles mnésiques, nystagmus, instabilité, atrophie cérébelleuse, neuropathie périphérique; pneumopathie interstitielle, rash allergique; pseudolymphomes et lymphomes

# Le problème



**Valproate de sodium.** Les effets tératogènes du médicament ont entraîné le dépôt de plaintes et la création d'une association de victimes... Quels sont ces effets et quand l'imputabilité du médicament a-t-elle été prouvée ? Quand, à qui et comment le prescrire maintenant ? Que répondre aux patients qui s'interrogent ?

## **Valproate de sodium (et ses dérivés) et risque de tératogénicité**



**Figure 1. Quotient intellectuel à l'âge de 6 ans des enfants exposés *in utero* à un médicament anti-épileptique en fonction de médicament.** 224 enfants suivis 6 ans. QI moyen sous valproate : 97 ; sous carbamazépine : 105 ; sous lamotrigine : 108. QI : quotient intellectuel D'après la réf. 6.

| <b>Valproate &lt; 700 mg/j (431 grossesses)</b>      |            |
|--|------------|
| Cardiaque  | 5 (1 %)    |
| Oro-faciale  | 3 (1 %)    |
| Hypospadias  | 3 (1 %)    |
| Spina bifida   | 2 (1 %)    |
| Polydactylie   | 1 (0 %)    |
| Rénale   | 2 (1 %)    |
| Autre  | 8 (2 %)    |
| Pas de malformation                                  | 407 (94 %) |
| <b>Valproate 700mg/j à 1500mg/j (480 grossesses)</b> |            |
| Cardiaque  | 10 (2 %)   |
| Oro-faciale  | 1 (0 %)    |
| Hypospadias  | 9 (2 %)    |
| Spina bifida   | 7 (2 %)    |
| Polydactylie   | 4 (1 %)    |
| Rénale   | 3 (1 %)    |
| Autre  | 12 (3 %)   |
| Multiplés  | 4 (1 %)    |
| Pas de malformation                                  | 430 (90 %) |
| <b>Valproate &gt; 1500 mg/j (99 grossesses)</b>      |            |
| Cardiaque  | 7 (7 %)    |
| Hypospadias  | 5 (5 %)    |
| Spina bifida   | 2 (2 %)    |
| Autre  | 3 (3 %)    |
| Multiplés  | 7 (7 %)    |
| Pas de malformation                                  | 75 (76 %)  |

**Tableau 2.** Types de malformations fœtales sous valproate de sodium en monothérapie, suivant la dose reçue. D'après la réf. 4

# Etat de mal épileptique

# Définition

- **EDME convulsif** : dès la constatation de 3 crises successives sans reprise de conscience ou lorsqu'une activité convulsive continue se prolonge au-delà de 5 à 10 minutes
- **Syndrome de menace** : crises convulsives en série avec *reprise de conscience intercritique*
- **EDME non convulsif** : diagnostic difficile, souvent confusion persistante, s'aider de l'EEG (fondamental)
  - ! Coma subtile
- **EDME larvé** : à distinguer de trois états par l'EEG :
  - Encéphalopathie postanoxique (myoclonies prédominant à la face, paupières, diaphragmes, tronc)
  - Encéphalopathies métaboliques et toxiques (myoclonies)
  - EDME non convulsif

# Enquête étiologique

*chez l'épileptique connu :*

- sevrage ou sous-dosage en antiépileptiques
- infection intercurrente
- intoxication ou sevrage éthylique
- médicaments à risque convulsivant
- privation de sommeil

*en l'absence d'antécédent d'épilepsie:*

- **maladies systémiques :**
  - troubles métaboliques (hyponatrémie, hypernatrémie, hypoglycémie, hyperglycémie, hypocalcémie, insuffisance rénale, insuffisance hépatique)
  - intoxications et sevrage
  - anoxie cérébrale
- **affections cérébrales:**
  - vasculaires (HSD, Hh, embolie)
  - tumorales (métastases)
  - infectieuses

# Conséquences

- cérébrale : mort neuronale, source de séquelles permanentes
- systémiques:
  - Hyperthermie
  - Hypoxémie, hyperlactatémie, acidose
  - Hyperglycémie
  - Hyperkaliémie, rhabdomyolyse
  - HTA puis hypotension artérielle
  - Insuffisance cardiaque aiguë, arythmies cardiaques



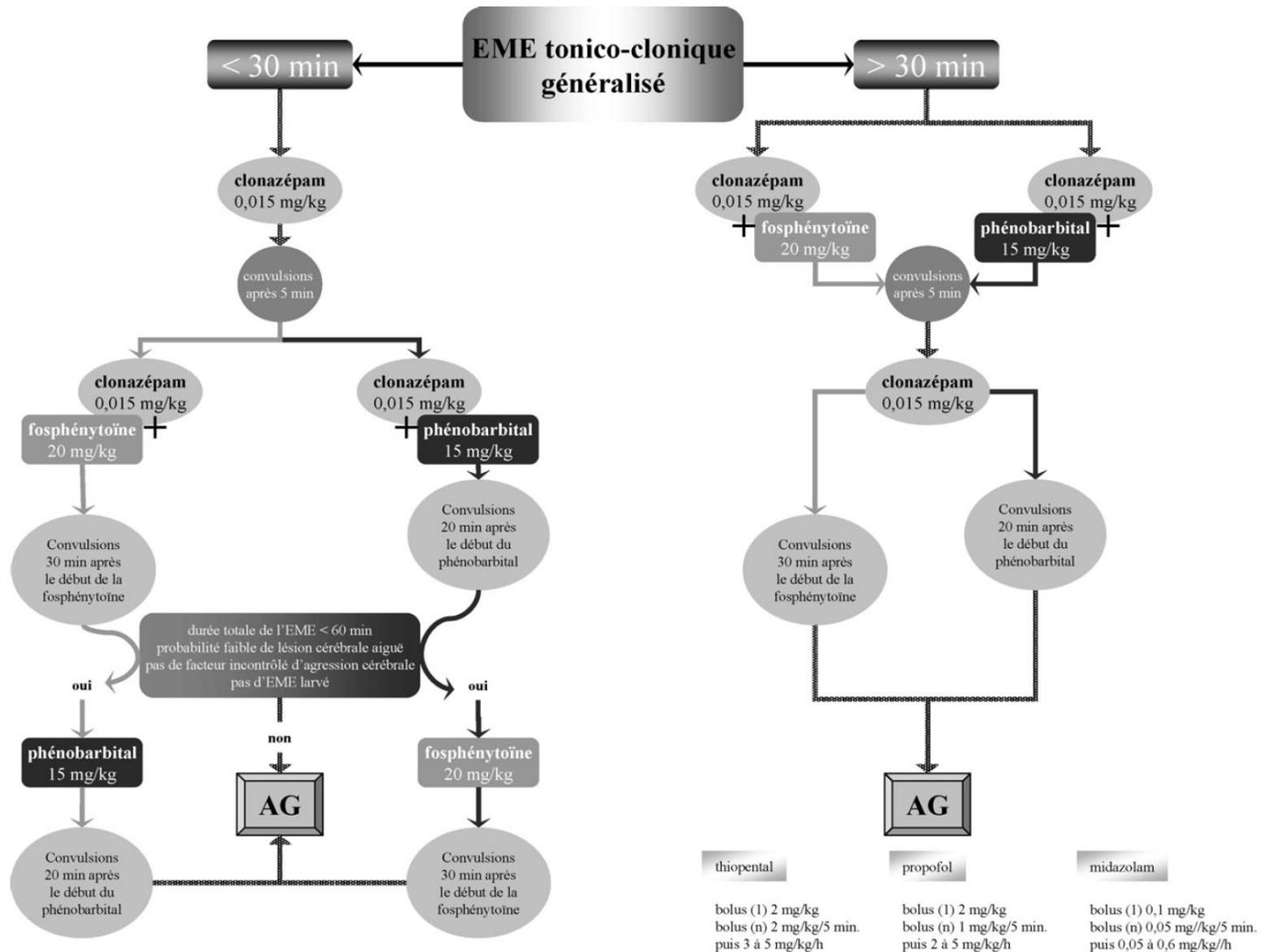
Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## RAPPORTS D'EXPERTS

**Prise en charge en situation d'urgence et en réanimation des états de mal épileptiques de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu).  
Recommandations formalisées d'experts sous l'égide de la Société de réanimation de langue française<sup>☆</sup>**



**Fig. 1** Diagramme d'utilisation des médicaments antiépileptiques lors d'un EME tonico-clonique généralisé. EME : état de mal épileptique, AG : anesthésie générale. bolus (1) : bolus initial, bolus (n) : bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des convulsions, selon tolérance hémodynamique.

# Attitude thérapeutique

1. **Recueil** (par écrit) de l'(hétéro)anamnèse et de l'examen clinique
2. **Mesures générales** :
  - libération des voies aériennes (pas d'intubation systématique)
  - oxygénothérapie
  - 2 voies d'abord veineux (glucosé 5 % et NaCl 0,9 %)
  - exclure hypoglycémie
  - dépister et traiter l'hyponatrémie
  - alcoolisme : 100 mg thiamine (vit B1)
  - prélèvements usuels : glycémie, ionogramme, Ca, P, gazométrie, bilirubine, CPK, urée, créatinine ...

### 3. Mesures spécifiques :

- Présentation initiale : benzodiazépines :  
voie d'accès veineuse différente de celle du DPH  
= benzodiazépine : clonazépam 1 mg en 3 min ( à répéter après 10 min.), lorazépam 0,1 mg /kg, midazolam (bolus de 0,1 mg/kg puis de 0,05 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions) ou, à défaut, diazépam 2 mg/min (DT 20 mg)  
+ si la crise dure depuis > 30 min :  
soit phénytoïne : 50 mg/min (DT 20 mg/kg)  
soit phénobarbital: 50 à 100 mg/min (DT max 15 mg/kg) si contre-indication à phénytoïne (pathologie cardiaque)  
soit valproate: 20 mg/kg puis 1 à 4 mg/kg/h selon taux sériques  
Relais : benzodiazépine par voie orale (ex clonazépam 1 à 2 mg 3x/j) + antiépileptique de fond
- Etat réfractaire : si crise persiste malgré le traitement initial bien conduit pendant 60 minutes  
Trois alternatives :
  - anesthésie barbiturique : sous ventilation artificielle au pentobarbital (5 mg/kg i.v. puis 0,25 à 1 mg/kg/h pendant 4 h)
  - midazolam : bolus de 0,1 mg/kg puis de 0,05 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions puis 0,05 à 0,6 mg/kg/h iv continu
  - propofol : bolus 2 mg/kg puis de 1 mg/kg jusqu'à arrêt des convulsions puis 2 à 5 mg/kg/h iv continurisque : syndrome de perfusion du propofol, potentiellement fatal : défaillance cardiovasculaire avec acidose lactique, hypertriglycémie, rhabdomyolyse par possible toxicité mitochondriale  
- valproate si anesthésie générale avec VMI jugée déraisonnable

### 4. Traitements associés :

- corticothérapie : dexaméthasone 4 x 4 mg (oedème d'origine tumorale)
- en cas de porphyrie : uniquement clonazepam ou hydrate de chloral.



# Encéphalopathie postérieure réversible

Réanimation (2011) 20:S368-S378  
DOI 10.1007/s13546-010-0116-z

ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR EN RÉANIMATION

MÉDECIN

## **Des pathologies encéphaliques à connaître — Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible**

**Encephalic pathologies to be examined — Posterior reversible encephalopathy syndrome**

**S. Legriel · F. Pico · F. Bruneel · G. Troché · J.-P. Bedos**

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Tableau 1** Caractéristiques des manifestations cliniques rapportées dans les études de cohortes de patients avec un PRES

|                                      | <b>Hinchey et al.<br/>1996<br/><i>n</i> = 15</b> | <b>Casey et al.<br/>2000<br/><i>n</i> = 16</b> | <b>Bartynski et<br/>Boardman 2007<br/><i>n</i> = 136</b> | <b>McKinney<br/>et al. 2007<br/><i>n</i> = 76</b> | <b>Lee et al.<br/>2008<br/><i>n</i> = 36</b> | <b>Burnett<br/>et al. 2010<br/><i>n</i> = 79</b> |
|--------------------------------------|--|--|--|---|--|--|
| Manifestations cliniques du PRES     |  |  |  |   |  |  |
| Troubles de conscience               | 10 (67 %)  | NR   | 39 (26 %)  | 10 (13 %)   | 34 (94 %)                                    | 76 (90 %)  |
| Convulsions                          | 11 (73 %)  | NR   | 97 (71 %)  | 58 (76 %)   | 33 (92 %)                                    | 56 (70 %)  |
| Céphalées                            | 8 (53 %)   | NR   | 39 (26 %)  | 3 (4 %)   | 19 (53 %)                                    | 26 (31 %)  |
| Troubles visuels                     | 10 (67 %)  | NR   | 39 (26 %)  | 3 (4 %)   | 13 (36 %)                                    | 24 (29 %)  |
| Nausées–vomissements                 | 8 (53 %)   | NR   | 39 (26 %)  | NR  | NR   | NR   |
| Atteinte neurologique focale         | NR   | NR   | NR   | 2 (3 %)   | 1 (3 %)                                      | 14 (17 %)  |
| Hypertension artérielle aiguë        | 12 (80 %)  | NR   | 91 (67 %)  | NR  | NR   | 62 (78 %)  |
| Manifestations radiologiques du PRES |  |  |  |   |  |  |
| Bilatérales                          | 15 (100 %)                                       | 11 (69 %)                                      | > 98 (> 72 %)  | NR  | 36 (100 %)                                   | NR   |
| Asymétriques                         | 10 (67 %)  | NR   | 21 (15 %)  | 2 (3 %)   | NR   | NR   |
| Confluentes                          | NR   | 2 (13 %)                                       | 31 (23 %)  | 44 (58 %)   | 2 (13 %)                                     | 12 (16 %)  |
| Substance grise                      | 4 (27 %)   | NR   | NR   | 22 (29 %)   | 16 (44 %)                                    | NR   |
| Postérieure > antérieure             | 14 (93 %)  | 15 (94 %)                                      | 30 (22 %)  | NR  | NR   | NR   |
| Occipitale                           | 14 (93 %)  | NR   | 134 (99 %)   | 75 (99 %)   | NR   | NR   |
| Pariétale                            | 13 (87 %)  | 8 (50 %)                                       | 134 (99 %)   | 75 (99 %)   | NR   | 50 (67 %)  |
| Frontale                             | 7 (47 %)   | 14 (88 %)                                      | 93 (68 %)  | 60 (89 %)   | 22 (61 %)                                    | 61 (81 %)  |
| Temporale                            | 9 (60 %)   | 16 (100 %)                                     | 55 (40 %)  | 52 (68 %)   | NR   | 62 (83 %)  |
| Tronc cérébral                       | 2 (13 %)   | NR   | 17 (13 %)  | 14 (18 %)   | 21 (58 %)                                    | NR   |
| Cervelet                             | 1 (7 %)  | NR   | 41 (30 %)  | 26 (34 %)   | 21 (58 %)                                    | NR   |
| Noyaux gris centraux                 | 1 (7 %)  | 3 (19 %)                                       | 19 (14 %)  | 9 (12 %)  | NR   | NR   |
| NR : non reporté.                    |  |  |  |   |  |  |

## **Manifestations radiologiques**

l'examen de référence est l'I.R.M.

- Atteinte de la substance blanche, souvent bilatérales, de topographie le plus souvent postérieure mais toutes les aires peuvent être touchées
- Quatre grands tableaux radiologiques:
  1. holohémisphérique confluent
  2. frontal non confluent
  3. pariéto-occipital prédominant
  4. atteinte partielle et/ou asymptomatique

## **Complications**

- Ischémie cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Syndrome de vasoconstriction réversible associé
- Engagement cérébral par oedème postérieur
- Nécrose corticale

## **Diagnostics différentiels** les plus fréquents

- Leukoaraiose sévère (hypertension artérielle)
- AVC ischémiques
- Encéphalite infectieuse

# Étiologie

- Exposition à des produits toxiques : agent anticancéreux, antiangiogéniques, cyclosporine
- Urgence hypertensive
- Prééclampsie
- Infection : sepsis, choc septique
- Maladies autoimmunes
- Hypercalcémie, hypomagnésémie, drépanocytose, porphyrie, etc

| Tableau 2 Liste des agents toxiques rapportés associés avec un PRES |
|---|
| Chimiothérapie anticancéreuse (combinaisons) [8,10,12]              |
| Agents cytotoxiques   |
| Alkylatants   |
| Cisplatine [14]   |
| Oxaliplatine [15]   |
| Carboplatine [16]   |
| Antimétabolites   |
| Gemcitabine [14]  |
| Cytarabine [17]   |
| Méthotrexate [18]   |
| Antimitotiques  |
| Vincristine [19]  |
| Irinotécan hydrochloride [20]                                       |
| Autres  |
| L-asparaginase [10]   |
| Antiangiogéniques   |
| Bevacizumab [20]  |
| Sunitinib [21]  |
| Raf kinase inhibiteur BAY 43-9006 [22]                              |
| Cytokines immunomodulatrices  |
| Interféron alpha [5,23]   |
| Interleukine 2 [24]   |
| Anticorps Monoclonaux   |
| Rituximab (anti-CD20) [25]  |
| Infliximab (anti-TNF $\alpha$ ) [26]                                |
| Immunoglobulines intraveineuses [27]                                |
| Protéine Anti-TNF $\alpha$  |
| Étanercept [28]   |
| Globuline antilymphocyte [29]                                       |
| Immunosuppresseurs  |
| Anticalcineurine [8]  |
| Cyclosporine A [4,5,7,10,12]  |
| Tacrolimus (FK 506) [5,10,12]                                       |
| Sirolimus [30]  |
| Corticothérapie forte dose (dexaméthasone et méthylprednisolone)    |
| Transfusion sanguine [31]   |
| Autres agents   |
| Facteurs de croissance leucocytaires [32]                           |
| Antirétroviraux [33]  |
| Linezolid [34]  |
| Érythropoïétine [35]  |
| Cocaïne [10]  |
| Ephedra sinica (médecine traditionnelle chinoise) [36]              |
| Produits de contraste intraveineux [10]                             |
| Lysergic acid amide [37]  |
| Carbamazépine [38]  |
| Caféine intraveineuse [39]  |

## **Pronostic**

réversibilité inconstante

Possibilité de récurrence (6 %)

Mortalité : 15 %

## **Traitement**

Symptomatique : antihypertenseurs, support des défaillances organiques, antiépileptiques

Étiologique : selon la cause (urgence absolue!)



# Les complications neurologiques centrales du cancer

# Complications directes

- Métastases cérébrales
- Métastases leptoméningées (méningite carcinomateuse)

# Complications indirectes

- Syndromes paranéoplasiques
- Accidents vasculaires ischémiques: CIVD, endocardite marastique, thrombose intravasculaire cérébrale, thrombose veineuse cérébrale, embolie de cellules tumorales
- Accidents vasculaires hémorragiques : CIVD, métastases hémorragiques
- Syndromes hyperviscositaires: myélome multiple, polyglobulie, leucostase, thrombocythémie

**Table 1** Pathology and clinical presentation of the paraneoplastic syndromes

| Paraneoplastic Syndrome   | Antibody   | Clinical presentation   | Usual cancer association   | Pathology  | Treatment <sup>a</sup>  |
|---|--|---|--|--|---|
| Paraneoplastic cerebellar degeneration [33]                                   | Anti-Hu, anti-Yo, anti-Tr, anti-Ri                     | Gait disturbance, nausea, dizziness, diplopia   | SCLC, ovarian, breast, Hodgkin's lymphoma                          | Purkinje cell loss, dentate, and olivary nuclei degeneration                                 | Plasmapheresis and IVIg   |
| Paraneoplastic limbic encephalitis [34]                                       | Anti-Hu, anti-Ma-2, anti-NMDAR                         | Seizures, memory loss, insomnia   | SCLC   | Loss of neurons, limbic microglial proliferation, perivascular and interstitial inflammation | Corticosteroids and IVIg or plasma exchange                                   |
| Paraneoplastic encephalomyelitis and associated paraneoplastic phenomena [33] | Anti-Hu, anti-CV-2/CRMP5, anti-Ma proteins, anti-NMDAR | Brainstem: diplopia, dysphagia, dysarthria; autonomic: orthostatic hypotension, arrhythmias | SCLC, thymoma, testicular (germ cell), non-SCLC, ovarian teratomas |  | Plasma exchange, IVIg or cyclophosphamide (for anti-CV2/CRMP5 and anti-NMDAR) |
| Paraneoplastic stiff-man syndrome [35]  | Anti-amphiphysin                                       | Generalized rigidity  | Breast, SCLC   | Motor neurons and interneurons anterior horn cell loss                                       | IVIg, benzodiazepines   |
| Paraneoplastic sensorimotor neuropathy [35]                                   | ?  | Motor and sensory loss in extremities   | Multiple, usually advanced   | Axonal degeneration or demyelination   | Corticosteroids, IVIg   |
| Paraneoplastic sensory neuronopathy [35]                                      | Anti-Hu  | Sensory loss (limbs, trunk, face)   | SCLC   | Neuronal degeneration  | Steroids  |
| Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus [33]                                      | ?  | Falls, ataxia, opsoclonus,  | Neuroblastoma (children), SCLC (adults)                            |  | Corticosteroids, IVIg, ACTH; adults: IVIg                                     |
| Lambert-Eaton myasthenic syndrome [32]  | Anti P/Q-type VGCC                                     | Weakness, fatigue, autonomic dysfunction  | SCLC   | P/Q type VGCC antibody   | Immunotherapy, 3,4-DAP, pyridostigmine, guanidine                             |
| Polymyositis and dermatomyositis [35]   | ?  | Proximal myopathy, neck flexion weakness, eyelid rash in DM                                 | Ovarian, breast, lung, gastrointestinal                            | Immune-mediated vasculopathy, muscle necrosis with elevated creatine kinase                  | Corticosteroids, IVIg and chemotherapy (eg, azathioprine)                     |
| Myeloma associated sensorimotor neuropathy [35]                               | ?  | Neuropathy (sensory, sensori-motor)   | Multiple myeloma   |  | None specific   |

<sup>a</sup>Refers to specific treatment modalities. In most cases treatment of the underlying tumor is usually the most effective treatment of the paraneoplastic syndrome.

ACTH—adrenocorticotropic hormone; CRMP5—collapsin response mediator protein 5; IVIg—intravenous immunoglobulin; NMDAR—N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC—small cell lung cancer; VGCC—voltage-gated calcium channel.

| <b>Tableau 1</b> Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques |   |  |
|--|---|--|
|  | <b>Classique</b>  | <b>Non classique</b>   |
| Cerveau, nerfs crâniens et rétine  | Dégénérescence cérébelleuse<br>Encéphalite limbique<br>Encéphalomyélite<br>Opsoclonus–Myoclonus | Encéphalite du tronc cérébral<br>Névrite optique<br>Rétinopathie associée à un cancer<br>Rétinopathie associée à un mélanome                           |
| Moelle épinière  |   | Syndrome de l'homme raide<br>Myélite, myélopathie nécrosante<br>Syndrome du motoneurone  |
| Jonction neuromusculaire   | Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton  | Myasthénie   |
| Nerfs périphériques ou muscle  | Neuropathie sensitive, neuromyotonie acquise, pseudo-obstruction intestinale, dermatomyosite    | Neuropathie sensitivomotrice, neuropathie à paraprotéine, neuropathie avec vascularite, neuropathie autonomes, polymyosite, myopathie nécrosante aiguë |

**Tableau 2** Anticorps, syndromes paranéoplasiques et cancers associés. Les anticorps paranéoplasiques bien caractérisés sont ceux qui sont dirigés contre des antigènes connus ou ceux qui furent identifiés par plusieurs équipes

|   | Syndromes paranéoplasiques  | Cancers associés  |
|---|---|---|
| <i>Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés</i>   |   |   |
| Anti-Hu (ANNA-1)  | Encéphalomyélite ; dégénérescence cérébelleuse, neuropathie sensitive, myélite, dysautonomie                            | Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs  |
| Anti-Yo (PCA-1)   | Dégénérescence cérébelleuse   | Gynécologique et Sein   |
| Anti-Ri (ANNA-2)  | Dégénérescence cérébelleuse, encéphalite du tronc cérébral, opsoclonus-Myoclonus  | Sein, cancer gynécologique et cancer pulmonaire à petites cellules                                |
| Anti-CV2/CRMP5  | Encéphalomyélite, dégénérescence cérébelleuse, chorée, uvéite, névrite optique, neuropathie périphérique                | Cancer bronchique à petites cellules, thymome et autres tumeurs                                   |
| Anti-Ma protéines*  | Encéphalite limbique, hypothalamique, du tronc cérébral et dégénérescence cérébelleuse (cette dernière moins fréquente) | Tumeur germinale testiculaire, cancer bronchique non à petites cellules et autres tumeurs solides |
| Antiamphiphysine  | Syndrome de l'homme raide, encéphalomyélite et myélopathie  | Cancer bronchique à petites cellules et Sein  |
| <i>Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés</i>  |   |   |
| Anti-Tr   | Dégénérescence cérébelleuse   | Lymphome de Hodgkin   |
| Anti-Zic4   | Dégénérescence cérébelleuse   | Cancer bronchique à petites cellules  |
| mGluR1**  | Dégénérescence cérébelleuse   | Lymphome de Hodgkin   |
| ANNA-3  | Syndromes variés  | Cancer bronchique à petites cellules  |
| PCA2  | Syndromes variés  | Cancer bronchique à petites cellules  |
| <i>Anticorps présent associé ou non à un cancer</i>   |   |   |
| Anti-NR1/NR2 du récepteur au NMDA**   | Encéphalite limbique  | Tératome (habituellement de l'ovaire)   |
| Anti-VGKC**   | Encéphalite limbique, hyperexcitabilité des nerfs périphériques   | Thymome, cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs                                   |
| Anti-VGCC**   | Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, dégénérescence cérébelleuse   | Cancer bronchique à petites cellules  |
| Anti-AChR**   | Myasthénie  | Thymome   |
| Anti-nAChR**  | Dysautonomie subaiguë   | Cancer bronchique à petites cellules et autres tumeurs  |
| Anti-GAD  | Syndrome de l'homme raide, ataxie cérébelleuse, encéphalite limbique  | Thymome et autres tumeurs   |
| <p>Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps.<br/>           PCA-1 = <i>Purkinje cell antibody</i> ; ANNA-1 et ANNA-2 = <i>antineuronal nuclear antibodies</i> de type 1 et de type 2 ; CV2 = CRMP5 = <i>collapsin response mediator protein 5</i> ; mGluR1 = <i>metabotropic glutamate receptor 1</i> ; NMDA = N-methyl-D-aspartate ; VGKC = <i>voltage-gated potassium channels</i> ; VGCC = <i>voltage-gated calcium channels</i> ; AChR = <i>acetylcholine receptor</i> ; nAChR = <i>neuronal AChR</i> ; GAD = <i>glutamic acid decarboxylase</i>.</p> <p>* L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.<br/>           ** Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.</p> |   |   |

# Complications du traitement

- Radiothérapie cérébrale
- Traitement médical (chimiothérapie, immunothérapies ...)
- Infections : aspergillose, toxoplasmose, virus (CMV, leucoencéphalite multifocale progressive)

**Tableau 1** Associations les plus fréquentes entre un tableau clinique et un produit donné

| Tableau clinique                     | Produit incriminé   | Incidence (%) |
|--------------------------------------|---|---------------|
| <b>Encéphalopathie aiguë</b>         | MTX   | 10            |
|                                      | Ifosfamide  | 10–30         |
|                                      | 5-FU  | 5             |
|                                      | IL-2  | 4–7           |
|                                      | IFN   | 7             |
| <b>Syndrome cérébelleux</b>          | L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes                                 |               |
|                                      | Aracytine   | 3             |
| <b>Épilepsie</b>                     | Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine   |               |
|                                      | Busulfan  | 10            |
| <b>Accident vasculaire</b>           | Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine  |               |
|                                      | L-asparaginase  | 5             |
|                                      | L-asparaginase + MTX  | 10            |
| <b>Microangiopathie thrombotique</b> | Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel   |               |
|                                      | Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF  |               |
| <b>PRES</b>                          | L-asparaginase, bévacizumab, bortézomib, carboplatine, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, 5-FU, gemcitabine, interféron alpha, ipilimumab, méthotrexate, oxaliplatine, rituximab, sirolimus, sorafénib, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, trastuzumab, vincristine, vinorelbine |               |
| <b>LEMP</b>                          | Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine   |               |

# Les inhibiteurs des points de contact immunitaire

M. Sanchis-Borja, et al.

Lung Cancer 143 (2020) 36–39

**Table 1**  
Clinical, biological and neuroimaging characteristics of ICI-associated encephalitis patients.

| Patient no. | Age, years | PD-L1 (%) | ICI                    |                           | First neurological signs                 | CSF                                 |                     | MRI findings   |
|-------------|------------|-----------|------------------------|---------------------------|--|-------------------------------------|---------------------|--|
|             |            |           | Agent, line            | Infusions before onset, n |  | WBC/mm <sup>3</sup> (% lymphocytes) | Protein level (g/l) |  |
| 1           | 67         | 90        | Pembro, L1             | 5                         | Fever, confusion                         | 26 (95)                             | 0.7                 | Stroke sequelae  |
| 2           | 77         | 50        | Pembro, L1             | 22                        | Fever, akinesia                          | 19 (97)                             | 2.55                | Unknown  |
| 3           | 57         | 50        | Pembro, L1             | 6                         | Confusion, memory loss                   | 40 (98)                             | 1,15                | FLAIR hypersignals in the temporal lobes (limbic encephalitis)         |
| 4           | 63         | 50        | Pembro, L1             | 5                         | Fever, cerebellar syndrome               | 210 (90)                            | 2.55                | Leptomeningeal enhancement   |
| 5           | 48         | 20        | Atezo, L1 <sup>a</sup> | 1                         | Confusion, aphasia, obtundation          | 62 (54)                             | 4,8                 | FLAIR hypersignals highlighted restricted diffuse meningeal thickening |
| 6           | 77         | NA        | Nivo, L2               | 1                         | Fever, headache                          | 22 (90)                             | 1.7                 | Normal   |
| 7           | 70         | NA        | Nivo, L2               | 10                        | Confusion, cerebellar ataxia             | 1                                   | 0.5                 | Cortical ribbon interruption   |
| 8           | 56         | 0         | Nivo, L2               | 5                         | Confusion, dyspraxia, cerebellar ataxia  | 21 (90)                             | 1.55                | Normal   |
| 9           | 77         | 0         | Nivo, L2               | 4                         | Confusion, dysarthria, cerebellar ataxia | 3                                   | 0.51                | Cerebellar FLAIR hypersignals  |

PD-L1: programmed cell-death protein-1 ligand-1; Pembro: pembrolizumab; Atezo: atezolizumab; Nivo: nivolumab; ICI: immune-checkpoint inhibitor; L1: first line, L2: second line; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery; CSF: cerebrospinal fluid; WBC: white blood cells.

<sup>a</sup> As part of a protocol.