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 19ème 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

DÉMENCE SÉNILE	Diminution des facultés intellectuelles liée à l'âge : phénomène repéré depuis longtemps, mais mieux connu sur le plan médical à partir du XIXe s.
PARALYSIE GÉNÉRALE	Décrite en Angleterre dès la fin du XVIIIe 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.
DÉMENCE AIGUË	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).
DÉMENCE PRÉCOCE	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.
DÉMENCE ARTÉRIOSCLÉROTIQUE	Troubles cognitifs liés à l'artériosclérose, expliquée par l'âge, mais aussi par diverses pathologies somatiques.
DÉMENCE APOPLECTIQUE	Troubles cognitifs apparaissant dans les suites d'une apoplexie, ancien nom des accidents vasculaires cérébraux.
DÉMENCES TOXIQUES	« *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).
DÉMENCE VÉSANIQUE	Vers le milieu du XIXe 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

PICK (ENTRE 1892 ET 1906)	Études sur la localisation corticale des perturbations de la parole et d'autres fonctions du cerveau
BINSWANGER (1893)	Description de l'encéphalopathie sous-corticale d'origine vasculaire
ALZHEIMER (1898)	Grâce à ses études anatomopathologiques, Alzheimer confirme, en 1898, que certaines lésions observées dans la démence sénile ne sont pas imputables à l'artériosclérose
KLIPPEL ET LHERMITTE (1905)	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 »
ALZHEIMER (1906)	Alzheimer rapporte un cas de démence présénile (qui sera à l'origine de la maladie qui porte son nom)
FISCHER (1907) ET PERUSINI (1911)	Description des plaques séniles
ALZHEIMER (1907)	Description des dégénérescences neurofibrillaires
ALZHEIMER (1911)	Description des corps de Pick
NOGUCHI ET MOORE (1913)	Preuve de l'origine syphilitique de la paralysie générale

Classification des démences à la fin du XXe siècle

DÉMENCES DÉGÉNÉRATIVES	Démence de type Alzheimer Démences fronto-temporales, dont la maladie de Pick Démence à corps de Lewy Démences sous-corticales, dont la maladie de Parkinson et la maladie de Huntington Aphasie progressive primaire
DÉMENCES CÉRÉBRO-VASCULAIRES	Démence par infarctus unique ou multiples Maladie de Binswanger
DÉMENCES TRAUMATIQUES OU APPARENTÉES	Post-traumatisme crânien Post-anoxiques Hématome sous-dural chronique Hydrocéphalie à pression normale Métastases ou tumeurs primitives cérébrales Démence des boxeurs (*dementia pugilistica*)
DÉMENCES INFECTIEUSES	Démences liées au virus de l'immunodéficience humaine Syphilis tertiaire Maladie de Creutzfeldt-Jakob
DÉMENCES TOXIQUES OU CARENTIELLES	Alcooliques Hypothyroïdie Carence en vitamine B12 ou en folates 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 Démence de la MP/ Démence à corps de Lewy**
Protéine accumulée	Tauopathie + amyloïdose à Aβ	Tauopathie	Accumulation de TDP43	Accumulation de FUS	Accumulation d'alpha-synucléine
Formes étiologiques	Maladie d'Alzheimer sporadique	Mutation de MAPT	Mutation de *PRGN*	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 *C9orf72*	Maladie à inclusions basophiles	
	Mutation APP, PS1, PS2	DCB	Mutation de *VCP*	Mutations de *FUS*	
		PSP	SLA démence sporadique		
		Autres	Démence sémantique (sporadique)		
Lésion(s) caracté-ristique(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 FUS ; 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 amiotrophique ; 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.

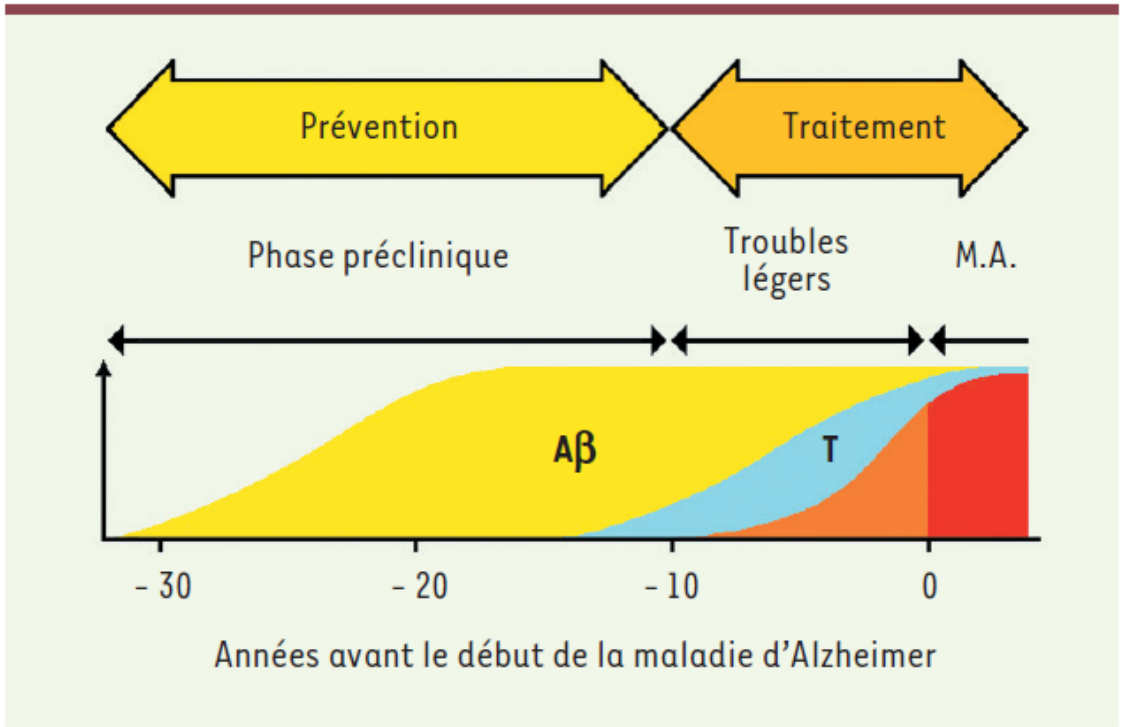


Figure 1. ***Mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer.*** La maladie d'Alzheimer (M.A.) débute près de vingt ans avant les premiers signes cliniques par l'accumulation dans le cortex de peptides β-amyloïdes (Aβ) (*en jaune*). Durant la période précédant le diagnostic, des enchevêtrements neurofibrillaires de protéines Tau anormalement phosphorylées et ubiquitinylées 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]).

https://doi.org/10.1051/medsci/2023094

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 ≥ 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* ε4-related sporadic AD and *APOE* ε4-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 β - amyloïde.
- Il existe trois allèles du gène de l'APOE : ε2, ε3 et ε4. Environ 65 % de la population générale est porteuse de deux allèles ε3 et constitue le risque de référence. Les 25 % de porteurs de l'allèle ε4 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 ε2 ont un risque diminué d'environ de moitié.

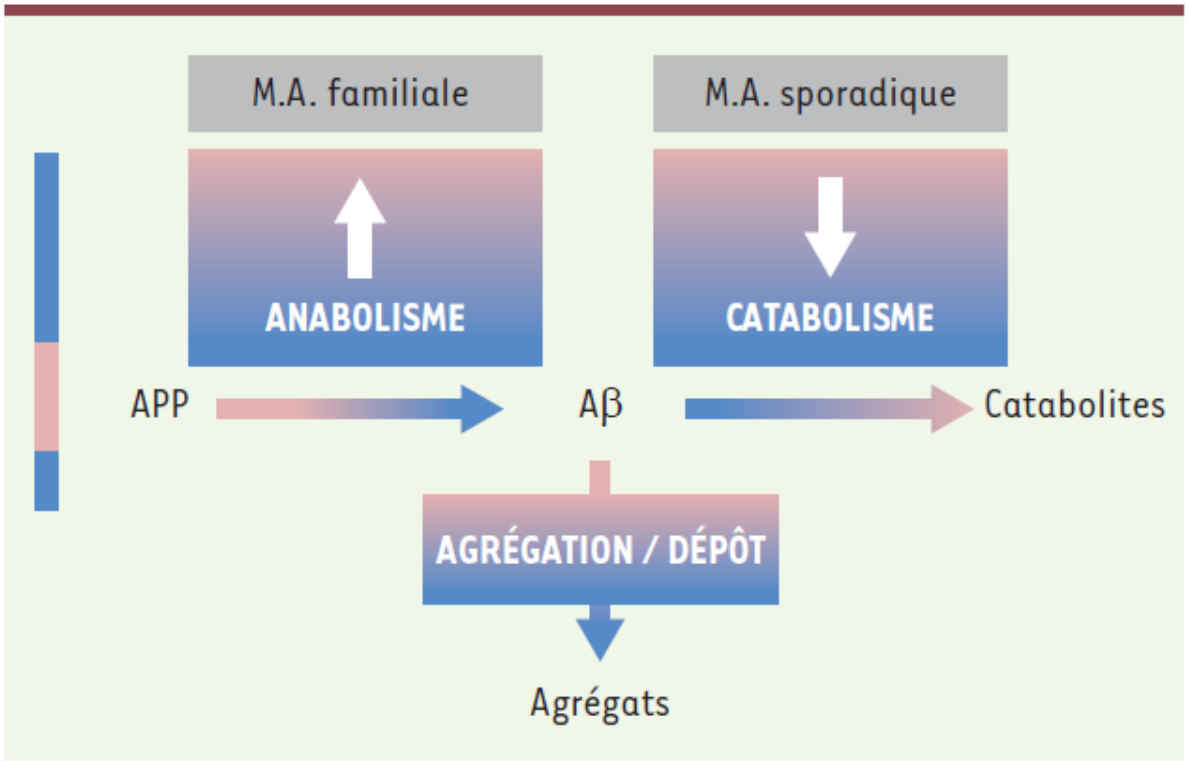


Figure 4. ***Perturbations de la protéostase cellulaire des peptides β-amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.*** L'équilibre entre l'anabolisme et le catabolisme des peptides β-amyloïdes (Aβ) détermine leurs concentrations. Dans les formes héréditaires de la maladie d'Alzheimer (M.A. familiale), les dépôts β-amyloïdes (Aβ) 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 aβ
- 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 tomodensitométrie 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

* Tomodensitométrie 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. A 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. Montrer un crayon, "quel est le nom de cet objet ?" ☐

23. Montrer votre montre, "quel est le nom de cet objet ?" ☐

24. Ecoutez bien et répetez 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

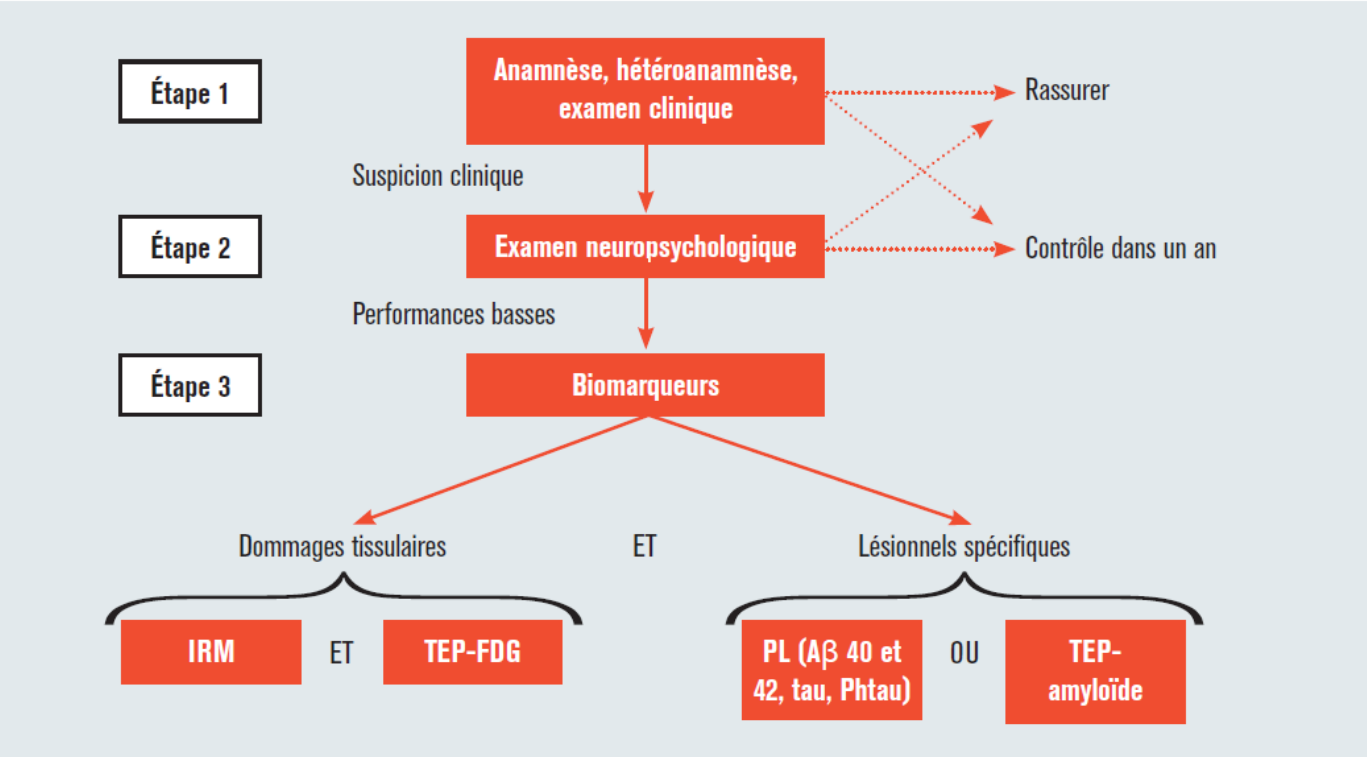
- Tests biologiques : EHC, ionogramme, calcémie, protéines, glycémie, TSH (+ éventuellement vit. B12, folates, sérologie, VIH et syphilis)
- Image cérébrale : RMN (atrophie hippocampique)

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

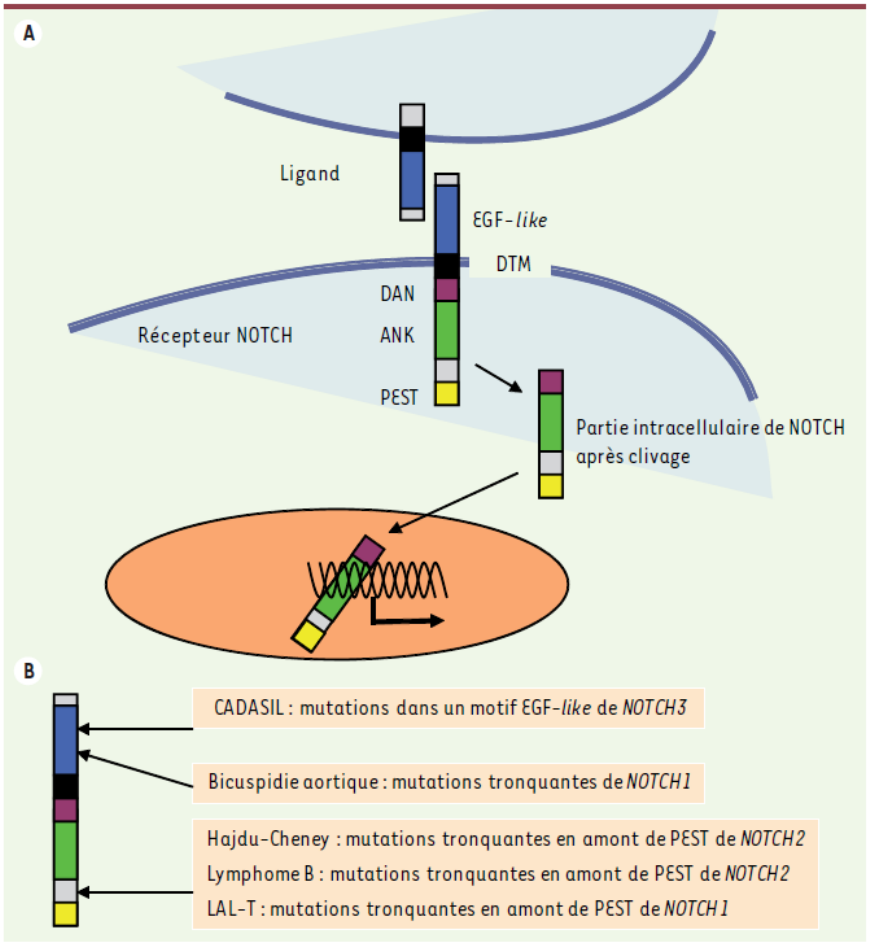
CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DE LA DÉMENCE À CORPS DE LEWY
Critère indispensable : troubles neurocognitifs majeurs (notamment troubles attentionnels, dysexécutifs, visuo-spatiaux)
Critères cliniques centraux • Fluctuations cognitives • Hallucinations visuelles récurrentes • Troubles du comportement en sommeil paradoxal • Syndrome parkinsonien
Critères cliniques suggestifs • Sensibilité sévère aux neuroleptiques • Instabilité posturale, chutes répétées • Dysautonomie : hypotension orthostatique, syncopes, constipation… • Hypersomnie, hyposmie, autres hallucinations, délires, apathie, anxiété et dépression
Biomarqueurs centraux • Hypofixation striatale au DAT-scan ou TEP à la fluoro-dopa • Hypofixation à la scintigraphie myocardique à la MIBG • Troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM)
Biomarqueurs suggestifs • Préservation du volume hippocampique • Hypofixation occipitale en TEMP/TEP • Prédominance des ondes lentes postérieures en EEG
Diagnostic probable : association aux troubles neurocognitifs majeurs de 2 critères cliniques centraux ou de 1 critère clinique central et 1 biomarqueur central. **Diagnostic possible :** 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

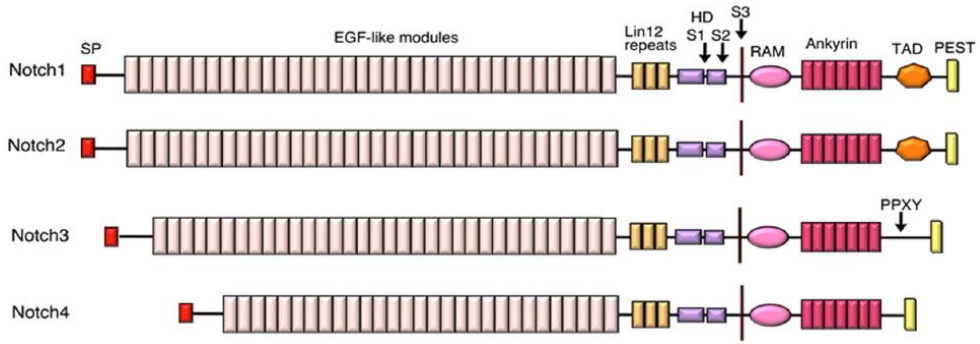


Figure 1. Domain structure of human Notch proteins. Schematic view comparing the domain structure of human Notch proteins. SP (signal peptide), EGF (epidermal growth factor), HD (heterodimer region), TAD (transcription factor activation domain), PEST (domain rich in proline, glutamate, serine and threonine). 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

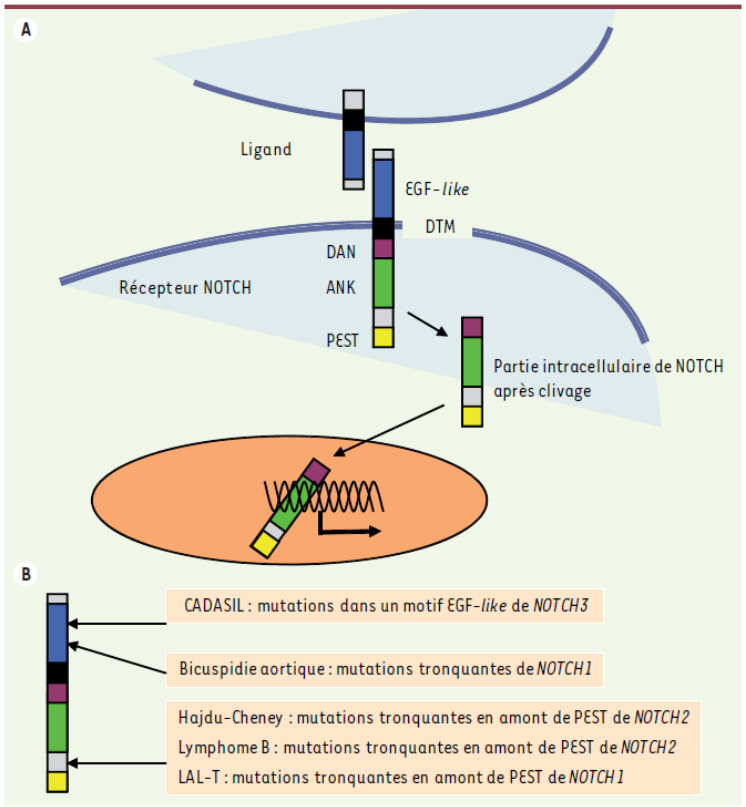


Figure 1. A. Mécanisme d'action des récepteurs NOTCH. La fixation du ligand au récepteur NOTCH entraîne son clivage en amont du domaine transmembranaire. La partie intracellulaire clivée migre dans le noyau de la cellule où elle régule l'activité transcriptionnelle de nombreux gènes. EGF-*like* : *epidermal 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

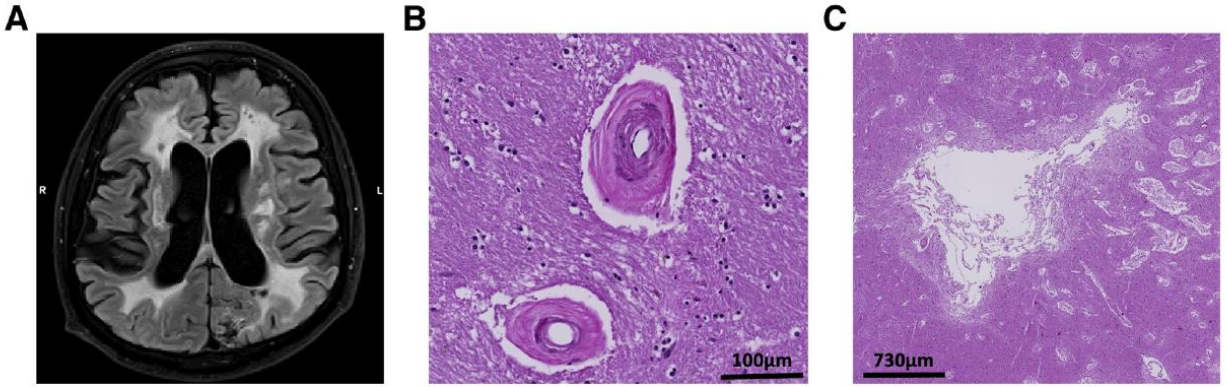


Figure 2 Illustration of neuropathologic features in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **A:** Sagittal 3-T magnetic resonance imaging (MRI) fluid-attenuated inversion recovery image in a 52-year—old patient with CADASIL, showing widespread 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 rarefication. 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 µm (**B**); 730 µm (**C**).

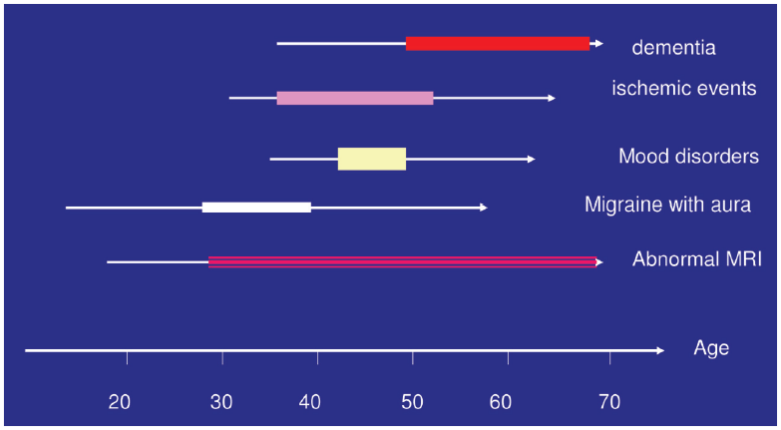
Le récepteur mutant NOTCH3 s'accumule dans la paroi vasculaire et s'agrège avec d'autres protéines matricielles dont les fonctions sont ensuite altérées. Ces modifications entraînent des changements importants dans la microvascularisation avec une altération du couplage neurovasculaire, une diminution 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

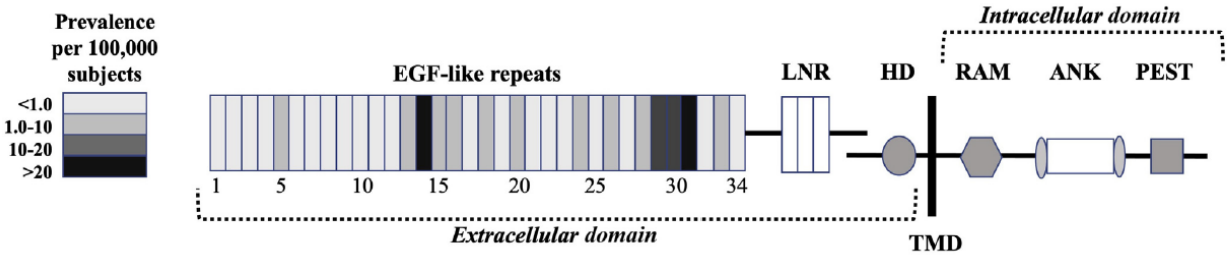


Figure 1 Schematic illustration of the Notch3 receptor. Each epidermal growth factor (EGF)—like repeat (EGFR) is color coded on the basis of pooled prevalence estimates of cysteine-altering *NOTCH3* mutations affecting this EGFR derived from recently published studies (Rutten et al,[10]; Rutten et al,[11]; and Hack et al,[12]) 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

NOTCH3-SVD (NOTCH3-associated small vessel disease) staging system

Research

JAMA Neurology | Original Investigation

Disease Severity Staging System for *NOTCH3*-Associated Small Vessel Disease, Including CADASIL

Gido Gravesteijn, MD, PhD; Julie W. Rutten, MD, PhD; Minne N. Cerfontaine, MD; Remco J. Hack, MD, PhD; Yi-Chu Liao, MD, PhD; Amy A. Jolly, MSc; Stéphanie Guey, MD, PhD; Shao-Lun Hsu, MD; Jae-young Park, MD; Yun Yuan, MD; Anna Kopczak, MD; Nicola Rifino, MD; Sam J. Neilson, MD; Anna Poggesi, MD, PhD; Md Manjurul Islam Shourav, MBBS; Satoshi Saito, MD, PhD; Hiroyuki Ishiyama, MD; Ana Domínguez Mayoral, MD, PhD; Renata Nogueira, MD; Elena Muiño, MD, PhD; Pia Andersen, MD; Nicola De Stefano, MD, PhD; Gustavo Santo, MD; Nontapat Sukhonpanich, MD; Francesco Mele, MD; Ashley Park, MD; Jung Seok Lee, MD; Mar Rodríguez-Girondo, PhD; Sebastiaan J. J. Vonk, MSc; Amy Brodtmann, MD, PhD; Anne Börjesson-Hanson, MD, PhD; Leonardo Pantoni, MD, PhD; Israel Fernández-Cadenas, PhD; Ana Rita Silva, MD, PhD; Vinícus V. A. Montanaro, MD, PhD; Rajesh N. Kalaria, MD, PhD, DSc (Med); Diego Lopergolo, MD, PhD; Masafumi Ihara, MD, PhD; James F. Meschia, MD; Keith W. Muir, MD; Anna Bersano, MD, PhD; Francesca Pescini, MD, PhD; Marco Duering, MD; Jay Chol Choi, MD, PhD; Chen Ling, PhD; Hyunjin Kim, MD, PhD; Hugh S. Markus, DM; Hugues Chabriat, MD, PhD; Yi-Chung Lee, MD, PhD; Saskia A. J. Lesnik Oberstein, MD, PhD

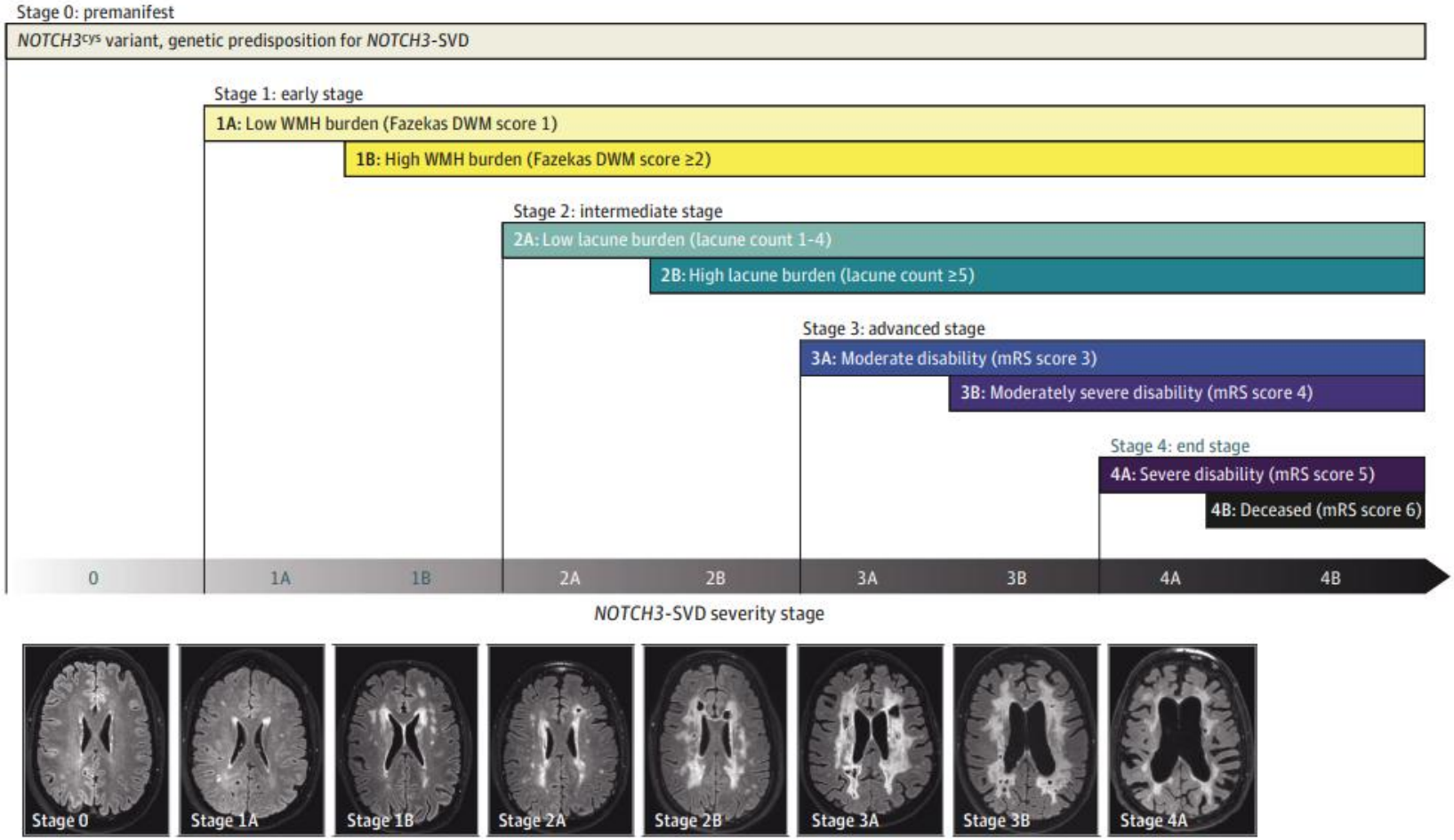
JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2024.4487
Published online November 29, 2024.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS A cohort study was performed in which the *NOTCH3*-SVD severity staging system was developed using a discovery cohort (2019-2020) and validated in independent international CADASIL cohorts (1999-2023) and the UK Biobank. Clinical and imaging data were collected from participants originating from 23 international CADASIL cohorts and from the UK Biobank. Eligibility criteria were presence of a *NOTCH3*^{cys} variant, availability of brain magnetic resonance imaging, and modified Rankin Scale score. The discovery cohort consisted of 195 *NOTCH3*^{cys}-positive cases from families with CADASIL; the validation set included 1713 *NOTCH3*^{cys}-positive cases from 15 countries. The UK Biobank cohort consisted of 101 *NOTCH3*^{cys}-positive individuals. Data from 2-year (2019-2023) and 18-year (1999-2017) follow-up studies were also analyzed. Data analysis was performed from July 2023 to August 2024.

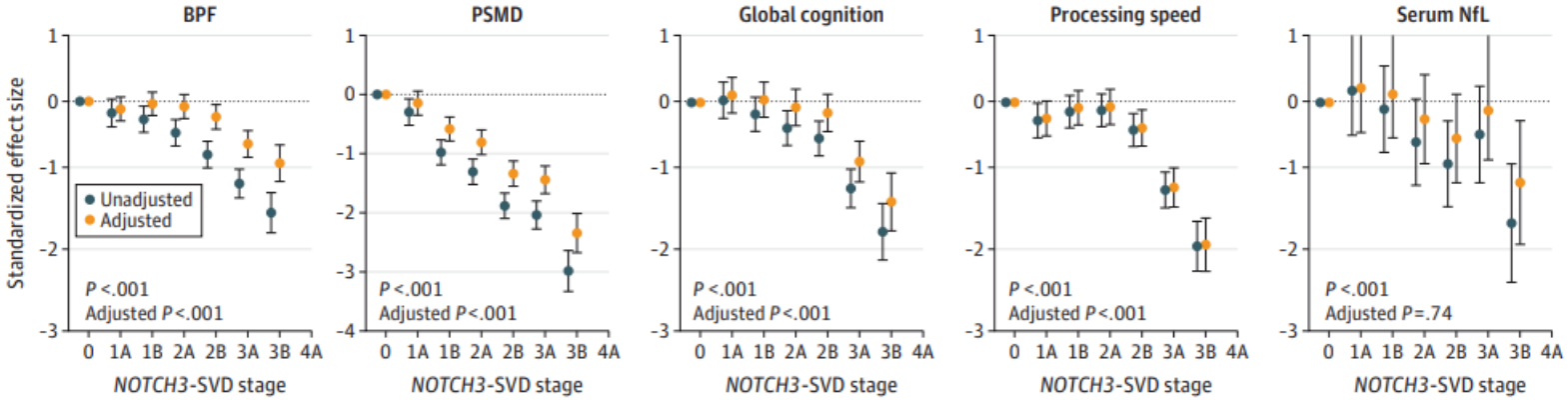
MAIN OUTCOMES AND MEASURES Percentage of cases following the sequence of events of the *NOTCH3*-SVD stages, and the association between the stages and ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, global cognition, processing speed, brain volume, brain microstructural damage, and serum neurofilament light chain (NfL) level.

A *NOTCH3*^{cys} variant was defined as a *NOTCH3* variant leading to a cysteine amino acid change in one of the 34 epidermal growth factor-like repeat domains of the NOTCH3 protein[27] or as one of several well-documented causative *NOTCH3* cysteine-sparing variants (p.Arg61Trp, p.Arg75Pro, p.Asp80Gly, p.Arg213Lys [n = 53]).[28] Description of all cohorts can be found in eTable 3 and eAppendix 3 in Supplement 1. Individuals with

A The *NOTCH3*-SVD staging system



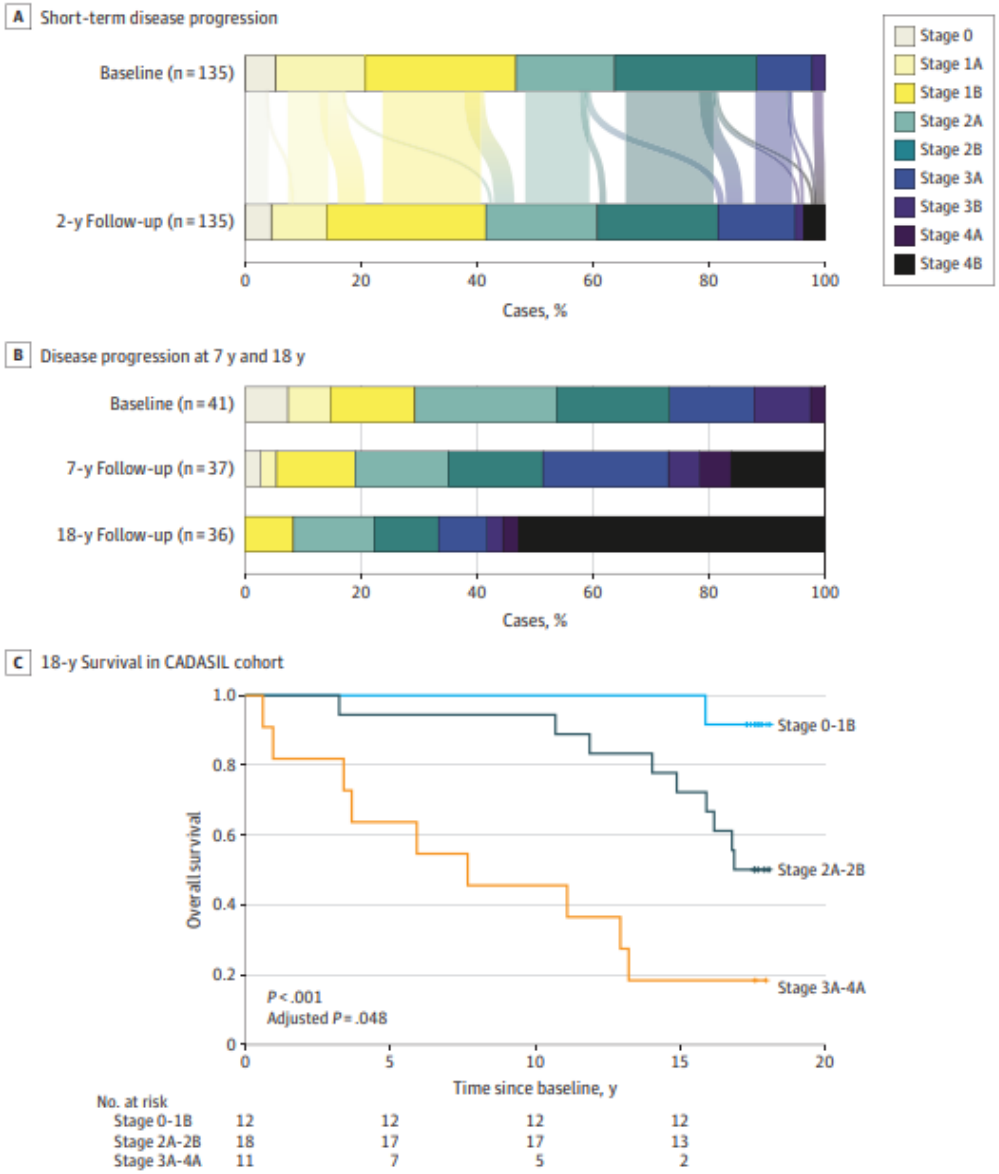
B Outcomes within discovery cohort of 195 cases



A, The *NOTCH3*-SVD staging system comprises 5 main stages, of which stages 1 to 4 are subdivided into 2 substages. Cases are assigned to the highest stage for which they fulfill the criterion, even if cases do not fulfill all criteria of the lower stages (see also eFigure 2 in Supplement 1). The *NOTCH3*-SVD staging system can be applied to any individual with a cysteine-altering *NOTCH3* (*NOTCH3*^{cys}) variant and to individuals with well-documented, causative cysteine-sparing *NOTCH3* variants. Per stage, a representative T2-weighted fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance image is shown. DWM indicates deep white matter; mRS, modified Rankin Scale; WMH, white matter hyperintensity.

B, Within the discovery cohort of 195 cases, the *NOTCH3*-SVD staging system was associated with outcomes of brain parenchymal fraction (BPF), peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD), global cognition, processing speed, and serum neurofilament light chain (NfL) level. Blue dots indicate unadjusted standardized effect sizes; yellow dots, standardized effect sizes adjusted for age and sex; error bars, standard error. *NOTCH3*-SVD stage 4A was not included as there were no cases in this stage in the discovery cohort. Unadjusted *P* values and *P* values adjusted for age and sex are for comparison between the *NOTCH3*-SVD staging system and outcomes.

Figure 4. *NOTCH3*-Small Vessel Disease (SVD) Staging System Captures Short-, Intermediate-, and Long-Term Disease Progression



A, The *NOTCH3*-SVD staging system was used to illustrate short-term disease progression, revealing that the majority of cases (76%) remain within the same stage over the course of 2 years, while 17% progress 1 stage and only 7% progress 2 stages or more. B, Disease progression at 7 and 18 years according to the *NOTCH3*-SVD staging system. After 7 years, approximately half of the cases progressed 1 stage, while after 18 years, 85% of the cases progressed at least 1 stage. C, Survival at 18 years was associated with *NOTCH3*-SVD stages at baseline before and after adjustment for age and sex in cohorts with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL).

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
MELAS	*Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes* Désordre multisystémique (cerveau, muscles et système endocrinien) le plus courant > 12 mutations associées à ce syndrome, la plus courante étant la mutation ponctuelle A3243G affectant le gène codant l'ARNt leucine	Hémiparésies 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)

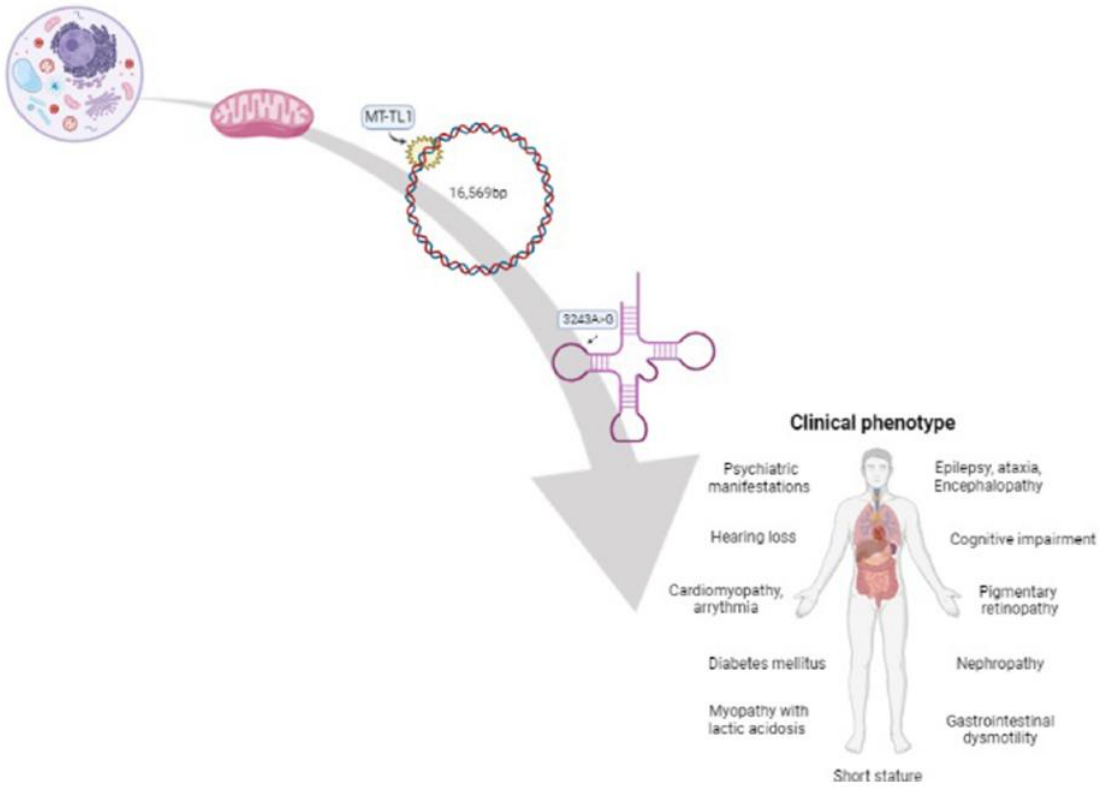


Fig. 1. Pathogenic mechanism of MELAS.

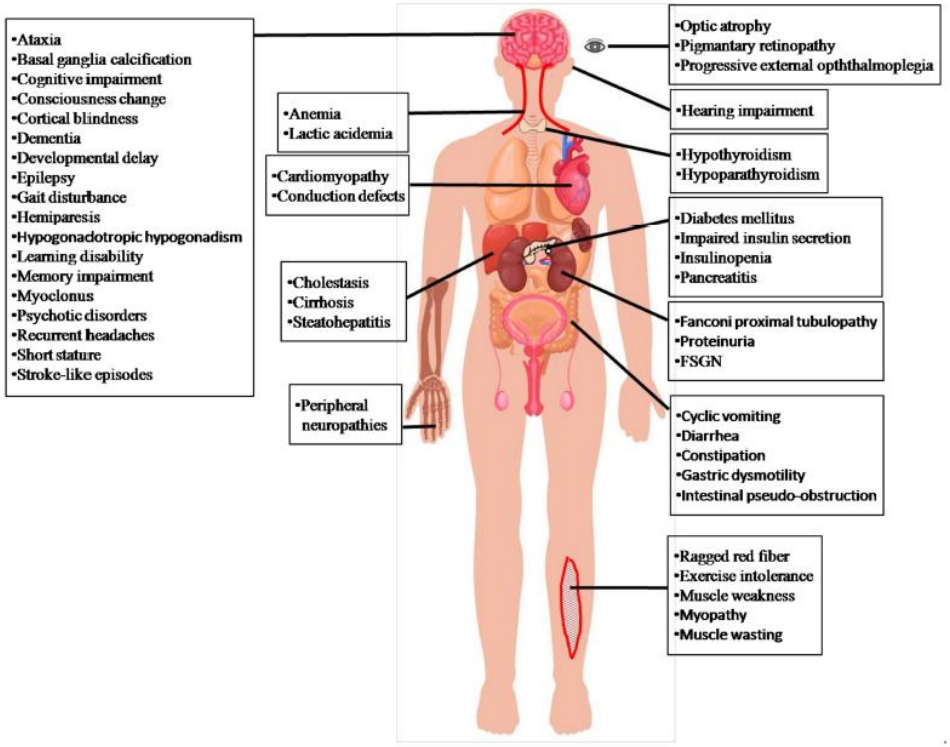


Figure 2. MELAS syndrome manifestations. The clinical features of MD are not specific and are variable between patients, including neurological and non-neurological presentations. MELAS, a common MD, is a progressive syndrome where patients can recover from one phenotype and develop others later. Subjects 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
- Ophtalmoplégie, 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

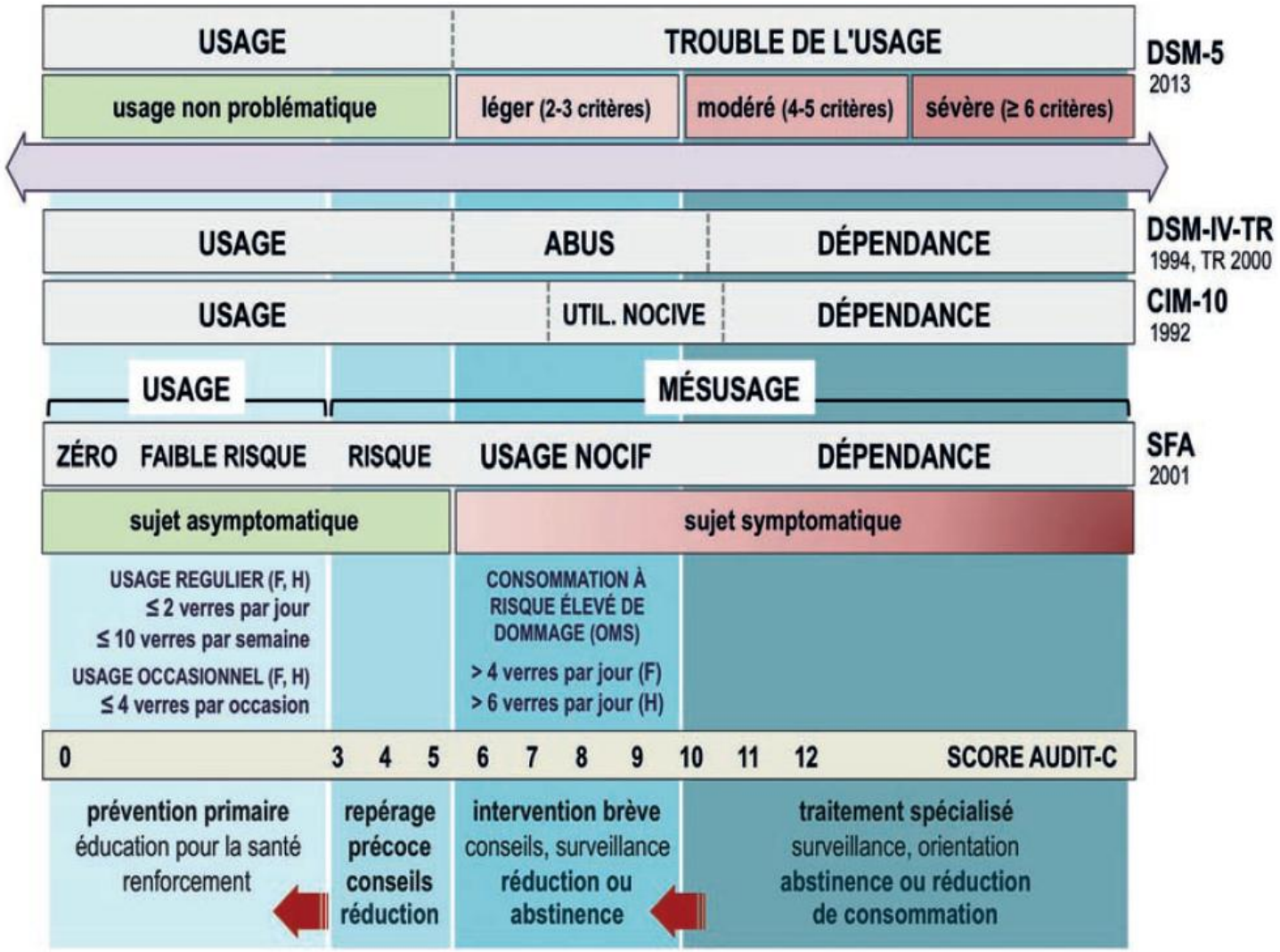
COMPARAISON DES CRITÈRES DU DSM-IV-TR ET DU DSM-5

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

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*, 4e édition, texte révisé ; DSM-5 = *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5e édition.

L. Pennel 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.



igure 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 neurolipidoses

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, mégalomaniaques 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 (γ-aminobutyric acid; GABAAR type B receptor): triade limbique, épilepsie pharmacorésistante. Peut être associée à un CBPC.
- à AC anti-GABAAR (γ-aminobutyric acid; GABAAR type A receptor) : triade limbique, hypersignaux T2 multifocaux. Peut être associée à un thymome
- à AC anti- AMPAR (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor) : triade limbique. Formes fulminantes possibles. Souvent assicié 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 neuronopathie 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 neuronopathie sensitive, encéphalomyélite
- à AC anti-amphiphysine : éventuellement neuronopathie 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

Hydrocéphalie à pression normale

Triade symptomatique de l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique

TRIADE SYMPTOMATIQUE	DESCRIPTION
Marche	Marche lente à petits pas, pieds collés au sol, un peu écartés, avec tendance à la chute en arrière (rétropulsive). *Un syndrome parkinsonien trompeur, non tremblant, existe volontiers à l'examen.*
Troubles sphinctériens	Urgences mictionnelles puis incontinence urinaire.
Troubles cognitifs	L'atteinte intellectuelle est discrète avec des troubles de mémoire et un ralentissement d'allure fronto-sous-corticale. *Des troubles cognitifs graves, isolés ou inauguraux, rendent peu probable le diagnostic d'hydrocéphalie.*

LA REVUE DU PRATICIEN / 2006 : 56

IRM cérébrale

TABLEAU 1. DESH SCORE SUR 10	
Ventriculomégalie	
0	Non (Evans < 0,3)
1	Légère (Evans ≥ 0,3 et ≤ 0,35)
2	Dilatation franche (Evans ≥ 0,35)
Vallées sylviennes dilatées	
0	Normales
1	Légèrement ou unilatéralement
2	Bilatéralement
Sillons de la convexité comprimés	
0	Normaux ou larges
1	Légère compression
2	Sillons fermés
Angle calleux aigu	
0	Angle obtus (> 100 °)
1	Intermédiaire (≥ 90 ° et ≤ 100 °)
2	Aigu < 90 °
Dilatation focale des sillons	
0	Absente
1	Quelques sillons
2	Plusieurs sillons

Un score élevé est fortement prédictif d'une amélioration après dérivation.
DESH : Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus.
D'après la référence 5.

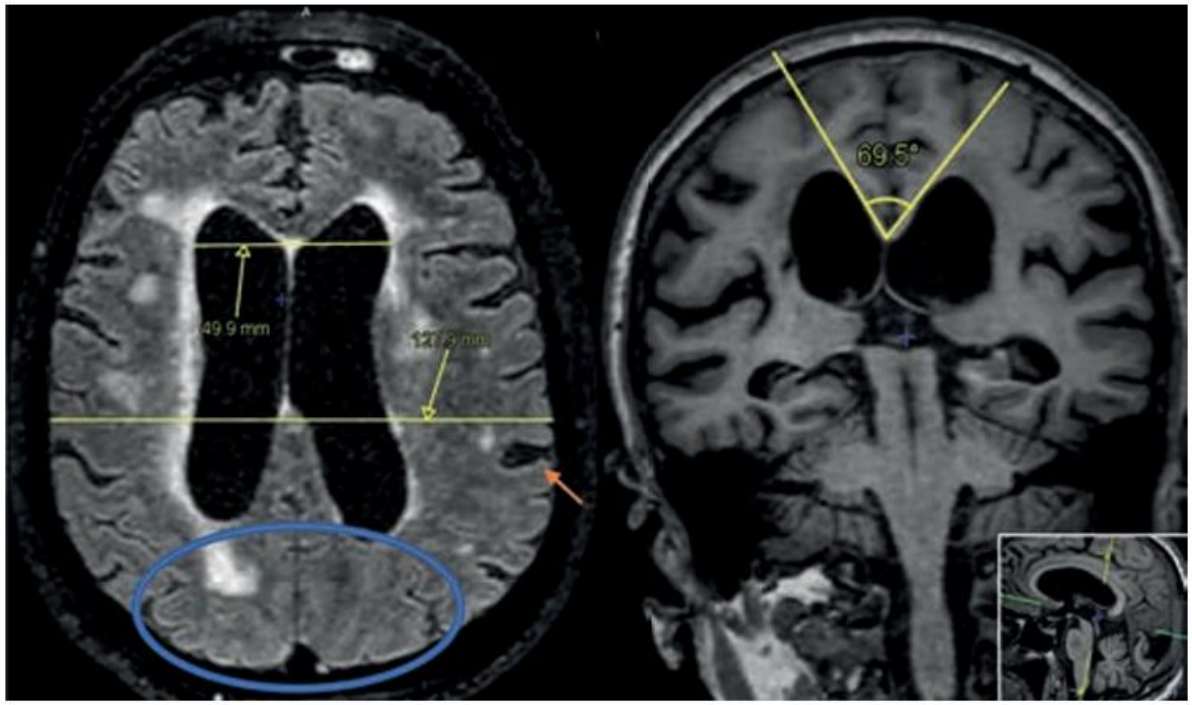


Figure 1.
IRM typique d'une patiente atteinte d'hydrocéphalie à pression normale. L'indice d'Evans est de 0,39. Les sillons postérieurs sont comprimés (ovale bleu), quelques dilatations focales des sillons pariétaux (flèche orange) sont observées ainsi que des hypersignaux de la substance blanche périventriculaire. L'angle calleux, mesuré sur une ligne perpendiculaire à la ligne CA-CP passant par la CP, est de 69 °.
CA : commissures antérieures ;
CP : commissures postérieures.

Classification

TABLEAU 2. CLINIQUE, IMAGERIE ET TESTS DIAGNOSTIQUES : TENTATIVE DE CLASSIFICATION DES HYDROCÉPHALIES À PRESSION NORMALE

HPN probable	Début insidieux, évolution progressive Âge > 60 ans Pas de cause évidente Triade d'Adams et Hakim prédominant sur la marche Peu de troubles cognitifs Élimination des diagnostics différentiels LCR normal IRM typique avec un indice d'Evans > 0,3 et un DESH score > 7/10 Augmentation de la pulsatilité du LCR dans l'aqueduc Amélioration objective et subjective de la marche après PL évacuatrice
HPN possible	Début subaigu ou imprécis Âge indifférent Antécédents neurologiques (traumatisme, méningite, hémorragie méningée) Tableau clinique douteux ou ne prédominant pas sur la marche IRM montrant des signes d'atrophie cérébrale associée à la dilatation ventriculaire Pas d'amélioration après PL évacuatrice : intérêt d'un test de perfusion
HPN improbable	Symptômes cognitifs prédominants ou inauguraux Absence de signes de la triade d'Adams et Hakim IRM ne retrouvant pas de dilatation ventriculaire franche Atrophie corticale marquée. Anomalies sévères de la substance blanche profonde à distance des ventricules.

DESH : Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus ; *HPN : hydrocéphalie à pression normale ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; LCR : liquide céphalo-rachidien ; PL : ponction lombaire.*

Dérivation ventriculo-atriale ou -péritonéale

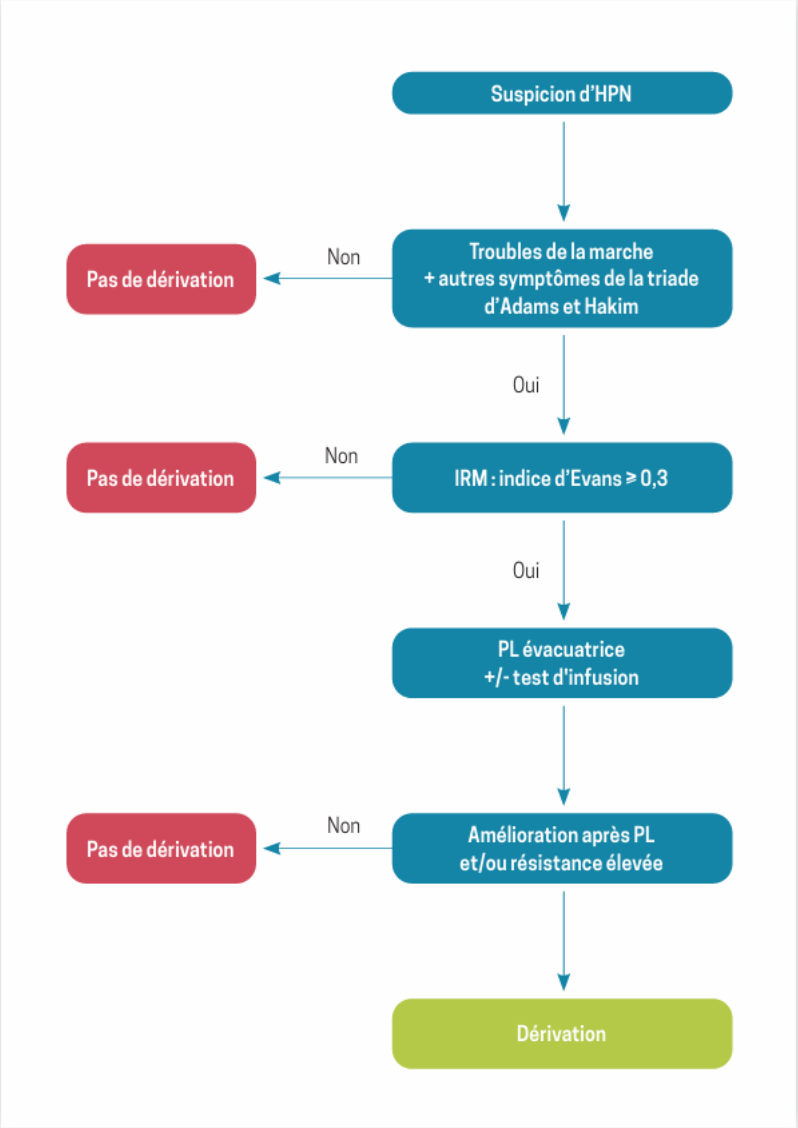


Figure 3. Aide à la décision de la nécessité d'une dérivation en cas de suspicion d'hydrocéphalie à pression normale. HPN : hydrocéphalie à pression normale ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; PL : ponction lombaire.

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 structurelles, 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

TABLEAU 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 comitiales faciobrachiales d'allure dystonique
Anti-Caspr2	♂	≈ 60 ans	Thymome	Encéphalite limbique, neuromyotonie, syndrome de Morvan, ataxie cérébelleuse
Anti-récepteur de l'AMPA (AMPAR)	♀	≈ 60 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, opsoclonie-myoclonie (syndrome rare de l'enfant, paranéoplasique 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), rhombencéphalite

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

Diagnostic crise d'épilepsie

si l'une des conditions suivantes est rencontrée :

- au moins deux crises d'épilepsie non provoquées (ou réflexes) survenues à plus de vingt-quatre heures d'intervalle (définition classique) ;
- une crise d'épilepsie non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de récidive d'emblée égale à celle observée après deux crises non provoquées (ou réflexes) [au moins 60 %], et ce sur une période de dix ans à venir après la première crise ;
- un diagnostic d'emblée de syndrome épileptique

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS D'UNE CRISE D'ÉPILEPSIE
Syncopes 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

Crise symptomatique aiguë (épilepsies provoquées)

(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 AIGUËS	
Pathologies neurovasculaires	**Causes toxiques et médicamenteuses**
➲ AVC ischémique ou hémorragique, veineux et artériel ➲ Encéphalopathie hypertensive/postérieure réversible ➲ Anorexie cérébrale ➲ Migraine hémiplégique	➲ Toxiques • alcool (sevrage et consommation aiguë) • drogues récréatives • monoxyde de carbone, métaux lourds, solvants organiques
Traumatisme crânien	➲ Médicaments • benzodiazépines • barbituriques (sevrage) • antidépresseurs (bupropion, maprotiline, clomipramine) • antipsychotiques (phénothiazines, butyrophénones, clozapine) • théophylline, bêtabloquants, mépéridine • opioïdes, autres analgésiques et antalgiques • antibiotiques (bêtalactames, quinolones, isoniazide) • antiviraux (aciclovir) • antihistaminiques • cyclosporine • anesthésiques généraux • agents alkylants (chlorambucil, busulfan, autres antinéoplasiques)
Grossesse et éclampsie	
Causes métaboliques	
➲ Hypo- et hyperglycémie avec acidocétose ➲ Hyponatrémie < 115 mg/dL ➲ Hypocalcémie < 5 mg/dL ➲ Hypomagnésémie < 0,8 mg/dL ➲ Hyperurémie > 100 mg/dL ➲ Hypercréatinémie > 10 mg/dL	
Pathologies inflammatoires	
➲ Sclérose en plaques, sarcoïdose ➲ Vascularites et connectivites ➲ Encéphalites auto-immunes	
Pathologies infectieuses	
➲ Méningites encéphalite ➲ Abcès cérébral ➲ Maladies tropicales (neurocysticercose, malaria) ➲ Infection par le virus de l'immunodéficience humaine ➲ Endocardite	

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
ANTÉCÉDENTS	➲ Familiaux d'épilepsie ➲ Crise fébrile ➲ Neurologiques : accident vasculaire cérébral, infection du système nerveux central, intervention neurochirurgicale ➲ Traumatisme crânien grave : contusion avec hématome sous-dural, fracture, perte de connaissance ou amnésie > 24 h, âge > 65 ans	➲ Médicaments : antihypertenseurs, antiarythmiques, diurétiques, médicaments allongeant le QT ➲ Familiaux de mort subite, hypotension orthostatique, cardiopathie dysrythmique	➲ Psychiatriques ➲ Sévices, viols, choc post-traumatique
CONTEXTE	➲ Lien avec le sommeil (réveil, dette de sommeil) ➲ Consommation de toxique ➲ Sevrage alcoolique/benzodiazépine ➲ Situations en lien avec des stimulations lumineuses répétitives ➲ Jeux sur écran, détente devant la télévision ➲ Médicaments abaissant le seuil épileptogène	➲ 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) ➲ Pendant une activité sportive	➲ Contexte de conflit, de stress
SÉMIOLOGIE	➲ Morsure de la langue latérale ➲ Confusion post-épisode prolongée ➲ Courbatures post-critiques ➲ Posture inhabituelle avec hypertonie durant la crise ➲ Sensation de déjà-vu, déjà-vécu au début de la crise	➲ Sueurs avant l'examen ➲ Sensation vertigineuse ➲ Hypotonie ➲ Morsure de la pointe de la langue	➲ Mouvements de dénégation, de balancement du bassin ➲ Pleurs ➲ Bégaiements ➲ Yeux clos pendant toute la durée de la crise ➲ Résistance à l'ouverture des yeux ➲ Activité motrice asynchrone et irrégulière s'arrêtant puis reprenant ➲ Conscience préservée au cours d'une activité motrice bilatérale

Types d'épilepsies

DIFFÉRENTS TYPES DE CRISES ÉPILEPTIQUES SELON LA CLASSIFICATION DE ILAE* 2010	
Crises	**Expression clinique**
Généralisées	➲ Tonicoclonique ➲ Absences • typiques • atypiques • myocloniques ➲ Myoclonique ➲ Clonique ➲ Tonique ➲ Atonique
Partielles	➲ Crises partielles sans altération de la conscience • avec signes moteurs • avec signes somato-sensitifs ou sensoriels • avec signes végétatifs • avec signes psychiques ➲ Crises partielles avec altération de la conscience • avec signes moteurs • avec signes somato-sensitifs ou sensoriels • avec signes végétatifs • avec signes psychiques
Partielles secondairement généralisées	➲ Début par une crise partielle avec crise tonicoclonique secondaire
De type inconnu	➲ Spasmes infantiles

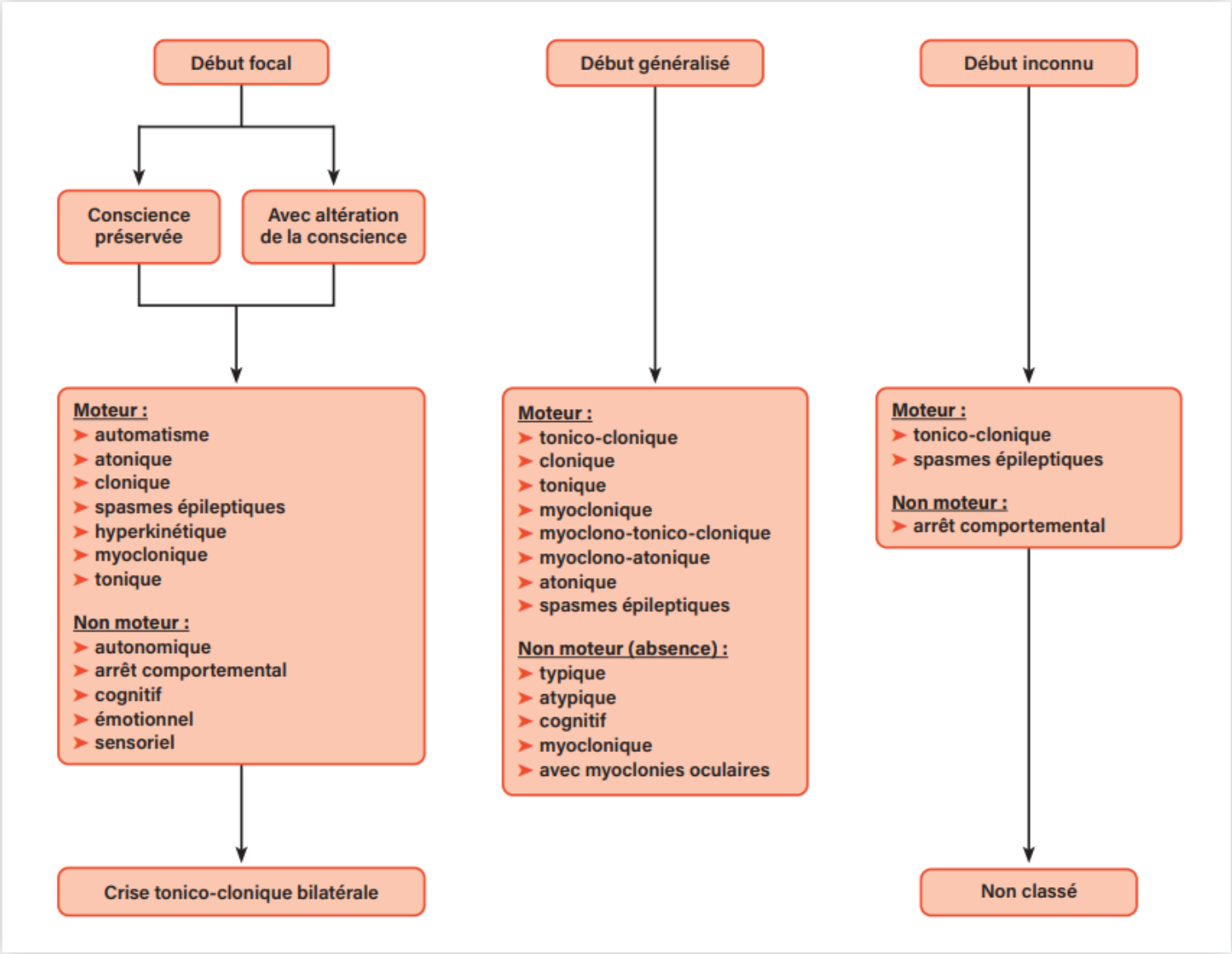


Figure 1. Classification internationale des crises d'épilepsie. D'après la réf. 10.

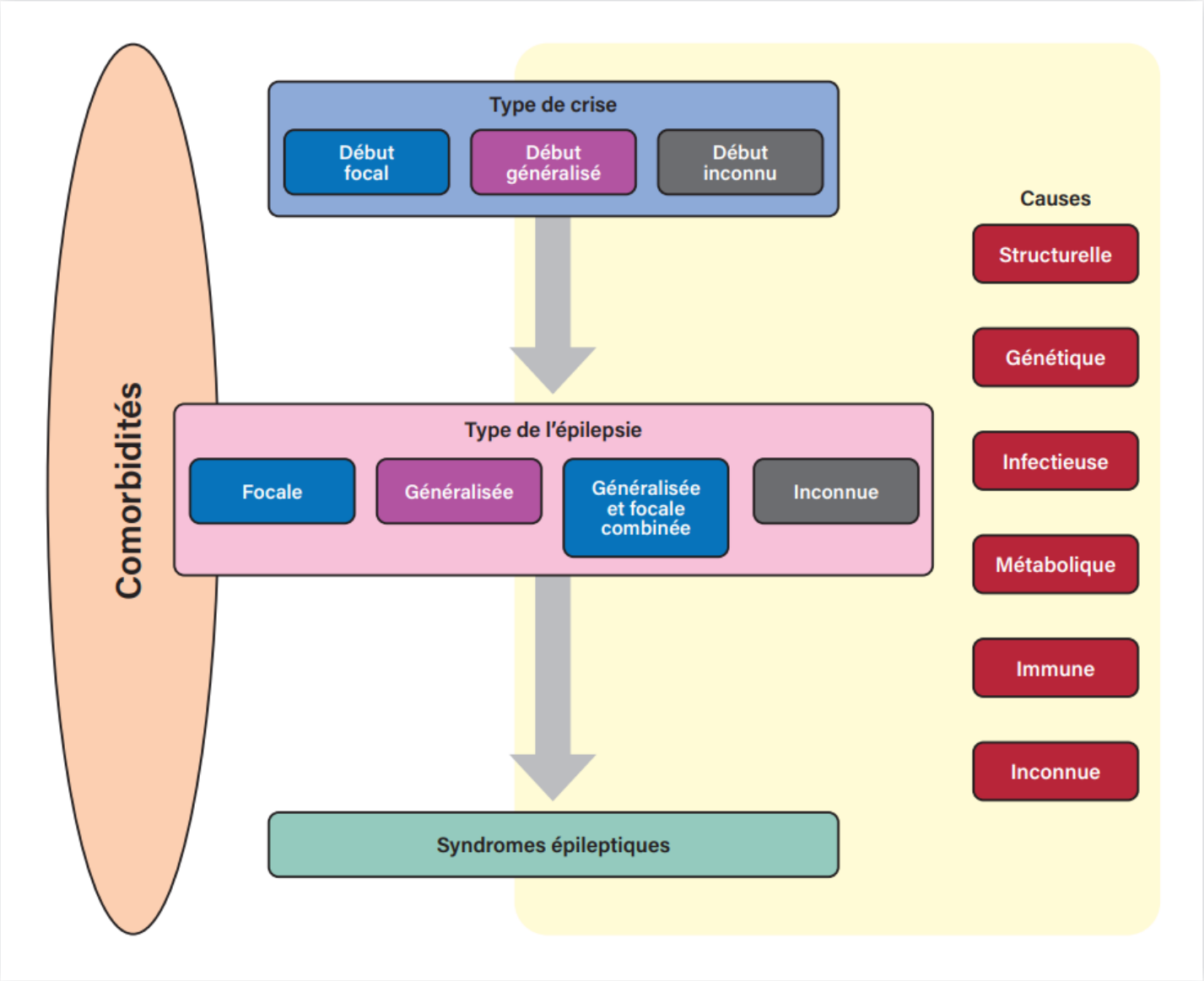


Figure 2. Classification internationale des syndromes épileptiques. D'après la réf. 10.

Étiologies en milieu oncologique

- chez un épileptique connu : éthylisme, 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**
Génétique ou présumée génétique	**Idiopathique**	L'épilepsie est le résultat direct ou la principale manifestation d'une anomalie génétique Il n'y a pas de lésion cérébrale objectivée	➲ Syndromes épileptiques d'origine génétique • syndrome de Dravet • épilepsie absence de l'enfant • épilepsie myoclonique juvénile • épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ➲ Encéphalopathies génétiques ou liées à des anomalies chromosomiques • syndrome de West • chromosome 20 en anneau ➲ Autres
Origine structurelle ou métabolique	**Symptomatique**	Il existe une lésion structurelle (fixée ou évolutive) ou une anomalie du métabolisme clairement identifiée et associée à un risque d'épilepsie	➲ Infection ➲ Traumatisme crânien ➲ Accident vasculaire cérébral ➲ Cancer ➲ Sclérose hippocampique ➲ Pathologies cérébrales neurodégénératives ➲ Lésions périnatales ➲ Hémorragie intraventriculaire ➲ Encéphalopathie ischémique ➲ Anomalies corticales ou du développement cérébral ➲ Syndromes neurocutanés ➲ Erreurs innées du métabolisme ➲ Autres
Inconnue ou indéterminée	**Cryptogénique**		➲ Épilepsie d'origine indéterminée à l'issue du bilan • épilepsie myoclonique bénigne de l'enfant • épilepsie rolandique bénigne ➲ Épilepsie non investiguée

Démarche diagnostique

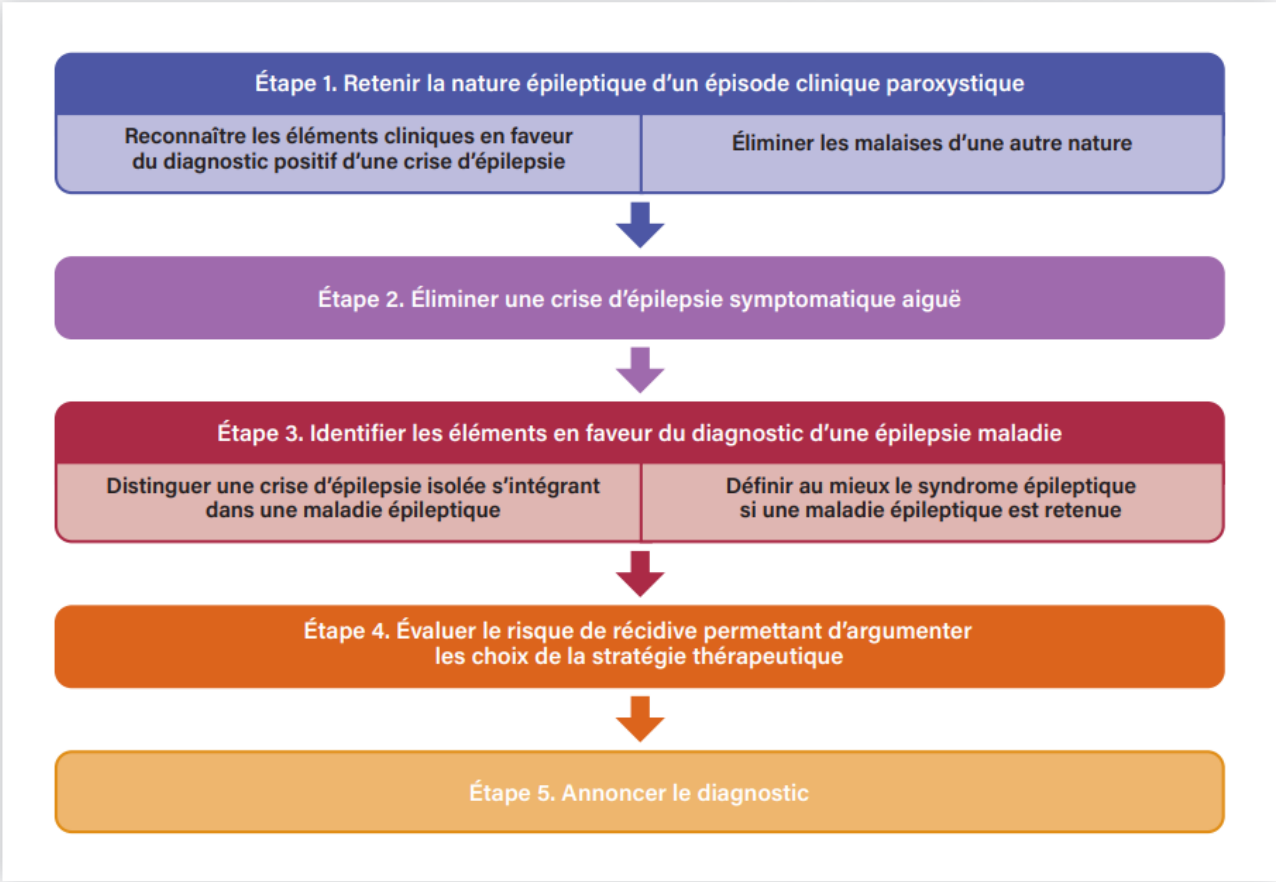
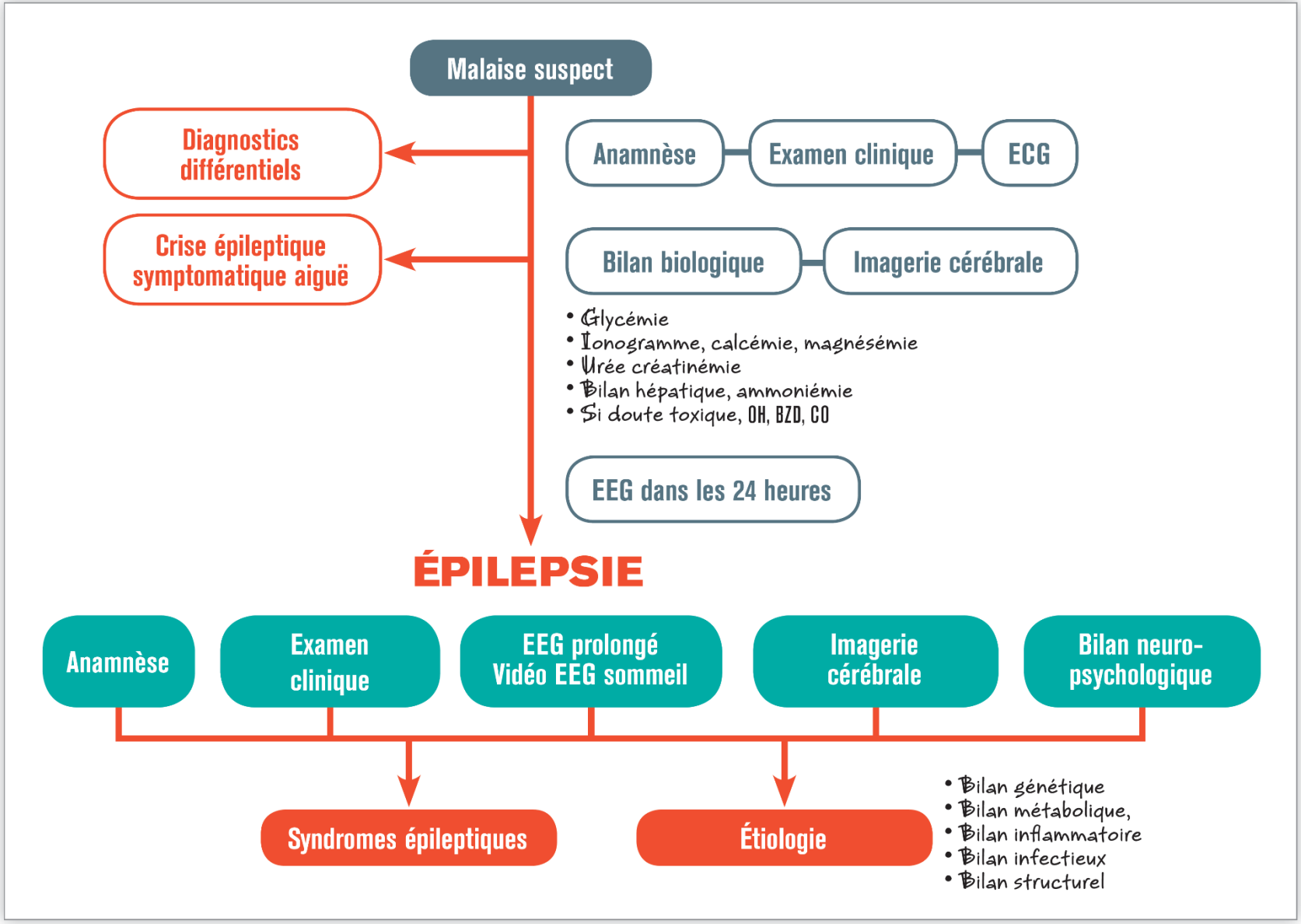


Figure 1. Les cinq étapes du processus diagnostique. D'après la réf. 1.


Malaise suspect
Diagnostics 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

AVC

- Encéphalopathie hypertensive
- Anoxie cérébrale
- Migraine hémiplégique

Pathologies inflammatoires

- SEP
- Sarcoïdose
- Vascularites et connectivites
- Encéphalites auto-immunes

Traumatisme crânien

Grossesse et éclampsie

Causes métaboliques

- Hypo-/hyperglycémie avec acidocétose
- Hyponatrémie < 115 mg/dL
- Hypocalcémie < 5 mg/dL
- Hypomagnésémie < 0,8 mg/dL
- Hyperurémie > 100 mg/dL
- Hypercréatinémie > 10 mg/dL

Pathologies infectieuses

- Méningite et encéphalite
- Abcès cérébral
- Maladies tropicales (neurocysticercose, paludisme)
- VIH
- Endocardite

Causes toxiques et médicamenteuses

- Alcool (sevrage et consommation aiguë)
- Drogues récréatives
- Monoxyde de carbone, métaux lourds, solvants organiques
- Benzodiazépines, barbituriques (sevrage)
- Antidépresseurs : bupropion, clomipramine, maprotiline
- Antipsychotiques : phénothiazines, butyrophénones, clozapine
- Théophylline, bêtabloquants, mépéridine
- Opioïdes, autres analgésiques et antalgiques
- Antibiotiques : bêtalactamines, quinolones, isoniazine
- Antiviraux : aciclovir
- Antihistaminiques
- Ciclosporine
- Agents alkylants

Figure 2. Causes de crises d'épilepsie symptomatiques aiguës.
AVC : accident vasculaire cérébral ; SEP : sclérose en plaques ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine. D'après les réf. 1 et 11.

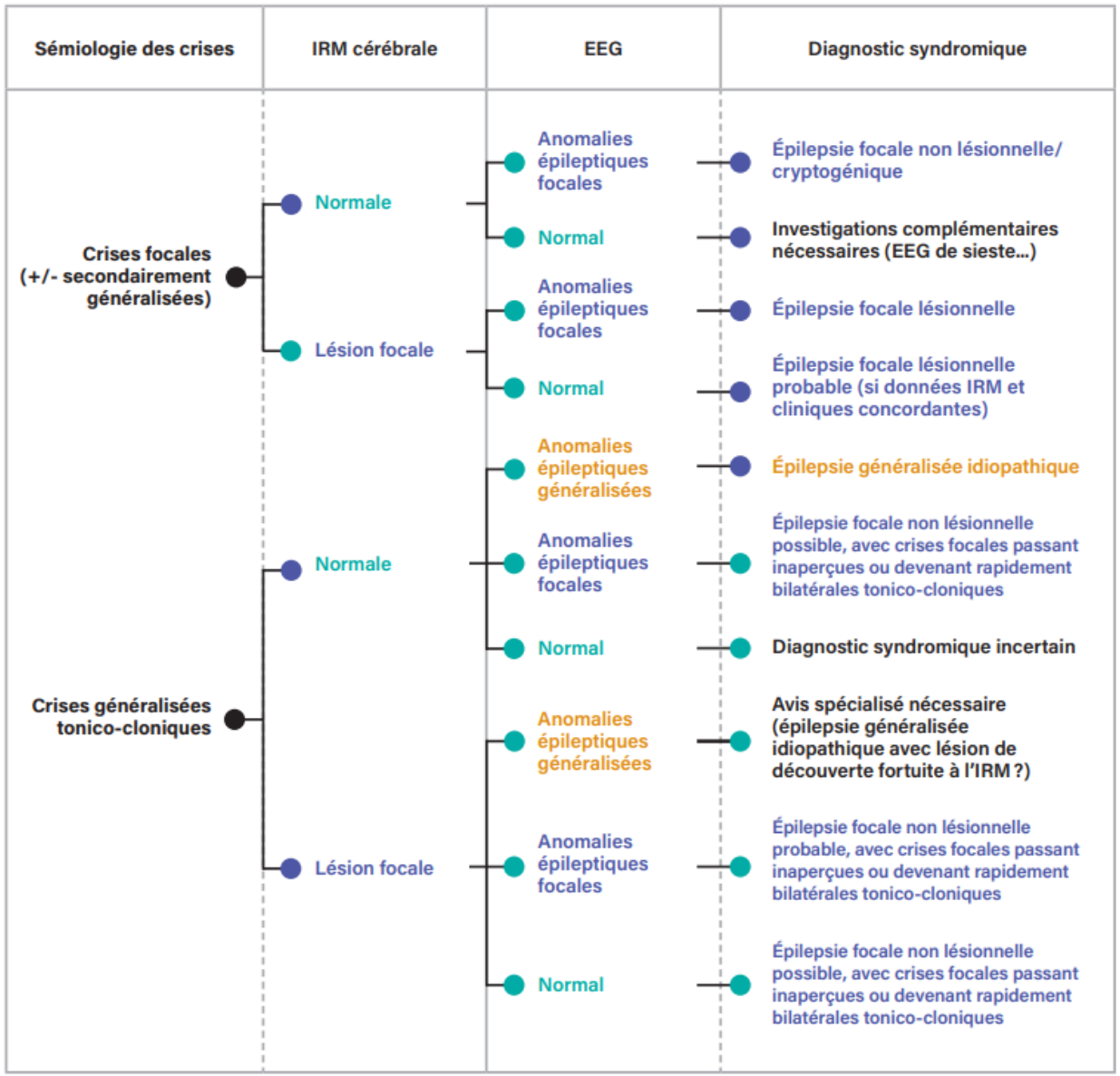


Figure. Arbre hiérarchique du diagnostic syndromique d'une épilepsie. EEG : électroencéphalogramme ; IRM : imagerie par résonance magnétique

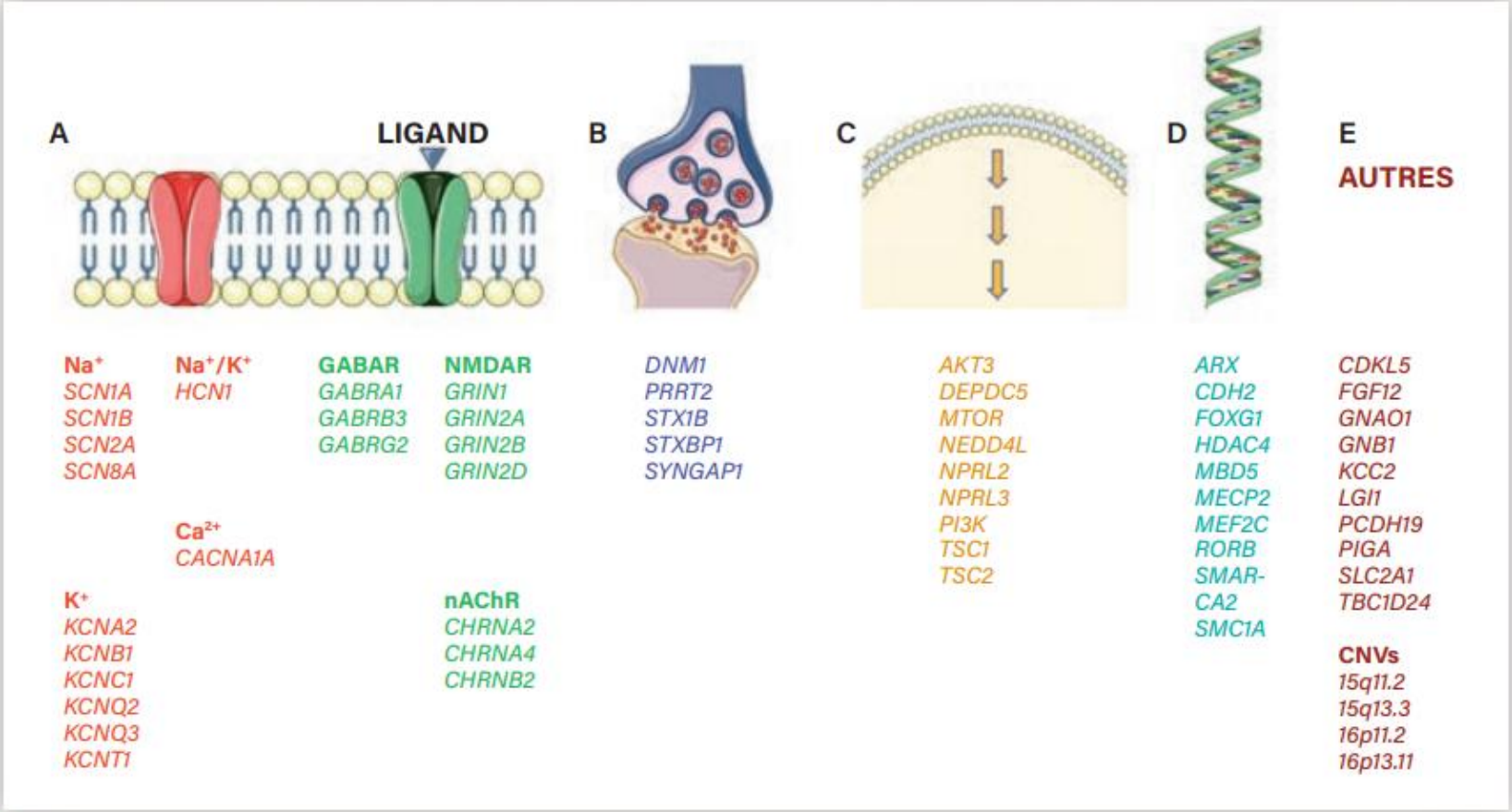


Figure. Principales familles fonctionnelles de gènes associés aux épilepsies humaines. A. Canaux ioniques (incluant les récepteurs de neurotransmetteurs). **Ca^{2+}** : sous-unités de canaux calcium. **K^+** : sous-unités de canaux potassium. **Na^+** : sous-unités de canaux sodium. **Na^+/K^+** : sous-unités de canaux sodium-potassium. GABAR : récepteurs GABAergiques. NMDAR : récepteurs glutamatergiques de type NMDA. nAChR : récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine. **B.** Protéines de fonctionnement de la synapse. **C.** Protéines de la voie mTOR (*mammalian target of rapamycin*). **D.** Régulation transcriptionnelle, remodelage chromatinien. **E.** Autres fonctions. CNVs : variations de nombre de copies. Liste de gènes non exhaustive. Figure adaptée de la réf. 12 et en partie générée en utilisant *Servier Medical Art*, fourni par Servier sous licence *Creative Commons Attribution 3.0 Unported*.

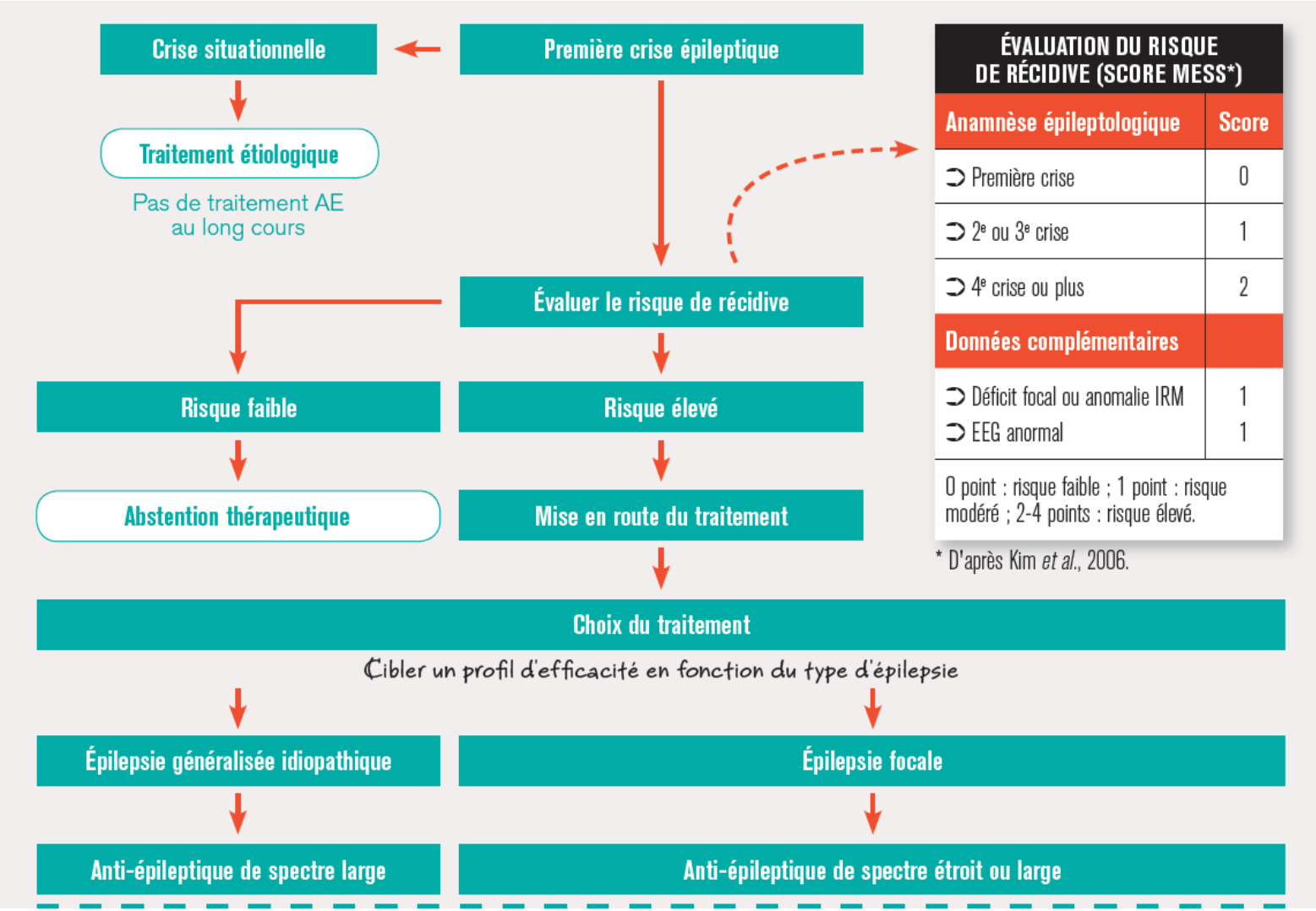
Attitude pratique : pendant la crise

- 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



ÉVALUATION DU RISQUE DE RÉCIDIVE (SCORE MESS*)	
Anamnèse épileptologique	**Score**
⊃ Première crise	0
⊃ 2e ou 3e crise	1
⊃ 4e crise ou plus	2
Données complémentaires	
⊃ Déficit focal ou anomalie IRM	1
⊃ EEG anormal	1

0 point : risque faible ; 1 point : risque modéré ; 2-4 points : risque élevé.

* D'après Kim *et al.*, 2006.

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

Femme en âge de procréer	Autres situations	Femme en âge de procréer (souhait de grossesse, pilule)	Association à des traitements à métabolisme hépatique	Fonction rénale altérée	Autres situations
Lamotrigine	Lamotrigine Valproate de sodium	Lamotrigine Lévétiracétam	Lamotrigine Lévétiracétam Zonisamide	Carbamazépine Oxcarbazépine Lamotrigine	Carbamazépine Oxcarbazépine Lamotrigine Lévétiracétam Zonisamide

Première intention

Si échec

- Lévétiracétam
- Topiramate
- Zonisamide
- Pérampanel

Tous les médicaments actuellement commercialisés (sauf éthosuximide)

± Bilan pré-chirurgical

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 (Epitomax)	Large	Non	Oui	Rénale	> 200 mg/j	Psychiatrie, cognition, lithiase urinaire	100-400 mg/j
Valproate de sodium (Dépakine)	Large	Oui	Oui	Hépatique	Non	Tératogène, 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

© IMAGE POINT FR - UPN / BSIP

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

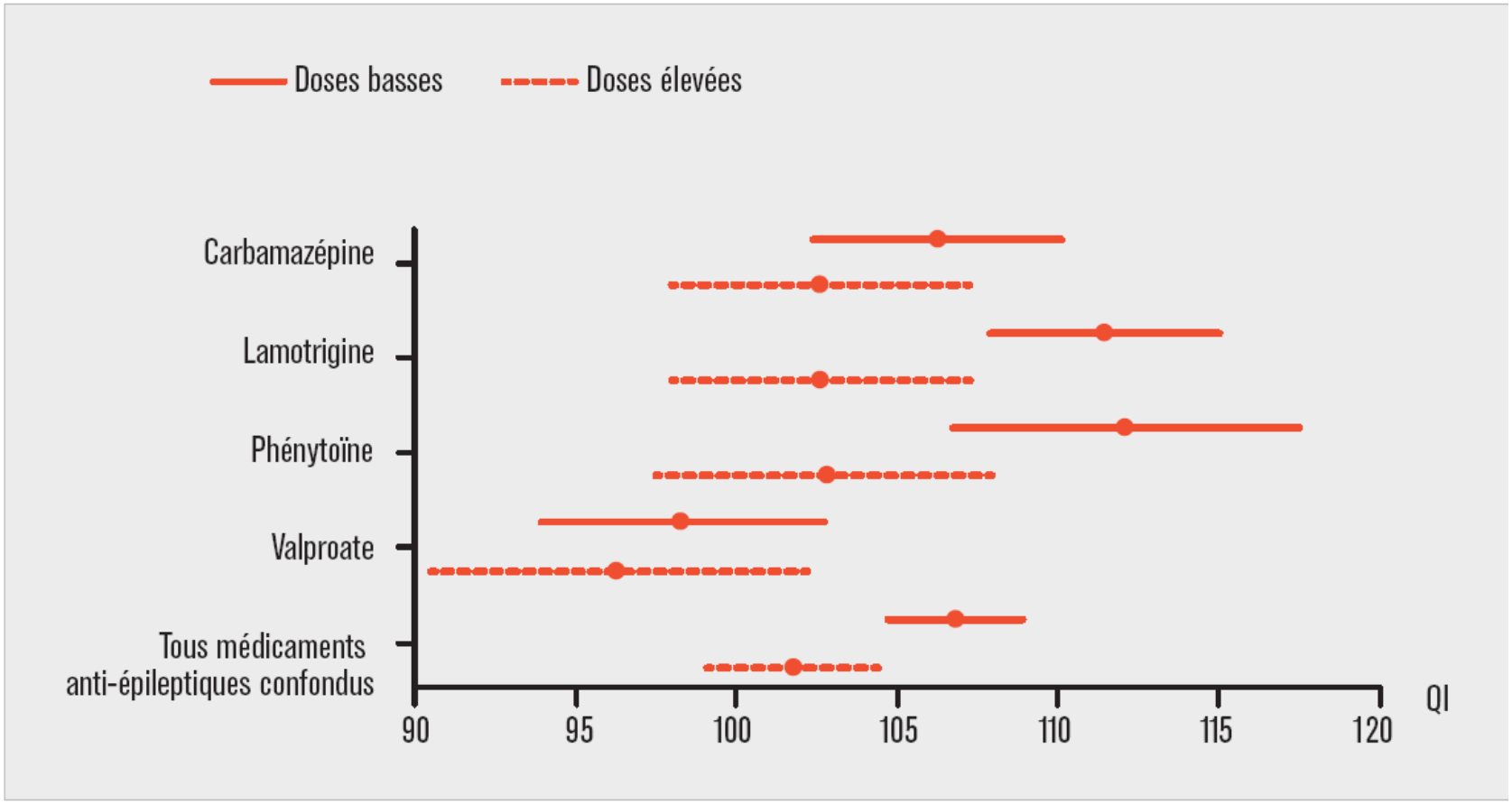


Figure 1. Quotient intellectuel à l'âge de 6 ans des enfants exposés *in utero* à un médicament anti-épileptique en fonction de médicament. 224 enfants suivis 6 ans. QI moyen sous valproate : 97 ; sous carbamazépine : 105 ; sous lamotrigine : 108. QI : quotient intellectuel D'après la réf. 6.

Valproate < 700 mg/j (431 grossesses)	
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 %)
Valproate 700mg/j à 1500mg/j (480 grossesses)	
Cardiaque	10 (2 %)
Oro-faciale	1 (0 %)
Hypospadias	9 (2 %)
Spina bifida	7 (2 %)
Polydactylie	4 (1 %)
Rénale	3 (1 %)
Autre	12 (3 %)
Multiples	4 (1 %)
Pas de malformation	430 (90 %)
Valproate > 1500 mg/j (99 grossesses)	
Cardiaque	7 (7 %)
Hypospadias	5 (5 %)
Spina bifida	2 (2 %)
Autre	3 (3 %)
Multiples	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

Réanimation (2009) 18, 4—12

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
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☆

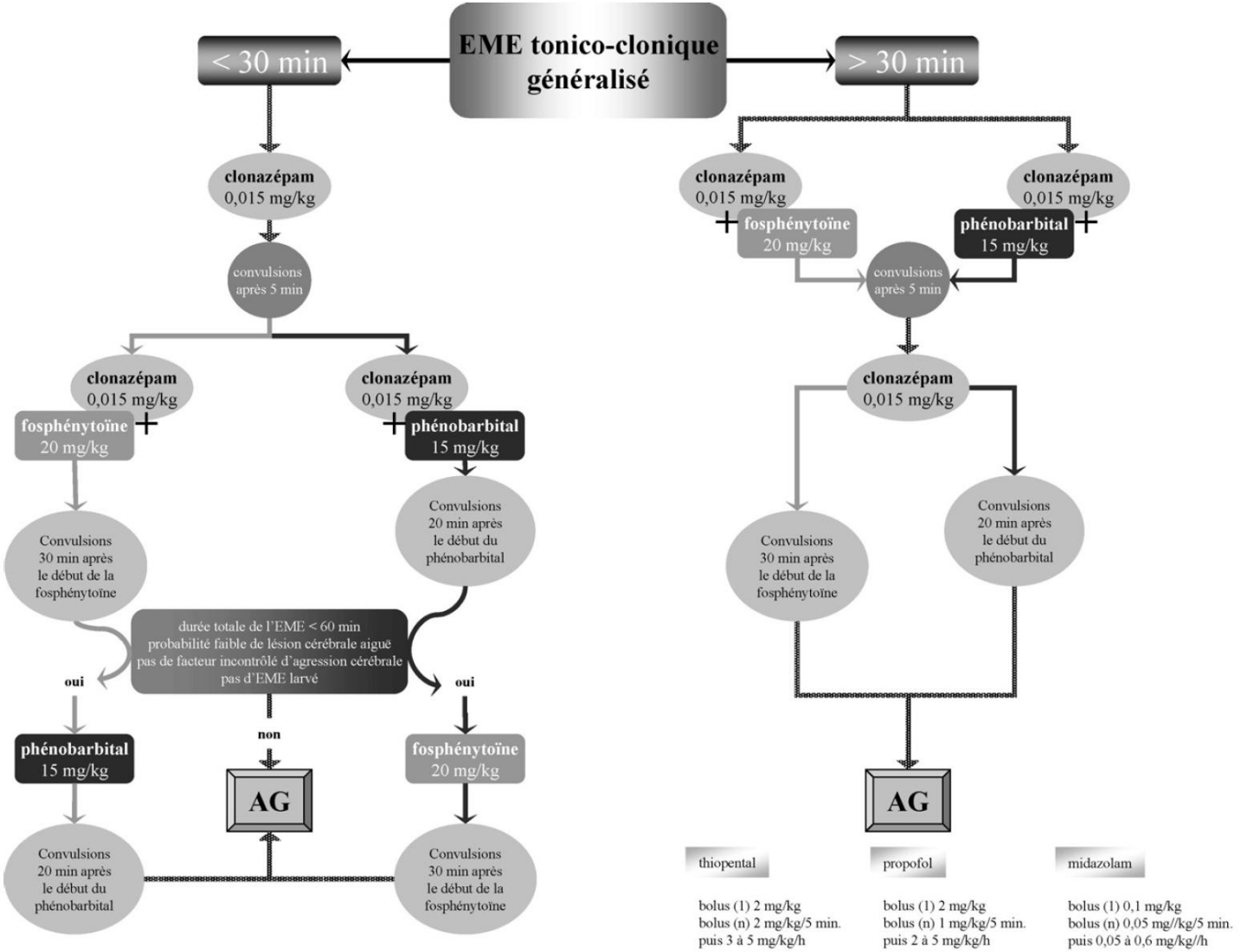


Fig. 1 Diagramme d'utilisation des médicaments antiépileptiques lors d'un EME tonico-clonique généralisé. EME : état de mal épileptique, AG : anesthésie générale. bolus (1) : bolus initial, bolus (n) : bolus itératifs successifs jusqu'à cessation clinique des convulsions, selon tolérance hémodynamique.

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
  - profofol : bolus 2 mg/kg puis de 1 mg/kg jusqu'à arrêt des convusions puis 2 à 5 mg/kg/h iv continu
  risque : syndrome de perfusion du propofol, potentiellement fatal : défaillance cardiovasculaire avec acidose lactique, hypertriglycéridémie, 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

	Hinchey et al. 1996 ***n* = 15**	**Casey et al. 2000** ***n* = 16**	**Bartynski et Boardman 2007** ***n* = 136**	**McKinney et al. 2007** ***n* = 76**	**Lee et al. 2008** ***n* = 36**	**Burnett et al. 2010** ***n* = 79**
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
- Leukoaraïose 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-TNFα) [26]
Immunoglobulines intraveineuses [27]
Protéine Anti-TNFα
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 leurocytaires [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 récidive (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[a]
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

[a] 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 immunoglobin; NDMR—N-methyl-D-aspartate receptor; SCLC—small cell lung cancer; VGCC—voltage-gated calcium channel.

Tableau 1 Syndromes neurologiques paranéoplasiques classiques et non classiques

	Classique	**Non classique**
Cerveau, nerfs crâniens et rétine	Dégénérescence cérébelleuse Encéphalite limbique Encéphalomyélite Opsoclonus–Myoclonus	Encéphalite du tronc cérébral Névrite optique Rétinopathie associée à un cancer Rétinopathie associée à un mélanome
Moelle épinière		Syndrome de l'homme raide Myélite, myélopathie nécrosante 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
Anticorps paranéoplasiques bien caractérisés		
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
Anticorps paranéoplasiques partiellement caractérisés		
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
Anticorps présent associé ou non à un cancer		
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

Anti-Hu, anti-Yo et Anti-Ri proviennent des initiales des noms des premiers patients chez qui on a retrouvé ces anticorps.
PCA-1 = *Purkinje cell antibody* ; ANNA-1 et ANNA-2 = *antineuronal nuclear antibodies* de type 1 et de type 2 ; CV2 = CRMP5 = *collapsin response mediator protein* 5 ; mGluR1 = *metabotropic glutamate receptor* 1 ; NMDA = N-methyl-D-aspartate ; VGKC = *voltage-gated potassium channels* ; VGCC = *voltage-gated calcium channels* ; AChR = *acetylcholine receptor* ; nAChR = *neuronal* AChR ; GAD = *glutamic acid decarboxylase*.
* L'antigène principal est Ma2 ; les patients pourraient développer des anticorps anti-Ma1.
** Anticorps qui réagissent avec des antigènes cellulaires de surface.

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 (%)
Encéphalopathie aiguë	MTX	10
	Ifosfamide	10–30
	5-FU	5
	IL-2	4–7
	IFN	7
	L-asparaginase, carmustine, capécitabine, carboplatine, chlorambucil, cisplatine, cyclophosphamide, cyclosporine, cytarabine, docétaxel, étoposide, fludarabine, gemcitabine, nélarabine, paclitaxel, procarbazine, taxane, thiotépa (hautes doses), vinca-alcaloïdes	
Syndrome cérébelleux	Aracytine	3
	Capécitabine, carmustine, ifosfamide, vincristine	
Épilepsie	Busulfan	10
	Cisplatine, cyclophosphamide, ifosfamide, méthotrexate, nélarabine, taxanes, témozolomide, vincristine	
Accident vasculaire	L-asparaginase	5
	L-asparaginase + MTX	10
	Carboplatine, carmustine, cisplatine, cyclophosphamide, 5-FU, gemcitabine, méthotrexate, paclitaxel	
Microangiopathie thrombotique	Cisplatine, mitomycine C, gemcitabine, anti-VEGF	
PRES	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	
LEMP	Cyclophosphamide, alemtuzumab, rituximab, sirolimus, tacrolimus, brentuximab védotine	

DOI 10.1007/s13546-016-1252-x

Les inhibiteurs des points de contact immunitaire

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

			ICI			CSF		
Patient no.	Age, years	PD-L1 (%)	Agent, line	Infusions before onset, n	First neurological signs	WBC/mm^3 (% lymphocytes)	Protein level (g/l)	MRI findings
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[a]	1	Confusion, aphasia, obnubilation	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.

[a] As part of a protocol.