



Université Paris-VI

Neuro-pathologie

DCEM2 - DCEM3

2000

Les neurologues du groupe Pitié-Salpêtrière

Mise à jour : 28 juin 2000

Sommaire

3 **Sommaire**

7 **Chapitre 1 : Pathologie musculaire**

7	1.1	Introduction
8	1.2	Démarche diagnostique
8	1.2.1	Penser à une affection musculaire
9	1.2.2	Réunir les éléments cliniques et paracliniques pour parvenir au diagnostic étiologique
9	1.2.2.1	Diagnostic des principales affections musculaires
13	1.2.2.2	L'interrogatoire
13	1.2.2.3	L'examen clinique
14	1.2.2.4	Les examens complémentaires
17	1.2.3	Une stratégie diagnostique sera élaborée en combinant les différentes informations recueillies
18	1.3	Description des principales affections musculaires
18	1.3.1	Affections musculaires à début néonatal
18	1.3.2	Affections musculaires se manifestant par un déficit musculaire lentement évolutif, héréditaire
18	1.3.2.1	Affections transmises selon un mode dominant
19	1.3.2.2	Affections de transmission récessive liée à l'X (mère transmettrice, asymptomatique, garçons atteints)
20	1.3.2.3	Dystrophies musculaires autosomiques récessives
21	1.3.2.4	Dystrophies hétérogènes sur le plan génétique
21	1.3.3	Affections musculaires acquises, évolutives
21	1.3.3.1	Les myopathies inflammatoires
25	1.3.3.2	Les myopathies endocriniennes
26	1.3.3.3	Les myopathies toxiques et iatrogènes
27	1.3.4	Affections musculaires induisant des épisodes paralytiques récidivants
27	1.3.5	Affections musculaires se manifestant par une ophtalmoplégie ± troubles bulbaires ± déficit et / ou fatigabilité des membres
27	1.3.5.1	La myasthénie
30	1.3.5.2	Une myopathie oculaire est évoquée lorsque l'ophtalmoplégie a une évolution chronique, lentement progressive
30	1.3.6	Myopathies à l'origine d'une intolérance à l'effort ± myolyse
30	1.3.7	Myopathies iatrogènes et toxiques
31	1.3.8	Élévation isolée des CPK
31	1.4	Conclusions

33	Chapitre 2 : Pathologie du Nerf Périphérique
33	2.1 Rappels anatomiques
33	2.1.1 Macroscopie
34	2.1.2 Microscopie
34	2.1.2.1 Les gaines des fibres nerveuses
35	2.1.2.2 Les gaines des troncs nerveux
35	2.2 Rappels de physiopathologie
35	2.2.1 Sur le plan histologique
35	2.2.1.1 Atteinte du corps cellulaire
35	2.2.1.2 Atteinte de l'axone
36	2.2.1.3 Atteinte de la myéline
36	2.2.1.4 Atteinte interstitielle
36	2.2.2 Sur le plan anatomique
36	2.2.2.1 Atteinte des racines
37	2.2.2.2 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes
37	2.2.2.3 Atteinte des troncs nerveux
37	2.2.2.4 Atteinte de type polynévritique
38	2.3 Stratégie du diagnostic clinique et moyens diagnostiques paracliniques
38	2.3.1 Clinique
40	2.3.2 Examens paracliniques
40	2.4 Les syndromes et leurs étiologies
40	2.4.1 Les syndromes radiculaires
41	2.4.1.1 Aux membres inférieurs
42	2.4.1.2 Aux membres supérieurs
42	2.4.2 Les syndromes des nerfs rachidiens
42	2.4.2.1 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes cervicales
43	2.4.2.2 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes dorsales
43	2.4.2.3 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes lombaires, sacrées et coccygienne
43	2.4.3 Les syndromes tronculaires
44	2.4.3.1 Aux membres inférieurs
44	2.4.3.2 Aux membres supérieurs
45	2.4.3.3 A la face
47	2.4.4 Les polyneuropathies
47	2.4.4.1 Classifications et étiologies
48	2.4.4.2 Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice de l'alcoolisme chronique
48	2.4.4.3 Polyneuropathie axonale sensitive au cours du diabète
49	2.4.4.4 Polyneuropathie ataxiante par ganglionopathie paranéoplasique
50	2.4.4.5 Polyneuropathie au cours d'une dysglobulinémie IgM
51	2.4.4.6 Polyneuropathie de l'amylose acquise
51	2.4.4.7 Polyneuropathie toxique iatrogène à la vincristine
52	2.4.4.8 Polyneuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth (CMT)
53	2.4.4.9 Neuronopathie motrice héréditaire de type amyotrophie spinale progressive et sclérose latérale amyotrophique
54	2.4.4.10 Polyneuropathies démyélinisantes au cours des polyradiculonévrites

56	2.4.4.11	Mononévrites multiples au cours de la périartérite noueuse
57	2.5	Annexes : étiologies des polyneuropathies
57	2.5.1	Causes des polyneuropathies aiguës
58	2.5.2	Causes des polyneuropathies subaiguës
59	2.5.3	Causes des polyneuropathies chroniques
59	2.5.4	Causes des neuropathies douloureuses
60	2.5.5	Causes des neuropathies avec atteinte du système nerveux autonome
60	2.5.6	Causes des neuropathies sensibles pures ou à prédominance sensitive
61	2.5.7	Causes des neuropathies ataxiantes
62	2.5.8	Causes des neuropathies associées à une atteinte des nerfs crâniens

63 **Chapitre 3 : Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse**

64	3.1	Sémiologie électrophysiologique élémentaire
64	3.1.1	Étude de la conduction motrice
64	3.1.1.1	Étude de la conduction motrice distale
64	3.1.1.2	Étude de la conduction motrice étagée
65	3.1.2	Étude de la conduction proximale
66	3.1.3	Étude de la conduction sensitive
66	3.1.4	Étude de la transmission neuromusculaire
67	3.1.5	Examen électromyographique proprement dit (EMG)
67	3.1.5.1	EMG de repos
67	3.1.5.2	EMG de contraction volontaire
68	3.2	Principaux syndromes électrophysiologiques d'atteinte des nerfs et des muscles
68	3.2.1	Syndromes d'atteinte d'un nerf ou d'une racine
68	3.2.2	Syndromes de poly(radiculo)neuropathies et de multineuropathies
69	3.2.3	Syndromes d'atteinte neurogène motrice pure
70	3.2.4	Syndromes d'atteinte myogène
70	3.2.5	Syndromes d'altération de la transmission neuromusculaire

71 **Chapitre 4 : Sclérose en plaques et principaux diagnostics différentiels**

71	4.1	Introduction
71	4.2	Epidémiologie
72	4.3	Génétique
72	4.4	Anatomie pathologique
73	4.5	Etiologie
73	4.6	Physiopathologie
74	4.7	Clinique
74	4.7.1	Etude analytique
76	4.7.2	Regroupement symptomatique
77	4.8	Examens complémentaires
77	4.8.1	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

77	4.8.2	La ponction lombaire
77	4.8.3	L'étude des potentiels évoqués
78	4.9	Diagnostic
79	4.9.1	Diagnostic positif
79	4.9.2	Diagnostic différentiel
80	4.10	Aspects évolutifs
80	4.11	Traitement

83 **Références**

Chapitre 1

Pathologie musculaire

Pr. B. Eymard

1.1 Introduction

Longtemps, le terme de myopathie a renvoyé à la myopathie décrite par Duchenne de Boulogne au milieu du XIX^{ème} siècle, touchant le jeune garçon, transmise par les femmes. Aujourd'hui plusieurs dizaines de maladies musculaires ont été identifiées sur des bases cliniques, histopathologiques, et la définition moléculaire de nombre d'entre elles est acquise. Plusieurs traités récents ont été consacrés à ces affections. Les principales affections musculaires sont regroupées selon leur physiopathologie connue ou présumée (voir tableau 1 page 7) :

1. dystrophie musculaire caractérisée par une altération primaire des fibres musculaires et une disparition progressive de celles-ci,
2. myopathies dites congénitales où le développement de la fibre musculaire au cours de la période fœtale est perturbé, conduisant à des altérations de la structure interne des fibres,
3. myopathies dites métaboliques car secondaires à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses), de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales),
4. affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire (syndromes myotoniques, paralysies périodiques),
5. affections musculaires acquises, d'origine inflammatoire, toxique et iatrogène, endocrinienne,
6. syndromes myasthéniques, dus à une perturbation de la transmission neuromusculaire.

Tableau 1 : classification physiopathologique des affections musculaires

dystrophies musculaires †	caractérisées par une altération primaire des fibres entraînant disparition progressive de celles-ci
myopathies congénitales †	caractérisées par une perturbation du développement de la fibre musculaire, habituellement associée à des altérations de la structure interne des fibres

myopathies métaboliques †	correspondant à un dysfonctionnement de la voie de dégradation des sucres (glycogénoses), du métabolisme des graisses (lipidoses), de la chaîne respiratoire mitochondriale (myopathies mitochondriales)
affections musculaires dues à une anomalie de l'excitabilité membranaire †	(syndromes myotoniques, paralysies périodiques)
affections musculaires acquises, d'origine inflammatoire, toxique, iatrogène ou endocrinienne	
syndromes myasthéniques	secondaires à une perturbation de la transmission neuromusculaire
† affections d'origine génétique	

1.2 Démarche diagnostique

La démarche diagnostique en pathologie musculaire doit être rigoureuse, comportant une écoute attentive des malades, une observation de leur comportement et un examen conduit systématiquement. Elle comprend plusieurs étapes.

1.2.1 Penser à une affection musculaire

On évoque d'emblée une maladie musculaire devant une myolyse aiguë (tableau brutal de nécrose musculaire avec forte élévation des CPK et myoglobulinurie), devant un déficit moteur progressif, prédominant aux racines, s'accompagnant d'une modification du volume musculaire (amyotrophie, parfois hypertrophie) et souvent d'une élévation des CPK. Mais il faut savoir y penser dans d'autres circonstances : hypotonie néonatale, ophtalmoplégie chronique qui peut se limiter à un ptosis sans diplopie, contractures musculaires, intolérance à l'effort évocatrice de myopathie métabolique lorsque se conjuguent simultanément lors de l'exercice un enraidissement douloureux des muscles (\pm crampes), une perte en puissance (fatigabilité) et un essoufflement.

1.2.2 Réunir les éléments cliniques et paracliniques pour parvenir au diagnostic étiologique

1.2.2.1 Diagnostic des principales affections musculaires

Affections musculaires à début néonatal

expression clinique

hypotonie néonatale

démarche diagnostique

antécédents familiaux, biopsie musculaire, EMG, cardiomyopathie, contexte métabolique (acidose lactique, acidurie organique), enquête génétique : expansion de triplets CTG, délétion gène SMN, autres

principales entités

- myopathies congénitales : biopsie : bâtonnets, central core, multi-minicore, myotubulaire, centronucléaire, autres
- dystrophies musculaires congénitales avec ou sans déficit en mérosine
- steinert néonatal (expansion de triplets CTG)
- affections métaboliques : anomalies de la chaîne respiratoire, de l'oxydation des graisses, déficit en maltase acide
- amyotrophie spinale infantile (délétion gène SMN)
- cas particulier des formes légères de myopathies congénitales diagnostiquées à l'âge adulte

Déficit musculaire proximal lentement progressif, héréditaire

diagnostic

transmission, répartition du déficit, myotonie, distribution des rétractions, cardiopathie, biopsie : formule dystrophique, anomalies de la dystrophine, des sarcoglycanes, étude génétique

principales entités

autosomique dominante

- myopathie facioscapulohumérale : face, ceinture scapulaire, atteinte asymétrique ; délétion 4q35
- Steinert : face, déficit distal, myotonie, cataracte, bloc de conduction cardiaque ; expansion CTG

récessive liée à l'X (garçon atteint, mère transmettrice)

- Duchenne (précoce et sévère)
- Becker (plus tardive et moins sévère)

en commun : pas d'atteinte faciale, gros mollets, cardiopathie, déficit musculaire en dystrophine, délétion gène de la dystrophine (2/3 des cas)

autosomique récessive

- calpaïnopathies : anomalies de la calpaïne en western-blot, mutations du gène (Chr 15q)
- sarcoglycanopathies (déficit membranaire de l'expression des sarcoglycanes, génétique)
- dysferlinopathies (génétique : localisation 2p13)

Déficit musculaire distal lentement progressif, héréditaire

myopathies distales : récessives, précoces : Miyoshi (dystrophique), Nonaka (vacuoles) ; dominantes, tardives : Welander (Suède), Markesberry et Griggs, Finlandaise

Rétractations au premier plan, affectant les coudes et le rachis, troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque, déficit modéré et peu évolutif, histoire familiale

- Emery-Dreifuss lié à l'X : déficit en émerine (muscle, lymphocytes) ; recherche de mutations Xp28
- Emery-Dreifuss de transmission dominante : mutations du gène de la lamine : 1q11)

Déficit musculaire acquis, rapidement évolutif

diagnostic

contexte inflammatoire, plurisystémique, toxique, iatrogène, endocrinien, biopsie

principales entités

- inflammatoires : polymyosite, dermatomyosite, myosite à inclusion
- toxiques et iatrogènes : alcool + tableau VI
- endocriniennes : hyper et hypothyroïdie, Cushing, hyperparathyroïdie

Syndromes myotoniques

diagnostic

myotonie, paramyotonie, transmission, déficit distal ou proximal, atteinte plurisystémique, étude de l'ADN, biopsie

principales entités

- maladie de Steinert (voir supra) , étiologie la plus fréquente ; expansion CTG
- PROMM : myopathie proximale avec myotonie ; proche du Steinert, mais déficit proximal, pas d'expansion CTG
- les myotonies congénitales : début précoce, pas de déficit ni atteinte plurisystémique ; dominante = Thomsen, récessive = Becker ; mutations du gène du canal chlore
- paramyotonie de Von Eulenburg : aggravation de la myotonie à la répétition du mouvement et au froid, transmission dominante, mutations du gène du canal sodium
- syndrome de Schwartz-Jampel : chondrodysplasie, dysmorphie

Episodes paralytiques récidivants

diagnostic

kaliémie au cours de la crise, antécédents familiaux, myotonie, biopsie, étude de l'ADN

principales entités

héréditaires à transmission dominante

- paralysie familiale hypokaliémique ; mutations du gène du canal calcium
- paralysie familiale hyperkaliémique : myotonie, mutation gène canal sodium

dans les 2 cas vacuoles et agrégats tubulaires

acquises

- hypokaliémique : thyrotoxicose, diarrhée, vomissements, diurétiques, hyperaldostéronisme
- hyperkaliémie : insuffisance rénale, insuffisance surrénale

Ophthalmoplégie ± troubles bulbaires ± déficit ou fatigabilité des membres

diagnostic

profil évolutif, notion familiale, atteinte plurisystémique, test au tensilon, bloc NM, dosage d'anticorps anti-RACH, biopsie, génétique

principales entités

- myasthénie : poussées, Reversol +, bloc NM, présence d'anticorps anti-RACH
- myopathie mitochondriale : notion familiale, intolérance à l'effort avec myalgies, essoufflement, surdité, rétinite pigmentaire, cardiopathie, ataxie cérébelleuse, hyperlactatémie, biopsie : surcharge mitochondriale : ragged red fibers
- myopathie oculopharyngée : autosomique dominante, absence d'atteinte plurisystémique après 60 ans, biopsie : vacuoles bordées, tubulofilaments de 8.5 nm ; génétique : expansion GCG du gène de la Poly A Binding Protein (14q11)

Myolyse et/ou intolérance à l'effort

démarche diagnostique

recherche d'épisodes de nécrose musculaire aiguë (myolyse), épreuve d'effort (production d'acide lactique), biopsie (accumulation de glycogène ou de lipides, dosages enzymatiques)

principales entités

- glycogénoses : déficit en phosphorylase (McArdle), phosphorylase kinase, enzymes de la glycolyse, myolyse, intolérance à l'effort bref, absence d'élévation des lactates à l'effort, surcharge en glycogène à la biopsie
- déficit en carnitine palmityl transférase : myolyse après jeûne et/ou effort prolongé biopsie normale ou surcharge discrète en lipides, activité enzymatique diminuée (lymphocytes et muscle)
- myopathies mitochondriales : pas de myolyse, hyperlactacidémie, atteinte plurisystémique, biopsie : ragged red fibers
- autres déficits enzymatiques : myoadénylate déaminase, bêtaoxydation, inconnus

diagnostic différentiel
douleurs psychogènes

Myopathies iatrogènes
voir tableau 2

Tableau 2 : myopathies iatrogènes

myopathie focale	effet direct de l'aiguille, effet dû au produit injecté : opiacés, chlorpromazine
myopathie aigüe ou subaigüe, douloureuse et déficitaire	hypocholéstérolémians, acide epsilon caproïque, émétine, vincristine, zidovudine (azt), cimétidine, lithium, danazol, certains cytotoxiques, produits donnant une hypokaliémie : diurétiques, laxatifs, amphotéricine B, réglisse
myolyse aigüe	lithium, barbituriques, benzodiazépine, antihistaminiques, neuroleptiques, paracetamol, oxyprenolol, phenformine, glutéthimide (contexte favorisant : coma, crises comitiales), hypokaliémians (voir supra), etc
myopathie subaigüe ou chronique avec déficit indolore	corticoïdes, chloroquine, colchicine, maléate de perhexilline
syndromes myasthéniques	antibiotiques : aminoglycosides, polymyxine, tétracyclines anesthésiques : curare, suxaméthonium bétabloquants, chlorpromazine, phénytoïne, triméthadione, procaïnamide, colchicine, D pénicillamine
myotonie	diazocholsterol, acide epsilon caproïque, chloroquine bétabloquants, suxaméthonium : aggravation d'une myotonie préexistante (Steinert)
hyperthermie maligne	produits en cause : suxaméthonium, halotane effet préventif et thérapeutique du Dantrolène contexte : affection musculaire primitive, autosomique dominante, myopathie congénitale à central core, myotonie congénitale, Duchenne/Becker
myopathies inflammatoires	pénicillamine, cimetidine réaction du greffon contre l'hôte : polymyosite tryptophane : fasciite

1.2.2.2 L'interrogatoire

Les informations recueillies à l'interrogatoire sont essentielles pour parvenir au diagnostic étiologique :

- Nature des symptômes.
- Profil chronologique : âge de début (période néonatale jusqu'à l'âge adulte), rapidité d'évolution de la symptomatologie. Ainsi, devant un tableau de déficit musculaire apparu dès la naissance, avec hypotonie, retard à la marche, difficulté pour courir, on évoque une myopathie congénitale. Dans d'autres cas, il y a aggravation progressive : le déficit débute par une difficulté pour courir, monter les escaliers, se relever de l'accroupissement, puis la faiblesse s'aggravant, le lever d'une chaise nécessite l'aide des mains (signe du tabouret) et le périmètre de marche se réduit à un stade plus avancé, l'utilisation d'une canne devient nécessaire, puis la perte de la marche peut survenir.
- Transmission familiale : on recherche, en dressant l'arbre généalogique, non seulement des cas identiques, mais également des formes beaucoup plus discrètes et on ne doit pas négliger d'autres pathologies qui pourraient avoir un rapport avec une affection musculaire (par exemple une cardiomyopathie).
- Recherche d'un contexte iatrogène ou toxique

On doit combiner entre elles les informations de l'interrogatoire : un déficit musculaire rapidement évolutif, sans notion familiale, est très en faveur d'une affection musculaire acquise inflammatoire, toxique ou endocrinienne.

1.2.2.3 L'examen clinique

L'examen clinique doit être simple, permettant de répondre à des questions précises :

- Existe-t-il un déficit moteur et quelles en sont les caractéristiques ? Un déficit purement moteur à prédominance proximale, avec respect des réflexes ostéotendineux, abolition du releveur idiomusculaire, absence de fasciculations est évocateur d'une atteinte primitivement musculaire. Si le déficit est absent ou très discret, contrastant avec une importante gêne fonctionnelle, la recherche d'une fatigabilité musculaire prend tout son sens : après quelques accroupissements le patient ne peut plus se relever, il ne peut tendre les bras durablement (délai normal supérieur à 2 minutes et demi) ni garder les jambes fléchies (délai normal supérieur à 75 secondes). La notion de fatigabilité prédominante oriente vers deux étiologies : a) une myasthénie, en faveur de laquelle on recherchera une diplopie, des troubles de déglutition et de phonation ; b) une myopathie métabolique, d'autant qu'il existe à l'effort, en plus de la fatigabilité, des douleurs et un enraidissement allant jusqu'à la crampe.

On recherche, en association au déficit, des douleurs à la pression des muscles (en faveur d'une myopathie inflammatoire), une modification du volume musculaire : l'association atrophie des cuisses / hypertrophie des mollets se voit dans la dystrophie de Duchenne ou de Becker. La mise en évidence d'une myotonie spontanée (crispation de la main en flexion, avec difficulté à étendre les avec le marteau réflexe, renverra à une affection musculaire avec myotonie, et en premier lieu à la maladie de Steinert.

La présence de rétractions tendineuses est importante à relever. D'autres localisations, cou-

des, rachis sont particulièrement intéressantes, lorsqu'elles sont précoces, au premier plan de la symptomatologie, car elles orientent vers une myopathie d'Emery-Dreifuss.

Existe-t-il une ophtalmoplégie extrinsèque qui peut se limiter à un ptosis ? Si oui, on envisage une myasthénie et une myopathie oculaire, le plus souvent mitochondriale. La variabilité franche (ptosis alternant, période de régression complète) est en faveur de la myasthénie, confirmée par un test positif au Reversol.

— Existe-t-il d'autres signes que l'atteinte musculaire ?

Une altération de l'état général, une éruption cutanée, une arthrite, une éruption cutanée, doivent faire chercher une polymyosite ; une cataracte orientera vers une maladie de Steinert.

1.2.2.4 Les examens complémentaires

Les examens complémentaires les plus couramment pratiqués sont le dosage des CPK, l'électromyogramme, le scanner musculaire, les explorations métaboliques, la biopsie. Ils seront choisis et interprétés en fonction du contexte clinique.

Le dosage des CPK sériques

L'élévation des CPK sériques traduit une altération de la membrane musculaire en regard de zones nécrotiques, mais elle est indépendante de l'étiologie de l'affection musculaire ; elle peut manquer dans certaines maladies primitivement musculaires.

L'électromyogramme

Les informations les plus précieuses sont 1) la caractérisation myogène ou neurogène de l'atteinte, 2) la mise en évidence d'une myotonie et d'un bloc neuromusculaire. Il faut se garder dans la majorité des cas de formuler un diagnostic étiologique à partir de cet examen. Des salves myotoniques sont caractéristiques des affections musculaires avec myotonie (le plus souvent, maladie de Steinert) ; elles correspondent à un phénomène myotonique cliniquement décelable (spontané ou provoqué par la percussion).

Lors de la contraction volontaire, on retrouve en détection dans les affections primitivement musculaire un aspect bas volté et trop riche du tracé, fait de très nombreux potentiels d'unité motrice (PUM), morphologiquement anormaux. La stimulation répétitive permet de détecter un bloc neuromusculaire caractéristique d'une myasthénie.

L'imagerie musculaire

Le scanner est la technique la plus utilisée car très rapide et performante pour préciser le siège des remaniements musculaires ; l'IRM est indiquée lorsque l'on recherche une pathologie inflammatoire, car certaines séquences permettent de différencier un remaniement graisseux d'une atteinte inflammatoire.

L'épreuve d'effort

L'épreuve d'effort sur bicyclette ergométrique est très utile devant un tableau d'intolérance à l'effort qu'elle permet d'authentifier (réduction de la puissance et de la consommation d'oxygène, élévation des CPK en fin d'exercice) et dont elle précise le mécanisme : l'absence d'élévation de l'acide lactique est évocatrice d'une glycoséose (en particulier une maladie de McArdle), alors qu'une hyperlactacidémie oriente par exemple vers un dysfonctionnement mitochondrial (lipolyse ou chaîne respiratoire).

La biopsie musculaire

Dans certains cas, les anomalies de structure sont caractéristiques d'une étiologie précise :

1) atrophie périfasciculaire dans une dermato-polymyosite, 2) surcharge marquée en glycogène, en lipides, accumulation majeure de mitochondries dans les myopathies métaboliques, 3) altération de structure caractéristique dans certaines myopathies congénitales. Un processus de nécrose-régénération des fibres musculaires avec prolifération du tissu conjonctif oriente vers une dystrophie. La mise en évidence par des techniques immunologiques (immunomarquage sur coupe, immunoprécipitation sur gel = Western-Blot) de l'anomalie de la protéine musculaire, spécifique de la dystrophie permet lorsqu'elle est connue de formuler un diagnostic de certitude : c'est le cas pour les protéines membranaires (exemple dystrophine, absente dans la myopathie de Duchenne) (voir figures 1, 2 et 3).

La caractérisation de l'anomalie génique pour les affections musculaires génétiques.

Les autres examens complémentaires ont pour objectif : 1) de préciser une éventuelle atteinte pluri-systémique (cœur, cataracte etc.), 2) de rechercher lorsque la maladie musculaire est récente un contexte inflammatoire (VS, bilan immunologique), endocrinien (dosage de l'hormone thyroïdienne, du cortisol, etc), une anomalie du bilan phosphocalcique, 3) d'apprécier la gravité de la maladie (insuffisance respiratoire, cardiopathie).

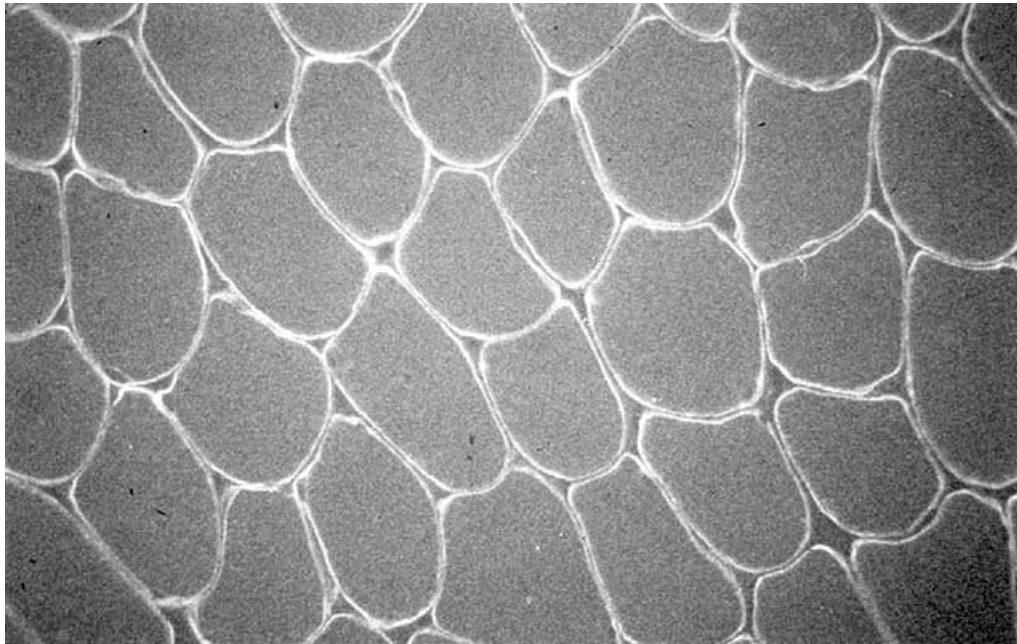


Figure 1 : expression membranaire normale par la dystrophine ; marquage en immunofluorescence

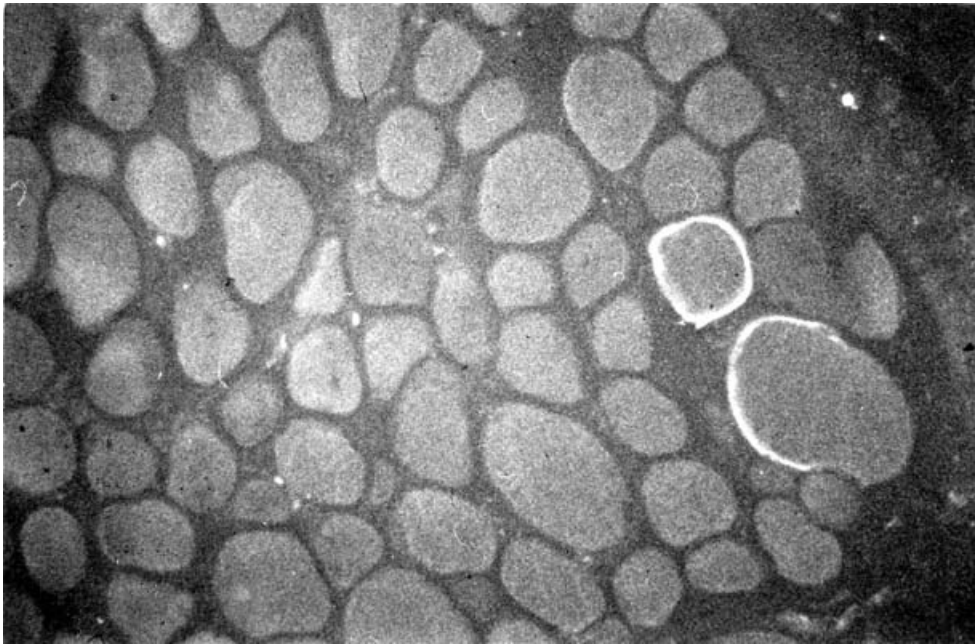


Figure 2 : absence de dystrophine sauf sur quelques fibres, dans un cas de myopathie de Duchenne

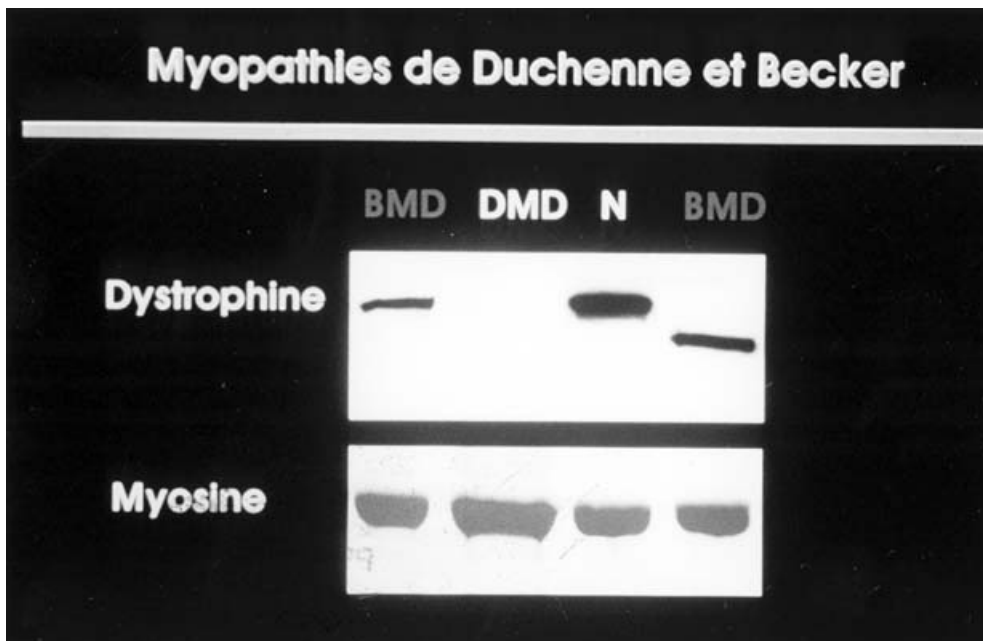


Figure 3 : technique de Western-blot pour l'étude de la dystrophine sur muscle solubilisé.
En cas de Duchenne, la bande dystrophine est absente.
En cas de Becker, la dystrophine est en quantité réduite et de longueur diminuée : bande fine, de migration différente.

1.2.3 Une stratégie diagnostique sera élaborée en combinant les différentes informations recueillies

Les principaux chapitres du diagnostic étiologique des affections musculaires seront ouverts à partir de données simples résumées section 1.2.2.1 page 9.

affections musculaires à début néonatal

myopathies congénitales, Steinert néonatal, affections métaboliques, amyotrophies spinales.

déficit musculaire lentement évolutif, héréditaire

dystrophies classées selon leur transmission, autosomique dominante (FSH, Steinert), liée à l'X (Duchenne, Becker), autosomique récessive (dystrophie des ceintures liées au chromosome 15 ou au 2, sarcoglycanopathies), de transmission variable (myopathies distales, Emery-Dreifuss).

rétractions musculo-tendineuses, affectant les coudes + cardiopathie (troubles du rythme et/ou de la conduction cardiaque), héréditaire

myopathie d'Emery-Dreifuss.

déficit musculaire acquis, rapidement évolutif

affections inflammatoires, toxiques, iatrogènes, endocriniennes, myasthénie.

syndromes myotoniques

dystrophiques (maladie de Steinert, PROMM) ; non dystrophiques : myotonies congénitales,

épisodes paralytiques récidivants

paralysies dyskaliémiques.

affections se manifestant par une ophtalmoplégie +/- des troubles bulbaires +/- un déficit et/ou une fatigabilité des membres

myasthénie, myopathie mitochondriale, myopathie oculopharyngée.

myolyse et/ ou intolérance à l'effort

glycogénoses, déficit en carnitine palmityl transférase (CPT)., myopathies mitochondriales, autres déficits enzymatiques.

contexte iatrogène

voir tableau 2 page 12.

élévation isolée de CPK.

1.3 Description des principales affections musculaires

1.3.1 Affections musculaires à début néonatal

L'expression clinique est dans l'ensemble uniforme dominée par l'hypotonie. Une fois l'origine centrale de l'affection éliminée, plusieurs entités sont à envisager (voir section 1.2.2.1 page 9). La biopsie musculaire est l'examen fondamental qui permet d'établir le diagnostic et souvent de classer précisément la myopathie : présence de cores (myopathie à central core et à minicores), présence de bâtonnets (myopathie à bâtonnets), aspect de myotubes dans les myopathies myotubulaires, centralisations nucléaires dans les myopathies centronucléaires. Certaines myopathies congénitales, comme la myopathie myotubulaire, sont très sévères, entraînant un décès dans les premières semaines de vie. Dans d'autres cas (en particulier dans la myopathie à central core), l'affection est bénigne, non évolutive, ce qui explique que le diagnostic n'est parfois posé qu'à l'âge adulte.

Le groupe le plus important en fréquence des affections musculaires à début néonatal est représenté par les dystrophies musculaires congénitales qui sont des affections sévères, se révélant à la naissance ou dans les premiers mois et comportant des rétractions majeures. La biopsie montre une formule dystrophique particulière par l'importance de la prolifération conjonctive. La transmission est autosomique récessive. Dans environ, la moitié des cas, il existe un déficit complet d'expression de la chaîne M de l' $\alpha 2$ laminine musculaire, encore appelée mérosine.

1.3.2 Affections musculaires se manifestant par un déficit musculaire lentement évolutif, héréditaire

Une dystrophie musculaire est très probable. Le mode de transmission, la répartition du déficit, l'existence d'une hypertrophie des mollets, d'une myotonie, d'une atteinte cardiaque ou plurisystémique permettront de formuler un diagnostic étiologique précis.

1.3.2.1 Affections transmises selon un mode dominant

Deux myopathies particulièrement fréquentes sont à envisager : myopathie facio-scapulo-humérale (FSH) et dystrophie myotonique de Steinert.

La myopathie facio-scapulo-humérale

La FSH débute habituellement dans la 2^{ème} décennie et se manifeste par une atteinte musculaire asymétrique et sélective affectant la face (orbiculaires, muscles des joues et des lèvres), la ceinture scapulaire (fixateurs de l'omoplate), les sternocleidomastoïdiens, les biceps et les longs supinateur. Les muscles des membres inférieurs, en particulier les releveurs des pieds sont également fréquemment touchés. La sévérité est très variable, allant de formes très modérées (décollement isolé de l'omoplate et/ou déficit des orbiculaires) à

des tableaux de faiblesse majeure conduisant au fauteuil roulant. La localisation génique est située à l'extrémité télomérique du chromosome 4 (4q35-qter). Une délétion caractéristique de la maladie permet de confirmer le diagnostic, y compris chez des sujets asymptomatiques.

La dystrophie myotonique (maladie de Steinert)

Touchant environ un sujet sur 8000, elle débute entre 20 et 50 ans. La faiblesse musculaire distale, la myotonie et la cataracte sont les symptômes initiaux les plus fréquents. Le diagnostic n'est généralement posé que tardivement, 10 à 20 ans après les premières manifestations. La distribution du déficit et de l'amyotrophie (face + cou + muscles distaux des membres), leur caractère symétrique, la présence d'une myotonie, non corrélée à l'intensité du déficit, l'existence d'une atteinte plurisystémique (cataracte, calvitie, bloc de conduction cardiaque, troubles endocriniens) et les antécédents familiaux permettent de poser facilement le diagnostic à condition d'y penser. La sévérité de la maladie est très variable, s'accroissant d'une génération à l'autre (phénomène d'anticipation). Dans l'ensemble le pronostic de la maladie de Steinert est sérieux avec une mortalité précoce. Les facteurs de gravité, qui se combinent souvent, sans être toujours corrélés entre eux, sont les suivants : 1) déficit musculaire sévère gagnant les muscles proximaux, 2) troubles de déglutition, 3) insuffisance respiratoire due à l'atteinte des muscles respiratoires et à un dysfonctionnement de la commande centrale, 4) atteinte cardiaque. Celle-ci est souvent silencieuse, non corrélée à l'intensité des manifestations musculaires, et comporte non seulement des troubles de conduction (affectant plus de 2/3 des patients), mais également des troubles de l'excitabilité (flutter, fibrillation auriculaire, troubles du rythme ventriculaire), et plus rarement une dysfonction myocardique. Il existe un risque de mort subite dès la fin de l'adolescence, que la pause d'un pace maker ne permet pas toujours d'éviter (troubles du rythme ventriculaire).

Lorsque la mère est transmettrice, l'enfant peut développer (dans 10 % des cas) une forme particulièrement sévère et précoce de la maladie, le Steinert néonatal, avec hypotonie, retard psychomoteur. Les autres signes de la maladie de Steinert apparaîtront à l'adolescence. La caractérisation de la mutation génétique (expansion anormale du triplet CTG, situé dans la région non codante du gène, sur le chromosome 19) est devenue aisée, facilitant le dépistage de la maladie et le conseil génétique, en particulier le diagnostic prénatal.

Les myotonies congénitales (dominante = Thomsen, récessive = Becker) sont bien plus rares que la maladie de Steinert. et se distinguent du Steinert par les traits suivants : myotonie très marquée et précoce (dès la petite enfance), hypertrophie musculaire, absence de déficit musculaire et d'atteinte plurisystémique.

1.3.2.2 Affections de transmission récessive liée à l'X (mère transmettrice, asymptomatique, garçons atteints)

La maladie de Duchenne

dont l'incidence est d'environ 1/3000 chez le garçon, débute avant 5 ans et conduit entre 10 et 15 ans à une perte de la marche.

La myopathie de Becker

est de survenue plus tardive et surtout de sévérité moindre que la myopathie de Duchenne avec une possibilité de marche conservée au delà de 20 ans et parfois beaucoup plus. Dans

les 2 cas on retrouve une atteinte à prédominance pelvi-fémorale, peu sélective, une hypertrophie des mollets, une cardiomyopathie dilatée et une franche élévation des CPK. Ces 2 affections sont dues à une anomalie de la dystrophine musculaire absente dans le Duchenne, en quantité réduite et de structure souvent anormale dans le Becker. La biopsie musculaire avec étude de la dystrophine en immunofluorescence et par Western blot assure le diagnostic (voir figures 1, 2 et 3 page 16). Une délétion du gène (situé en Xp21) codant pour la protéine est retrouvée chez environ 2/3 des patients.

1.3.2.3 Dystrophies musculaires autosomiques récessives

Ces affections se caractérisent par les éléments suivants : survenue chez le sujet jeune (au cours de l'enfance ou de l'adolescence), atteinte des deux ceintures, respect de la face, absence de cardiopathie, transmission autosomique récessive, ou survenue sporadique. Depuis le début des années 90, trois entités appartenant à cet ensemble ont été identifiées :

sarcoglycanopathies

Ces affections d'abord décrites en Afrique du Nord (myopathie maghrébine) ont été par la suite retrouvées dans d'autres pays. Le phénotype clinique est voisin de celui de la myopathie de Duchenne/Becker avec atteinte pelvi-fémorale, hypertrophie des mollets. La biopsie musculaire révèle une expression normale de la dystrophine, mais un déficit des protéines composant le sarcoglycane. Il existe une hétérogénéité génétique due au fait que chacune des protéines composant le sarcoglycane est codée par des gènes différents.

calpaïnopathies

L'étude d'un isolat génétique à l'île de la Réunion composé de patients atteints d'un tableau de dystrophie des ceintures, identique à celle décrite par Erb, a permis de mettre en évidence des mutations d'un gène situé sur le bras long du chromosome 15, codant pour une protéine à la fonction de protéase, la calpaïne. Les calpaïnopathies représentent le groupe le plus important de dystrophie des ceintures dans la population caucasienne. Le tableau clinique est identique aux formes réunionnaises avec un début à l'adolescence, une atteinte très sélective (fessiers, adducteurs, ischio-jambiers, fixateurs de l'omoplate avec décollement marqué, biceps brachiaux), sans hypertrophie des mollets (contrairement aux sarcoglycanopathies), sans cardiopathie. La confirmation diagnostique est apportée par la mise en évidence d'une anomalie de la calpaïne sur la biopsie musculaire analysée en Western-blot et dans un second temps par la détection d'une mutation du gène, difficile, car plus d'une centaine de mutations différentes décrites.

dysferlinopathies

Une autre forme de dystrophie des ceintures autosomique récessive a été identifiée plus récemment. Le gène localisé en 2p13, code pour une protéine appelée dysferline, d'où le terme de dysferlinopathies. Les caractéristiques sont voisines des calpaïnopathies, avec un début entre 13 et 35 ans, une évolutivité variable, une atteinte des muscles pelvi-fémoraux. Cependant, les dysferlinopathies se singularisent par une absence de décollement des omoplates, une atteinte précoce et marquée de la loge postérieure de jambe, une élévation majeure des CPK. Ces deux dernières caractéristiques rapprochent cette myopathie de la myopathie distale de Miyoshi (voir infra) qui est codée par le même gène. Il s'agit donc de variantes alléliques.

1.3.2.4 Dystrophies hétérogènes sur le plan génétique

Emery-Dreifuss

La dystrophie d'Emery-Dreifuss se caractérise par une formule clinique associant des rétractions tendineuses bicipitales, achilléennes, rachidiennes et une cardiomyopathie entraînant principalement des troubles du rythme auriculaire (maladie de l'oreillette), mais également des troubles de conduction, voire une dysfonction ventriculaire. Le déficit est habituellement modéré et peu évolutif. La transmission est soit liée à l'X soit autosomique dominante.

Myopathies distales

Les myopathies distales sont caractérisées par une atteinte élective de la musculature distale, épargnant la face, l'oculomotricité. La myopathie de Miyoshi, de très loin la plus fréquente des myopathies distales, débute vers l'âge de 20 ans et se caractérise par une atteinte préférentielle de la loge postérieure de mollets, une formule dystrophique à la biopsie, une élévation très marquée des CPK. Le gène localisé en 2p12-14, code pour la dysferline, protéine dont le déficit est également à l'origine d'une dystrophie des ceintures (voir supra). D'autres formes de myopathies distales plus rares se différencient de la myopathie de Miyoshi par une atteinte prédominante de la loge antérieure de jambes et/ou un âge de survenue plus tardif et/ou une transmission dominante et/ou une histologie différente avec vacuoles bordées (voir section 1.2.2.1 page 9).

1.3.3 Affections musculaires acquises, évolutives

Plusieurs possibilités seront envisagées : myopathies inflammatoires, endocriniennes, iatrogènes.

1.3.3.1 Les myopathies inflammatoires

Introduction

Les myopathies inflammatoires forment un groupe hétérogène d'affections musculaires acquises, appartenant à la famille des collagénoses, induisant une faiblesse musculaire et comportant des anomalies histologiques du tissu musculaire dominées par la présence d'infiltrats inflammatoires. Il s'agit d'affections rares dont l'incidence annuelle est estimée entre 5 et 10 cas par million d'habitants. Schématiquement 3 entités sont reconnues : polymyosite (PM), dermatomyosite (DM), myosite à inclusion (IBM). La présence d'une atteinte cutanée est caractéristique de la dermatomyosite et ne se voit pas dans les 2 autres entités. Les myosites à inclusions constituent un groupe original dont les particularités sont le début tardif, le plus souvent après 50 ans, l'évolution très lente, l'absence de réponse à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs (actifs dans les PM et DM) et une formule histologique particulière du fait de la présence de vacuoles bordées en microscopie optique et d'inclusions tubulo-filamentaires en microscopie électronique.

Deux types d'associations sont rencontrés dans les myopathies inflammatoires et plus particulièrement DM et PM : 1) une atteinte plurisystémique qui s'intègre parfois dans le cadre d'une collagénose clairement identifiée (par exemple lupus) ; il s'agit alors d'un syndrome de chevauchement, 2) un cancer attestant du caractère paranéoplasique de la myosite.

Caractéristiques communes aux myosites

Tableau clinique

DM, PM, IBM partagent la plupart des manifestations cliniques. La faiblesse musculaire est quasi-constante, évolutive, affectant les muscles proximaux avec une distribution symétrique et les muscles axiaux et les muscles oculomoteurs sont toujours épargnés. L'atteinte des muscles pharyngés avec dysphagie et troubles de déglutition (risque de fausse route ++++) et des muscles respiratoires caractérisent les formes sévères. Les myalgies, souvent présentes dans les DM et PM sont de type inflammatoire, aggravées par la pression des muscles. Les signes généraux sont très variables d'un sujet à l'autre en fréquence et en intensité. On peut observer une fièvre élevée dans les formes aiguës très rapidement évolutives. L'asthénie doit être interprétée en fonction de la faiblesse musculaire.

D'autres manifestations s'associent aux myopathies inflammatoires, principalement DM et PM : l'atteinte cardiaque (40 %) se manifeste par des troubles de conduction AV, une tachyarythmie, une cardiomyopathie dilatée et peut être à l'origine d'une mort subite, l'atteinte pulmonaire (5 à 30 % des myosites) correspond à des mécanismes différents : pneumopathie de déglutition secondaire à l'atteinte pharyngée, hypoventilation liée à la faiblesse des muscles thoraciques ou à une paralysie diaphragmatique, bronchiolite oblitérante, pneumopathie fibrosante iatrogène liée notamment au méthotrexate, et surtout pneumopathie interstitielle pouvant aboutir à une fibrose interstitielle diffuse.

L'existence d'un lien entre cancer et PM/DM est désormais définitivement établie. Cette association est retrouvée dans 15 et 20 % des myosites. Elle est plus fréquente après 40 ans et dans les DM.

Tous les types de néoplasies ont été rapportés, mais les cancers mammaires, utérins et ovariens chez la femme, et les tumeurs épithéliales bronchiques, prostatiques et digestives chez l'homme prédominent.

La survenue d'un cancer au cours d'une PM/DM aggrave considérablement le pronostic de ces patients. En effet, le cancer représente la première cause de décès des DM de l'adulte.

La fréquence et la gravité de cette association impose une enquête étiologique exhaustive, particulièrement en présence d'une DM. Il semble nécessaire d'effectuer dans tous les cas un examen clinique complet comprenant un examen gynécologique et un toucher rectal, les examens biologiques et hématologiques habituels, une radiographie thoracique, associée à une mammographie et une échographie abdomino-pelvienne (voire endo-vaginale) chez la femme de plus de 40 ans.

Examens complémentaires

L'élévation de la VS et des CK est inconstante, retrouvée respectivement dans environ 50 et 80 % des cas.

L'EMG est myogène avec en outre une activité de fibrillation traduisant la nécrose. L'IRM musculaire permet de mettre en évidence une inflammation.

Seuls les anticorps plus spécifiques de myopathie inflammatoire sont intéressants car ils ont une valeur pronostique. Ils peuvent être divisés en trois groupes majeurs :

- Des anticorps dirigés contre les enzymes de la famille des aminoacyl-t-RNA-synthétases. Ces anticorps rencontrés dans 10 à 25 % des cas s'observent plus

volontiers dans les PM sévères avec arthrite, pneumopathie interstitielle, et syndrome de Raynaud, constituant pour certains auteurs le « syndrome anti-synthétase ».

- Les anticorps anticytoplasmiques non-anti-synthétases, dirigés contre les protéines de signal de reconnaissance de particules (SRP) Ce sous-groupe, peu sensible à la thérapeutique semble de plus mauvais pronostic (25 % de survie à 5 ans).
- Enfin, des anticorps anti-nucléaires : les anticorps anti Mi-1 et anti Mi-2. Ces anticorps s'observeraient dans 5 à 10 % de DM classiques très corticostéroïdes, de bon pronostic.

La biopsie est l'examen le plus important pour poser le diagnostic. Dans toutes les myosites, on trouve une formule de nécrose-régénération, un infiltrat inflammatoire constitué de macrophages et de lymphocytes et d'une expression à la membrane musculaire du complexe I du MHC (normalement absent).

Caractéristiques propres à chacun des types de myosite

La dermatomyosite

se singularise par une atteinte cutanée très spécifique comportant 1) un érythème affectant la face avec une disposition périorbitaire en lunettes, prédominant sur la paupière supérieure et la partie haute du tronc, 2) les papules de Gottron, correspondant à des plaques érythémateuses de la face dorsale des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes, 3) un érythème péri-inguéal, douloureux à la pression (signe de la manucure).

La calcinose est une complication redoutable qui s'observe quasi-exclusivement chez l'enfant.

La DM de l'adulte, contrairement à celle de l'enfant, est fréquemment paranéoplasique, précédant le cancer dans les 2/3 des cas.

La formule biopsique est particulière avec 1) une atrophie des fibres plus marquée à la périphérie des fascicules (atrophie périfasciculaire), spécifique de la DM, 2) infiltrats inflammatoires périvasculaires, 3) des dépôts du complexe d'attaque du complément (C5b-9) au niveau des capillaires. Tous ces éléments plaident en faveur d'une vasculopathie primitive médiée par un mécanisme humoral, conduisant à une souffrance ischémique du muscle.

La polymyosite

se rencontre à l'âge adulte et peut également s'associer à un cancer. Si elle est habituellement primitive, la PM est parfois d'origine virale, associée à une infection HIV, HTLV1, Coxsackie ou médicamenteuse, suite à un traitement par penicillamine et cimetidine.

Les infiltrats inflammatoires mis en évidence sur la biopsie musculaire sont diffus, constitués de lymphocytes principalement de type T8. Contrairement aux DM, aucun argument en faveur d'une vasculopathie n'est retrouvé. La pathogénie présumée est une agression par les lymphocytes cytotoxiques des myocytes, exprimant le complexe I du MHC. Il s'agit donc d'un mécanisme mettant en jeu l'immunité cellulaire.

La myosite à inclusion

comporte des caractéristiques qui lui sont propres : 1) début tardif, après 50 ans, 2) répartition particulière et sélective de l'atteinte musculaire, qui débute aux quadriceps et affecte précocément les muscles, 3) absence de réponse à la corticothérapie. Le diagnostic est en définitive posé sur la biopsie musculaire qui révèle en microscopie optique 2 éléments 1) outre une formule inflammatoire de type immunité cellulaire avec des lymphocytes T8, comme dans la PM, 2) la présence de vacuoles bordées au sein de fibres atrophiques. L'examen en microscopie électronique révèle des inclusions tubulo-filamentaires de 15 à 20 nm de diamètre présentes dans le cytoplasme et les noyaux.

Myosite et Collagénoses

L'association à une collagénose caractérise les syndromes de chevauchement. Ils représentent 10 à 20 % de l'ensemble des myosites. Sclérodémie, syndrome de Sjögren, lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde et thyroïdites sont les principales affections rencontrées.

Problèmes diagnostiques

La présence de nécroses et d'infiltrats inflammatoires n'est pas spécifique de myosite car elle est également trouvée dans les dystrophies musculaires. Un autre problème diagnostique essentiel est posé chez les patients traités pour leur myosite par corticoïdes : en cas d'aggravation rechute ou myopathie cortisonique ? (voir infra).

Traitement

Les PM/DM sont des affections graves dont la mortalité spontanée s'élève à 70 %. Leur traitement reste encore à l'heure actuelle empirique. La corticothérapie constitue le traitement de première intention, active dans plus de 70 % des PM/DM. à condition de respecter les règles suivantes : forte dose initiale (1 mg/kg/j de prednisone), durée suffisante (dose initiale 4 à 8 semaines) : ne pas baisser tant qu'il n'y a pas une réponse clinique et biologique (baisse des CPK).

En cas d'amélioration significative du déficit moteur, une régression lente de la corticothérapie peut être entreprise, en limitant au maximum celle-ci à 10 % de la dose prescrite tous les 10 jours jusqu'à une dose minimale efficace à maintenir durant plusieurs années. La survenue d'une rechute justifie de remonter les doses de prednisone. Une myopathie cortisonique peut également rendre compte d'une stagnation voire d'une détérioration ; elle implique une réduction des doses. Faire la part entre une rechute et une myopathie cortisonique n'est pas toujours facile : la réascension des CPK et l'aspect inflammatoire à l'IRM sont 2 arguments essentiels. Parfois une nouvelle biopsie s'impose.

En cas de résistance primitive ou secondaire, d'intolérance ou de dépendance aux corticoïdes, différentes alternatives thérapeutiques peuvent être proposées.

Les immunosuppresseurs sont actuellement les plus employés en seconde intention : notamment azathioprine (2 à 3 mg/kg/j per os) et méthotrexate (0,5 à 0,7 mg/kg/semaine).

Plus récemment, certains auteurs ont mis en évidence l'intérêt des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) La prise en charge des troubles de déglutition (risque de fausses routes, cause majeure de décès), doit conduire à la pose d'une sonde gastrique et à un passage en réa. Le dépistage et le traitement d'un cancer associé est également impératif. La kinésithérapie est très utile pour éviter la myopa-

thie des corticoïdes.

1.3.3.2 Les myopathies endocriniennes

Introduction

L'atteinte du tissu musculaire squelettique fait partie de la plupart des syndromes endocriniens. L'atteinte musculaire, souvent au second plan derrière un riche contexte endocrinien, peut être méconnue. Mais elle peut également dominer voire révéler l'endocrinopathie. La réversibilité de l'atteinte musculaire après correction de l'anomalie endocrinienne est fondamentale pour affirmer en définitive le diagnostic.

Myopathies hyperthyroïdiennes

L'hyperthyroïdie est la première cause de myopathie endocrinienne. La faiblesse musculaire proximale est la manifestation la plus fréquente, mise en évidence à l'examen clinique dans 60 à 80 % des cas (signe du tabouret). La faiblesse s'accompagne souvent d'une fatigabilité musculaire et générale, parfois d'une atrophie mais il n'y a pas de douleurs. Les créatine-kinases sériques sont normales.

L'exophtalmie basedowienne est beaucoup plus sévère, non corrélée au taux circulant de l'hormone. La mise en évidence du gonflement des muscles oculaires au scanner ou à l'IRM orbitaire est très évocatrice. En cas de poussée menaçante, entraînant une baisse de l'acuité visuelle, la corticothérapie à forte dose est indiquée.

Hypothyroïdie

L'atteinte musculaire, fréquente dès lors que l'hypothyroïdie est franche, se manifeste par une faiblesse musculaire, des crampes, un enraidissement musculaire douloureux. Le diagnostic est facilement confirmé par la mise en évidence d'un taux abaissé d'hormones thyroïdiennes. Dans tous les cas, l'atteinte musculaire est corrigée par le traitement substitutif.

Myopathies secondaires à une anomalie du métabolisme calcique et la vitamine D

hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie est soit primaire, consécutive à un adénome parathyroïdien, soit secondaire à une insuffisance rénale. La symptomatologie musculaire est parfois révélatrice de l'endocrinopathie. La faiblesse est le signe principal, prédominant à la racine pelvienne et s'accompagnant de fatigabilité. La démarche diagnostique s'appuie sur les signes associés (douleurs osseuses, déminéralisation, lithiase urinaire), le bilan phosphocalcique, qui permettront de rattacher une atteinte musculaire en apparence isolée à l'hyperparathyroïdie. Le dosage de la parathormone confirmera le diagnostic.

ostéomalacie

L'ostéomalacie due soit à une carence d'apport en vitamine D, soit plus rarement secondaire à une anomalie du métabolisme de cette même vitamine, s'exprime par une faiblesse prédominant sur la ceinture pelvienne, sans élévation des CPK. Les signes osseux (douleurs, déformations et fractures, déminéralisation osseuse), les anomalies du bilan phosphocalcique (hypophosphorémie, élévation des phosphatases alcalines), la baisse du taux de vitamine D permettront le diagnostic. Le traitement par vitamine D corrige l'atteinte musculaire.

Myopathie au cours des hypercorticismes

L'atteinte musculaire est pratiquement constante dans le syndrome de Cushing. Son expression est identique à la myopathie iatrogène induite par les corticoïdes. Le déficit est proximal, symétrique, prédominant sur la racine pelvienne et les quadriceps et s'accompagne d'une amyotrophie.

Affections musculaires et pathologie hypophysaire**acromégalie**

Une faiblesse musculaire des racines avec fatigabilité se développe insidieusement chez environ la moitié des patients acromégales.

l'insuffisance hypophysaire

de l'adulte peut entraîner une faiblesse musculaire sévère, attribuable, au moins en partie, à l'insuffisance thyroïdienne et surrénalienne.

diabète**Les complications neuromusculaires du diabète**

sont d'origine neuropathique : polyneuropathie symétrique distale, mononévrite, plexopathie lombosacrée. L'atteinte quadricipitale amyotrophiante et déficitaire est également neuropathique. Il a été rapporté des cas d'infarctus musculaire diabétique, touchant les membres inférieurs et se manifestant par un gonflement très douloureux d'un segment du membre, sans élévation des CPK.

1.3.3.3 Les myopathies toxiques et iatrogènes**Tableau 3 : contre-indications médicamenteuses dans la myasthénie**

absolues	Curarisants Aminosides, colimycine, polymyxine, cyclines injectables Quinines, quinidine, procaïnamide Béta-bloquants (même en collyre) Diphenyl-hydantoïne, triméthadione Dantrolène D-penicillamine
-----------------	---

relatives	Benzodiazépine Neuroleptiques Carbamazépine Lithium
cas particuliers	<ul style="list-style-type: none"> • l'allopurinol potentialise l'effet de l'azathioprine : il faut réduire la dose des 2/3 • l'injection d'iode pour examen radiologique de contraste peut induire une décompensation aigüe ; elle est déconseillée en cas de poussée • vaccinations : retentissement sur la myasthénie mal documenté. La vaccination contre la poliomyélite, le tétanos et la grippe n'entraînent pas d'aggravation lorsque la myasthénie est bien contrôlée. Les vaccins vivants (par exemple polio buccal) sont formellement contre-indiqués chez les patients sous corticoïdes ou immunosuppresseurs • l'interféron alpha peut aggraver voire induire une myasthénie • l'utilisation de patch de nicotine pour le sevrage de l'intoxication tabagique peut aggraver la myasthénie • pour les curarisants, l'usage de molécules non dépolarisantes de dégradation rapide, comme l'atracurium, est possible

1.3.4 Affections musculaires induisant des épisodes paralytiques récidivants

La survenue d'épisodes déficitaires, récidivants, durant quelques heures à quelques jours, débutant souvent dans l'enfance oriente vers une paralysie périodique dyskaliémique. Selon que la kaliémie est basse ou élevée, on distinguera les paralysies hypokaliémiques dont les formes héréditaires correspondent à une mutation du canal calcium musculaire et les formes hyperkaliémiques, secondaires à une mutation du canal sodium membranaire.

1.3.5 Affections musculaires se manifestant par une ophtalmoplégie ± troubles bulbaires ± déficit et / ou fatigabilité des membres

Deux éventualités sont à envisager : myasthénie et myopathie oculaire.

1.3.5.1 La myasthénie

La myasthénie est la conséquence d'un dysfonctionnement de la transmission neuromusculaire qui se traduit cliniquement par une faiblesse musculaire accentuée par l'effort.

Physiopathologie

La myasthénie est due à la réduction du nombre de récepteurs de l'acétylcholine situés sur le versant musculaire de la synapse neuromusculaire, sous l'action d'anticorps pathogènes. La glande thymique est impliquée dans la myasthénie : elle est chez une majorité de patients myasthéniques de moins de 40 ans le siège d'une prolifération de lymphocytes B de type ganglionnaire, appelée hyperplasie thymique. Par ailleurs 15 à 20 % des patients myasthéniques (le plus souvent après 40 ans) développent à partir de l'épithélium thymique une tumeur appelée thymome.

Expression clinique de la myasthénie

La myasthénie touche surtout les sujets de moins de 40 ans, et il s'agit alors dans 60 à 70 % des cas de femmes.

La myasthénie se caractérise par une faiblesse musculaire très dépendante de l'effort qui l'aggrave voire la provoque lorsqu'il est prolongé ou répété : il s'agit donc surtout d'une fatigabilité avec perte en puissance musculaire, plus marquée en fin de journée. La fatigabilité myasthénique peut affecter simultanément ou successivement différents territoires musculaires : les membres, le cou, les muscles oculomoteurs, ceux de la mastication, de la déglutition (fausses routes), de la phonation (voix nasonnée) et les muscles respiratoires.

Dans près de la moitié des cas, les premières manifestations sont purement oculaires avec chute de paupière (ptosis) et vision dédoublée (diplopie) mais après un an d'évolution, chez 85 à 90 % des patients, la myasthénie est généralisée : plusieurs territoires musculaires sont alors touchés. Dix pour cent des patients n'auront qu'une atteinte oculaire après 2 ans : il s'agit de myasthénies oculaires pures.

L'évolution de la myasthénie est capricieuse, mais elle se caractérise habituellement par 1) la survenue de poussées faisant parfois suite à des rémissions, 2) une tendance à l'aggravation ; dans les 5 premières années le stade de gravité maximum est atteint chez la majorité des patients.

La sévérité de la maladie est très variable d'un patient à l'autre et chez un même patient d'un moment à l'autre. L'atteinte des muscles respiratoires et les troubles sévères de déglutition caractérisent les formes graves (20 à 30 % des patients) qui doivent être prises en charge en réanimation (pose d'une sonde gastrique, ventilation assistée).

La myasthénie peut s'associer à d'autres affections autoimmunes ; les dysthyroïdies sont les plus fréquentes (5 à 10 % des cas). Par ailleurs des anomalies du thymus sont très fréquentes, hyperplasie thymique avant 40 ans (voir supra), thymomes chez 15 à 20 % des patients de plus de 40 ans, encapsulés et bénins dans 2 cas sur 3, invasifs et malins dans 1/3 des cas. Le caractère malin du thymome met en jeu le pronostic vital (extension à la plèvre, métastase).

Parvenir au diagnostic de myasthénie

Il faut savoir évoquer le diagnostic de myasthénie devant chacun des symptômes mentionnés plus haut, les regrouper (par exemple diplopie + fatigabilité des membres), mettre en évidence leur aggravation en fin de journée ou à l'effort. L'examen clinique est très utile à la recherche d'une chute de paupière souvent asymétrique, d'un déficit musculaire prédominant au niveau des racines des membres et/ou des muscles de la nuque, s'accroissant lors de l'effort (réduction du temps d'extension des bras ou de flexion des jambes). Lorsqu'il y a un déficit musculaire, il faut tenter de le corriger par l'injection d'une substance anticholinestérasique qui, en empêchant la destruction de l'acétylcholine par l'enzyme qui la dégrade, restaure la conduction neuromusculaire. Deux produits peuvent être utilisés pour ce test

diagnostic : Prostigmine® (1 mg par voie intramusculaire) dont l'effet n'apparaît qu'après quelques minutes et se prolonge une heure, Reversol® administré par voie veineuse (10 mg, injecté en 2 temps d'abord 2 mg, puis le reste après une minute) ; l'action de ce dernier produit est plus rapide, dès la première minute, mais plus brève, inférieure à 10 minutes.

Deux autres examens sont utiles pour le diagnostic :

1. L'électromyogramme (EMG) qui consiste à stimuler de façon répétée le nerf moteur : normalement après 10 stimulations à la fréquence de 3 par seconde, l'amplitude de la réponse musculaire enregistrée (potentiel moteur) reste stable ; chez le myasthénique, la perturbation de la transmission neuromusculaire entraîne une diminution significative du potentiel moteur ou décrétement > 10 %, appelé bloc neuromusculaire.
2. Dosage des anticorps anti-RACH dans le sérum, positif chez 85 à 90 % des patients et spécifique de la myasthénie.

Une fois le diagnostic posé, il faut rechercher une tumeur thymique (thymome) par un scanner thoracique avec injection et dépister une affection auto-immune associée, en particulier un dysfonctionnement thyroïdien (dosage systématique de l'hormone thyroïdienne).

Le diagnostic peut être difficile au début de la maladie soit du fait que l'atteinte est localisée aux muscles oculomoteurs faisant rechercher une tumeur cérébrale ou un anévrisme artériel (au moindre doute, scanner ou IRM cérébrale).

Traiter la myasthénie

- respect des contre-indications médicamenteuses, en particulier du curare, qui bloque la transmission neuromusculaire (voir tableau 3 page 26).
- les anticholinestérasiques seront toujours utilisés, permettant d'améliorer transitoirement la performance musculaire. Deux anticholinestérasiques sont utilisés par voie orale : le Mestinon® et la Mytélase® dont l'action est plus prolongée (4 à 6 heures). La posologie quotidienne est recherchée par tâtonnement, en débutant par des doses faibles, bien réparties dans la journée. Les anticholinestérasiques peuvent avoir des effets désagréables dus à l'accumulation d'acétylcholine : diarrhée, douleurs abdominales, hypersalivation ; hypersecrétion bronchique, fasciculations musculaires, crampes. Ces inconvénients sont souvent améliorés par la réduction des doses et/ou l'adjonction de Genatropine®.
- la thymectomie permet est formellement indiquée en cas de thymome, mais elle donne également des résultats intéressants chez la femme jeune qui présente habituellement une hyperplasie (voir supra). Le bénéfice de la thymectomie est inconstant, variable selon les études (et l'on ne dispose pas d'études contrôlées), et tardif de 6 mois à plusieurs années.
- La corticothérapie et les immunosuppresseurs sont indiqués dans les formes sévères de myasthénie, dont ils constituent le traitement de fond. On utilise de préférence le cortancyl® (1 mg/kg le 1^{er} mois, puis décroissance : 0.5 mg le 4^{ème} mois, 0.25 mg, le 9^{ème} mois) et l'azathioprine (Imurel®) (150 mg, la 1^{ère} année chez l'adulte). La mise en route de la corticothérapie doit se faire en milieu hospitalier, car une aggravation transitoire est fréquemment notée. L'effet de l'Imurel est retardé (6 semaines). Quel traitement choisir en première intention : prednisone ou aziathioprine ? Le choix est difficile, car l'efficacité des 2 produits en terme de pourcentages d'amélioration est

identique. Néanmoins, le nombre de rechutes est plus élevé avec la prednisone. L'association corticoïdes-azathioprine améliore souvent les patients qui répondent mal à l'une ou l'autre des thérapeutiques.

Quel que soit le traitement utilisé, les durées sont prolongées sur plusieurs années avec des doses régressives.

- les plasmaphérèses et les perfusions d'Immunoglobulines G (1 g/Kg sur 1 à 3 jours) permettent une amélioration rapide sur quelques jours. Ces 2 thérapeutiques d'efficacité identique sont utiles dans les poussées sévères.
- la réanimation est impérative dans les formes sévères permettant d'assurer la ventilation. C'est avant tout grâce à elle que la mortalité a chuté depuis 30 ans.

1.3.5.2 Une myopathie oculaire est évoquée lorsque l'ophtalmoplégie a une évolution chronique, lentement progressive

Deux types de myopathies oculaires sont reconnues :

- les myopathies mitochondriales qui se voient à tout âge, s'accompagnent souvent d'une intolérance à l'effort et d'une atteinte plurisystémique (surdité, rétinite pigmentaire, atteinte du système nerveux central, neuropathie périphérique, cardiomyopathie)
- la myopathie oculopharyngée est plus rare, débutant tardivement après 40 ans et de transmission autosomique dominante.

La biopsie musculaire est l'examen déterminant montrant une accumulation de mitochondries sous forme de fibres rouges déchiquetées au trichrome (ragged red fibers) dans les myopathies mitochondriales ; dans la myopathie oculopharyngée : vacuoles bordées et accumulation de tubulofilaments de 8.5 nm de diamètre.

1.3.6 Myopathies à l'origine d'une intolérance à l'effort \pm myolyse

En cas de myolyse responsable d'une élévation transitoire et massive des enzymes musculaires avec myoglobulinurie, le diagnostic de myopathie métabolique est aisé. L'anomalie porte soit sur la voie de dégradation des sucres (glycogénose dont le type le plus fréquent est la maladie de McArdle), soit sur la carnitine palmityl transférase (CPT).

Lorsqu'il existe une intolérance vraie à l'effort associant lors de l'exercice, courbatures, fatigabilité musculaire et essoufflement, l'hypothèse métabolique est encore très vraisemblable. Outre les causes vues plus haut, la possibilité d'une myopathie mitochondriale est à envisager.

1.3.7 Myopathies iatrogènes et toxiques

Se reporter au tableau 2 page 12.

De nombreux agents thérapeutiques ont un effet pathogène sur le muscle dont l'expression est variée. La responsabilité de l'agent pathogène sera confirmée par la correction des troubles à l'arrêt de celui-ci. L'alcool est responsable de complications musculaires aiguës (myolyse), chroniques (déficit pelvi-fémoral amyotrophiant plutôt d'origine neurogène), et d'une cardiomyopathie.

L'Hyperthermie maligne (HM) se caractérise par la survenue d'une myolyse très sévère avec hyperthermie déclenchée par certains agents anesthésiques : l'Halotane et la succinylcholine. Le diagnostic de l'HM est soupçonné sur les circonstances de survenue et confirmé par une biopsie musculaire avec test de contracture positif en présence de caféine et d'Halotane. En dehors de l'accès aigu souvent léthal, l'examen clinique est habituellement normal, mais une élévation de CPK est habituelle. L'HM est une affection génétique de transmission autosomique dominante. Dans certaines familles, on retrouve une mutation dans le gène codant pour le récepteur de la ryanodine, en 19q, dont le dysfonctionnement est à l'origine d'une libération massive du calcium à partir du sarcoplasme. Une partie des patients atteints de myopathie congénitale à central core présentent une susceptibilité à l'HM. Le traitement est préventif : détection des sujets à risque, contre-indication formelle des anesthésiques en cause et utilisation immédiate de Dantrolène au début de l'accès.

1.3.8 Élévation isolée des CPK

En l'absence de toute symptomatologie musculaire, une élévation des CPK pose un problème diagnostique difficile. Si elle persiste après une période de repos, on recherchera une étiologie : hypothyroïdie, statut porteur d'une dystrophie (en particulier dystrophinopathie), prise médicamenteuse toxique pour le muscle (voir tableau 2 page 12), susceptibilité à l'hyperthermie maligne (HM^o). Une élévation modérée des CPK, non pathologique, est retrouvée chez les sujets de race noire.

1.4 Conclusions

La prise en charge de nombreux patients atteints d'une affection musculaire commence à bénéficier aujourd'hui des progrès récents en matière de biologie moléculaire et de génétique. Pour les affections musculaires génétiques, la caractérisation de l'anomalie génique (localisation des délétions et/ou des mutations) est une étape essentielle qui a déjà abouti dans bon nombre de cas ; il est alors possible de proposer un conseil génétique comportant éventuellement un dépistage néonatal.

Chapitre 2

Pathologie du Nerf Périphérique

Texte de Nadine **LE FORESTIER** et Emmanuel **FOURNIER**

Revu par Pierre **BOUCHE**, Thierry **MAISONNOBE**, Vincent **MEININGER** et Jean Claude **WILLER**

Travail de :

- Fédération de Neurologie MAZARIN
- Laboratoire d'explorations fonctionnelles du Système Nerveux
- Laboratoire de Physiologie

2.1 Rappels anatomiques

2.1.1 Macroscopie

Le système nerveux périphérique est constitué :

d'un système moteur efférent allant de la moelle à la fibre musculaire.

L'élément fondamental est l'**unité motrice**.

L'unité motrice comprend le **motoneurone** situé dans la corne antérieure de la moelle à tous les niveaux cervical, dorsal ou lombaire ou encore situés dans les noyaux moteurs des nerfs crâniens ; le corps cellulaire moteur donne un axone moteur qui sort de la moelle par la **racine antérieure ou ventrale** correspondante et va au sein d'un nerf moteur innerver des fibres musculaires dans un territoire constituant le myotome qui correspond à un segment médullaire. Le segment médullaire est décalé par rapport à la vertèbre correspondante celle-ci siégeant à un segment plus bas situé.

d'un système sensitif afférent allant des récepteurs périphériques spécifiques à la moelle.

Des **fibres sensibles amyélinisées ou myélinisées** partant des récepteurs spécifiques se regroupent en faisceaux qui à leur tour se regroupent pour former des **nerfs sensitifs**. Chaque axone sensitif a son corps cellulaire dans un **ganglion rachidien postérieur** qui envoie l'information sensitive vers la moelle via la **racine postérieure ou dorsale**. Chaque racine

correspond à un territoire cutané en bande, horizontal ou **dermatome**. **L'ensemble dermatome / myotome définit le métamère.**

Ainsi de la moelle à la périphérie partent une **racine ventrale motrice** et une **racine dorsale sensitive** qui en se regroupant forment un **racine rachidienne**. Il y a 31 paires de racines (8 paires cervicales, 12 paires dorsales, 5 lombaires, 5 sacrées et 1 coccygienne). Après être sortie de la moelle par le trou de conjugaison, cette racine se divise en **une branche postérieure et une branche antérieure** ; chaque branche se distribue dans le métamère correspondant à la peau et aux muscles postérieurs et antérieurs respectivement. Les branches antérieures des **nerfs dorsaux** au nombre de 12 ne s'anastomosent pas et forment les nerfs intercostaux. Les branches antérieures des **nerfs cervicaux, lombaires, sacrés et coccygiens** s'anastomosent entre elles et forment les **plexus cervical, brachial, lombaire, honteux et coccygien**. Des plexus vont naître des nerfs périphériques faits de fibres motrices et de fibres sensibles.

d'un système nerveux végétatif comportant des fibres afférentes et efférentes

ou **système autonome (SNA)** assurant l'innervation des **viscères** (cœur, vaisseau, viscères) et de certaines **structures de la peau**. Ce système complexe comporte des récepteurs viscéraux sensibles à leur mobilisation, leur distension. Les informations sont transmises au système nerveux central par des voies afférentes

- viscérale (fibres nociceptives de type C partant des intestins, de la vessie, du pharynx, de l'œsophage, de la trachée) rentrant dans la constitution des nerfs sympathiques viscéraux,
- et pariétale (fibres nociceptives partant des feuillets péritonéaux, de la plèvre, du péricarde et des organes rétropéritonéaux).

Le système efférent est constitué de 2 types de neurones dont l'interface dépend du système. Dans le système sympathique, le relais est à distance de l'organe à innover et il se fait dans les **ganglions rachidiens végétatifs paravertébraux, prévertébraux et préviscéraux** ; dans le **système parasymphatique** le relais se fait au voisinage de la paroi des viscères.

2.1.2 Microscopie

2.1.2.1 Les gaines des fibres nerveuses

Les fibres nerveuses sont **myélinisées** ce qui signifie que leur axone est engainé par la membrane plasmique des cellules de Schwann dont l'enroulement forme des lamelles qui constituent la gaine de myéline. Entre 2 cellules de Schwann se situe un étranglement annulaire : **le nœud de Ranvier**. La conduction nerveuse se fait de manière saltatoire d'un nœud de Ranvier à un autre. Les fibres peuvent être **amyélinisées** et sont très nombreuses. Dans ce cas, les cellules de Schwann entourent ces axones sans donner d'enroulement myélinique. Ces fibres sont destinées en grande partie mais non exclusivement au système nerveux autonome.

2.1.2.2 Les gaines des troncs nerveux

Elles sont en nombre de 3.

Le **périnèvre**, formé de cellules conjonctives et de fibres collagènes, entoure les différents faisceaux de fibres nerveuses. Il envoie des prolongements qui s'insinuent entre les fibres nerveuses elles-mêmes et forment l'**endonèvre**. Le nerf périphérique est quant à lui entouré par l'**épinèvre**, également formée de cellules conjonctives et de fibres collagènes.

2.2 Rappels de physiopathologie

De la connaissance de l'anatomie en découle la compréhension des divers processus pathologiques qui peuvent léser ce système nerveux à chacun des niveaux qui le constitue.

2.2.1 Sur le plan histologique

2.2.1.1 Atteinte du corps cellulaire

On la nomme également **neuronopathie**.

- Soit il s'agit d'une atteinte du neurone moteur dans la corne antérieure de la moelle épinière et cette atteinte regroupe toutes les pathologies du **motoneurone** acquises aiguës, subaiguës ou chroniques ou héréditaires. L'atteinte clinique regroupe une **amyotrophie** et un **déficit moteur pur**. Ce déficit peut être **localisé** à un segment de membre, à un membre, ou atteindre plusieurs membres, la face, la langue. Le déficit peut être **symétrique ou asymétrique**. Les réflexes tendineux sont alors abolis dans le territoire musculaire atteint.
- Soit il s'agit d'une atteinte du corps cellulaire sensitif par atteinte du ganglion rachidien postérieur que l'on nomme **ganglionopathie**. Le patient se plaint de douleurs à type de cuisson, de décharges électriques aux membres supérieurs ou aux 4 membres. L'atteinte intéresse **tous les modes de la sensibilité**. Le patient ne reconnaît pas correctement la position des divers segments de membre, a des troubles de la pallesthésie (reconnaissance de la vibration du diapason) et de la perception de la température. Il ne reconnaît pas des objets placés dans ses mains. Il peut également avoir un tremblement au maintien de position et est ataxique au repos (signe de Romberg) et à la marche.

2.2.1.2 Atteinte de l'axone

- La **dégénérescence wallérienne**, consécutive à l'interruption physique d'un axone par section, se caractérise par la dégénérescence de l'axone et de sa gaine de myéline en aval de la section et qui progresse dans le sens cellulifuge. La régénérescence est d'installation rapide, mais lente (1 mm/24 heures) et le plus souvent incomplète. Il s'agit d'une repousse du cylin-

draxe à partir du bout central et sa qualité dépend de la qualité de la gaine de myéline restante, de la qualité des tissus environnants et du mécanisme initial de lésion.

- La **dégénérescence axonale ou axonopathie** s'observe lorsque les anomalies, le plus souvent métaboliques ou toxiques, affectent directement l'axone à proximité du corps cellulaire ou à distance ou lorsqu'il existe un trouble du transport axonal. Elle affecte préférentiellement mais non exclusivement les fibres de gros diamètres. Elle se rapproche de la dégénérescence wallérienne et avec comme différence essentielle : son début à la partie distale de l'axone, sa progression dans le sens cellulipète (« dying back ») s'accompagnant parfois de la survenue ultime d'une chromatolyse du corps cellulaire.

Cliniquement l'atteinte axonale donne un déficit sensitivo-moteur ou à prédominance sensitive **distal, symétrique et ascendant au cours de l'évolution.**

2.2.1.3 Atteinte de la myéline

- **Primitive**, elle est la conséquence de l'atteinte de la myéline ou des cellules de Schwann sans lésion axonale. Elle peut être segmentaire ou plus diffuse. L'intégrité de l'axone explique l'absence d'atrophie musculaire. Elle entraîne sur le plan physiologique un bloc de conduction par interruption de la conduction saltatoire de l'influx nerveux par atteinte de la myéline ou parfois un ralentissement de la vitesse de conduction celle-ci étant encore possible mais plus lente par l'axone qui est normal. La récupération est souvent plus rapide et plus complète que dans la dégénérescence wallérienne. **Cliniquement** cette atteinte donne un déficit sensitivo-moteur à prédominance motrice des 4 membres avec pour certaines étiologies une prédominance proximale du déficit moteur.
- **Secondaire** elles sont liées à une atrophie axonale sévère et chronique. **Cliniquement**, ces neuropathies mixtes ont le profil d'une neuropathie axonale.

2.2.1.4 Atteinte interstitielle

La lésion **primitive** est située dans les espaces conjonctivo-vasculaires. Divers processus sont incriminés comme une inflammation, une ischémie, une infiltration et/ou nécrose qui peuvent être isolées ou combinées. Ces mécanismes par contiguïté entraînent une dégénérescence axonale le plus souvent d'origine ischémique. La traduction **clinique** est douloureuse, avec déficit sensitivo-moteur.

2.2.2 Sur le plan anatomique

2.2.2.1 Atteinte des racines

- L'atteinte isolée d'une racine motrice ou sensitive ou de la racine rachidienne définit une **radiculopathie**. Cette souffrance radiculaire témoigne le plus souvent d'un conflit mécanique ou inflammatoire entre la racine et les différentes structures du rachis, notamment le disque

- inter-vertébral et les parties osseuses de la vertèbre (pédicule, massif articulaire).
- L'atteinte de plusieurs racines se nomme une **polyradiculopathie**. Elle rentre le plus souvent dans le cadre d'une maladie générale ou systémique ou d'une maladie isolée au système nerveux périphérique. L'atteinte est le plus souvent symétrique. Du fait de leur contiguïté avec les méninges, qui entourent la partie intra-durale et extra-durale du trajet du nerf rachidien, cette polyradiculopathie peut s'associer à des modifications du liquide céphalo-rachidien et s'intégrer notamment dans une affection méningée pour donner une **méningo-radiculite**. L'atteinte associée du nerf entraîne ainsi une polyradiculonévrite aïgue ou chronique (voir plus loin).

2.2.2.2 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes

C'est l'atteinte **plexique** au niveau **cervical, brachial ou lombo-sacré**. Les causes en sont variées (voir plus loin).

2.2.2.3 Atteinte des troncs nerveux

- Elle peut intéresser un tronc nerveux définissant une **mononeuropathie** qui peut être d'origine traumatique ou entrer dans le cadre d'une maladie générale ou inflammatoire. Elle peut être d'expression purement motrice ou sensitive ou les deux.
- Elle peut intéresser plusieurs troncs et s'appelle alors une **mononévrite multiple** ou **mononeuropathie multiple** (anciennement multinévrite) d'expression le plus souvent purement motrice ou mixte mais rarement sensitive pure. Elle s'intègre dans un contexte de maladie générale.

2.2.2.4 Atteinte de type polynévritique

Les polynévrites ou **polyneuropathies** s'individualisent par l'atteinte bilatérale, symétrique et synchrone des nerfs périphériques. Elles traduisent le plus souvent une axonopathie, à expression initialement distale. On parle de polyneuropathie lorsque les 4 membres sont atteints et de neuropathie des membres inférieurs lorsque l'atteinte reste localisée aux membres inférieurs. Lors de l'évolution, l'atteinte peut devenir plus proximale le processus lésionnel remontant progressivement (dying-back). Lorsque les signes cliniques remontent au delà des genoux, on doit s'attendre à une atteinte des mains, et lorsque l'atteinte des membres supérieurs remontent au delà des coudes on doit rechercher une atteinte du tronc et de l'abdomen voire de la calotte crânienne.

2.3 Stratégie du diagnostic clinique et moyens diagnostiques paracliniques

2.3.1 Clinique

On n'insistera jamais assez sur le caractère capital de l'**interrogatoire** du patient et parfois de son entourage. Il sera bien mené si la connaissance de la pathologie est maîtrisée et il peut déjà dans la plupart des cas orienter vers un diagnostic.

Les motifs de consultation neurologique peuvent être :

- soit la présence d'une **douleur isolée** dont il faudra déterminer le plus précisément les trajets, caractère, horaire, durée et évolution
- soit un **déficit moteur** dont il faudra préciser le mode d'installation, la topographie, l'évolution, les associations (crampes, fasciculations) et l'existence d'une atrophie musculaire
- soit l'existence d'une **atrophie musculaire isolée** et son analyse rejoindra celle du déficit moteur
- soit un **trouble de la marche** dont il faudra préciser le mode de début, les signes associés sensitifs et moteurs
- soit une sémiologie plus riche et dans ces cas l'examen électromyographique sera d'une grande aide diagnostique
- soit un tremblement ou un trouble de la perception des objets dans les mains ou encore des troubles urinaires.

Il faut alors répondre à la première question : s'agit-il d'une atteinte du système nerveux périphérique ?

Les pièges diagnostiques peuvent être une **atteinte médullaire aiguë et flasque** qui entraîne une **aréflexie** et peut orienter à tort vers une polyradiculonévrite. La présence d'un signe de Babinski, d'une hypoesthésie avec niveau lésionnel et la prédominance des troubles urinaires doivent faire redresser le diagnostic. Certaines étiologies doivent être connues pour donner une atteinte directe ou indirecte du système nerveux central associée à une atteinte du système nerveux périphérique. Lorsque le diagnostic de neuropathie est évoqué, il faut alors faire préciser :

- l'**âge de début**,
- les **antécédents personnels et familiaux**,
- le **mode de début** : aigu (de quelques jours à 4 semaines), subaigu (au delà de 4 semaines) ou chronique (en mois, voire années),
- la **nature du système atteint** sensitif, moteur, dysautonomique ou une combinaison,
- le **type du déficit symétrique ou asymétrique**,
- la **distribution proximale ou distale du déficit**,
- la **prédominance des troubles moteurs ou sensitifs**,
- le **mode évolutif**.

L'**inspection** analysera la qualité de la **marche** normale, sur la pointe des pieds pour tester les loges postérieures de jambe, sur les talons pour tester les loges antérieures de jambe et afin de détecter un déficit moteur (**steppage** ?). On analysera également son caractère stable ou non (**marche ataxiante** ?, talonnante ?). Au cours cette phase de l'examen on étudie aussi la trophicité musculaire (**amyotrophie** ?), la présence de **mouvements musculaires anormaux au repos** (fasciculations ? myokimies ?) d'un **tremblement**, la qualité de la **peau** (ulcérations ?), l'**aspect des pieds** (pieds creux ou plats ?).

On recherchera passivement des **rétractions tendineuses**, un trouble du tonus musculaire, un **déficit moteur** par un testing analytique en utilisant les scores suivants :

- 5 force musculaire normale
- 4 résistance supérieure à la pesanteur
- 3 déplacement possible contre la pesanteur
- 2 déplacement possible sans pesanteur
- 1 contraction faible sans déplacement perceptible
- 0 absence de contraction

On étudiera de façon méthodique ascendante et comparative les sensibilités au tact, à la piqûre, à la température, au sens de position du gros orteil et à la vibration. Cette analyse doit permettre de systématiser le déficit en territoire radiculaire, tronculaire ou plus diffus et symétrique ou non.

La **percussion** avec un marteau réflexe analyse les réflexes tendineux.

L'atteinte du SNA donne des troubles de la **sudation (anhidrose)**, du transit intestinal (**diarrhée matinale, gastroparésie**), du rythme cardiaque (**bradycardie ou tachycardie inadaptée**) et de la régulation de la pression artérielle (**hypotension orthostatique**), de l'accommodation **pupillaire**, des sécrétions lacrymales (**xérophtalmie**) et gustatives (**xérostomie**) et des fonctions sexuelles (**impuissance**) et **vésico-sphinctériennes**.

On se trouve donc dans un des 8 tableaux cliniques possibles :

- une atteinte symétrique, motrice proximale et distale avec déficit sensitif et aréflexie des 4 membres, il faut alors évoquer le diagnostic de polyradiculonévrite
- une atteinte symétrique, distale sensitivo-motrice, il faut alors évoquer le diagnostic de polyneuropathie
- une atteinte asymétrique, distale sensitivo-motrice, il faut évoquer le diagnostic de mononévrite multiple
- une atteinte asymétrique, distale motrice pure, il faut évoquer le diagnostic d'affection du motoneurone ou de neuropathie motrice multifocale
- une atteinte asymétrique, proximale et distale sensitivo-motrice, il faut évoquer le diagnostic de polyradiculopathie ou de plexopathie
- une atteinte symétrique, sensitive pure, il faut évoquer une polyneuropathie sensitive
- une atteinte asymétrique, proprioceptive pure, il faut évoquer une neuronopathie sensitive ou ganglionopathie
- une atteinte dysautonomique isolée ou associée à une atteinte des autres systèmes, il faut évoquer le diagnostic de polyneuropathie dysautonomique.

2.3.2 Examens paracliniques

Ils sont nombreux mais l'**examen électrophysiologique (EMG)** et de certains **examens biologiques sériques** sont indispensables devant la suspicion d'une affection du système nerveux périphérique. Parfois il faudra s'aider de l'analyse du **liquide céphalo-rachidien (LCR)** et d'une **imagerie** pour préciser la localisation et la nature d'un processus pathologique, notamment compressif. L'étude du système nerveux autonome peut conduire à diverses explorations certaines simples faites au lit du malade, d'autres plus complexes et d'indication exceptionnelle. La **biopsie neuro-musculaire** constitue un recours ultime, car c'est un geste invasif. Elle ne s'impose que lorsque les examens paracliniques ne permettent pas de préciser l'étiologie de l'atteinte du système nerveux périphérique.

- Les explorations biologiques seront faites en fonction de la suspicion clinique. Nous les reverrons dans la section 2.4.
- L'analyse du LCR cherchera la présence d'une réaction inflammatoire traduite par la présence d'une hyperprotéinorachie et de cellules, qui doivent être analysées (normales ou anormales, hématies, lymphocytes...).
- L'exploration électrophysiologique.
- La biopsie neuro-musculaire ne doit être indiquée qu'en dernière intention, et le site du prélèvement sera guidé par les données cliniques et électrophysiologiques. Elle doit s'inscrire dans le cadre d'une suspicion précise de maladie. Le mécanisme de la neuropathie, la nature axonale ou démyélinisante s'il persiste un doute en EMG, et l'étiologie de la neuropathie peuvent être élucidées. Cette biopsie ne peut concerner qu'un nerf sensitif (un nerf moteur biopsié entraînerait un déficit moteur ce qui est inacceptable). Elle consiste en pratique dans la majorité des cas en France dans le prélèvement d'un petit fragment distal du nerf sensitif musculocutané du membre inférieur le plus atteint et comporte également un prélèvement du muscle court péronier latéral. Le nerf est étudié en microscopie classique et parfois électronique, avec étude structurale, immunologique et enzymologique pour le muscle.

2.4 Les syndromes et leurs étiologies

2.4.1 Les syndromes radiculaires

Lorsqu'elle touche la racine rachidienne, l'atteinte radiculaire comporte une atteinte sensitive, ou/et motrice et ou/et végétative. Les troubles sensitifs sont les plus marqués avec une douleur ou radiculalgie, qui est souvent le symptôme essentiel. Cette douleur lancinante, diurne et nocturne, est majorée par les efforts glotte fermée (toux, éternuement, poussée...). Il s'y associe parfois une hypoesthésie dans le territoire radiculaire ou parfois par une hyperalgie (anesthésie douloureuse). Les troubles moteurs sont moins fréquents. Les réflexes tendineux sont diminués ou abolis en fonction de la racine atteinte. Les troubles végétatifs comportent des troubles vasomoteurs (cyanose, trouble de la température et de la sudation, parfois des troubles trophiques). Devant toute atteinte radicu-

laire, il faut rechercher une **atteinte de la moelle entraînant un syndrome sous-lésionnel** avec un syndrome pyramidal, des troubles sensitifs, dépassant le territoire radiculaire et des troubles sphinctériens. Les examens paracliniques utiles sont l'**électrophysiologie**, qui précise la racine atteinte lorsqu'il y a une atteinte motrice et permet d'écarter d'autres diagnostics, les **radiographies du rachis, l'IRM et/ou le scanner centrés** sur le territoire rachidien concerné, en vérifiant toujours les niveaux sus et sous-jacents.

2.4.1.1 Aux membres inférieurs

Au niveau lombo-sacré, l'atteinte peut être mono-radiculaire : radiculalgie L1, L2, L3 ou L4, cette dernière donnant une **cruralgie** (voir section 2.4.3.1 page 44) se définissant par une douleur partant du pli de l'aîne et irradiant sur la face antéro-interne de la cuisse jusqu'au genou. Les atteintes radiculaires les plus fréquentes donnent des tableaux de **sciatique des racines L5 très commune et/ou S1**.

L'atteinte radiculaire L5 se traduit par une douleur partant du bas du dos, allant de la fesse à la face externe de la cuisse, à la face antéro-externe de la jambe, le dos du pied, jusqu'au gros orteil. Le trajet de cette radiculalgie peut être tronqué et s'interrompre plus haut. Dans la forme commune de sciatique le déficit moteur est absent. Le déficit moteur, lorsqu'il existe, est un critère de gravité. Il touche moins le muscle jambier antérieur (dépendant également de la racine L4) que les muscles extenseur du gros orteil et les péroniers latéraux. Il existe également un déficit du tenseur du fascia lata, du moyen fessier et des muscles paravertébraux de niveau L5. Le déficit sensitif s'étend sur la face antéro-externe de la jambe et du dos du pied jusqu'au gros orteil (ou il peut se limiter). Cette atteinte radiculaire ne donne pas d'anomalie de réflexe ostéo-tendineux.

L'atteinte S1 se traduit par une douleur partant du bas du dos, passant dans la fesse et irradiant successivement dans la face postérieure de la cuisse, le mollet, le bord externe de la plante du pied. Il y a une abolition du réflexe achilléen. Le déficit moteur, lorsqu'il existe ce qui n'est pas commun, intéresse les muscles jumeaux, soléaire et plantaires internes (territoire du nerf tibial postérieur), biceps crural (territoire du sciatique) et grand fessier (territoire du fessier inférieur). Les troubles sensitifs intéressent uniquement le bord externe du pied.

Les discarthropathies sont de loin les causes les plus fréquentes de ces atteintes radiculaires. Elles peuvent être précédées ou associées à des lombalgies basses. Elles peuvent parfois débiter par une paralysie motrice brutale et l'on parle de sciatique paralysante. Les autres causes sont plus rares qu'il s'agisse d'un neurinome intra-rachidien, une tumeur vertébrale (surtout métastatique) ou encore d'une infection de type spondylodiscite.

L'atteinte peut être pluriradiculaire et lorsqu'elle intéresse l'ensemble des dernières racines de L2 à S3, le tableau constitue le **syndrome de la queue de cheval**. Ce tableau doit être reconnu rapidement car les conséquences peuvent en être sévères. Il comporte une atteinte motrice globale des membres inférieurs avec paralysie, amyotrophie, hypotonie, aréflexie, des troubles sensitifs subjectifs et objectifs avec des douleurs, des paresthésies, une hypo ou anesthésie complète à tous les modes, touchant surtout les zones péri-anales et génitales et enfin des troubles génito-sphinctériens précoces. Les principales causes sont intra-durales : **tumorales** (méningiome, neurinome, épépendymome, métastase, choléstéatome et lipome) ; les **méningites carcinomateuses**, ou **infectieuses** ou **hémorragiques** ; les **malformations artério-veineuses**. Les lésions extra-durales donnent une **compression par hernie discale médiane**, par **sténose du canal lombaire**, **métastases**, **spondylodiscites**. Dans tous les cas, il est indispensable de reconnaître rapidement cette entité clinique

pour éviter la survenue des troubles sphinctériens qui, installés, sont souvent définitifs ce qui peut entraîner des poursuites médico-légales s'ils ont été négligés. Il faut donc en urgence faire une ponction lombaire à la recherche d'une méningite infectieuse, de cellules cancéreuses et des radiographies simples à la recherche d'une lésion métastatique, un scanner rachidien ou une IRM du cône terminal et de la queue de cheval afin de mettre en évidence une compression des racines par l'os ou les parties molles.

2.4.1.2 Aux membres supérieurs

Au niveau cervical, l'atteinte radiculaire donne un tableau de **névralgie cervico-brachiale**. A côté de la sémiologie spécifique à chaque niveau radiculaire, le torticolis et des cervicalgies peuvent s'intégrer très tôt dans l'histoire clinique.

La **névralgie C5-C6**, peu fréquente, entraîne une douleur allant du cou, à l'espace inter-scapulaire, puis à la face antérieure du bras et en regard du brachio-radialis. Le déficit moteur reste partiel pour les muscles biceps et deltoïde et complet pour le muscle brachio-radialis. Les réflexes bicipital et stylo-radial sont diminués ou abolis.

La **névralgie C7**, la plus fréquente, donne une radiculalgie de topographie postérieure au bras et à l'avant-bras. Les muscles extenseurs dépendants du nerf radial (triceps, radiaux, extenseurs des doigts) sont partiellement déficitaires ainsi que les muscles palmaires dépendants du médian. Le déficit sensitif siège sur la face externe de l'avant-bras. Le réflexe tricipital est diminué ou aboli.

La **névralgie C8** est rare. La douleur intéresse la face interne du bras et de l'avant-bras. L'atteinte motrice intéresse les muscles court abducteur du pouce dépendant du nerf médian, 1er interosseux dorsal et cubital antérieur dépendant du nerf cubital. Le déficit sensitif est situé sur la face antéro-interne de l'avant-bras.

Les causes des algies cervico-brachiales et des sciatiques sont nombreuses et avant tout représentées par les **conflits disco-radiculaires**. Les **tumeurs intra-médullaires** (épendymome, astrocytome), **intra-durales** et **extra-médullaires** (neurinome, méningiome), et les **tumeurs extra-durales** (métastase, lymphome, myélome, cordome) sont des causes rares. Les **causes infectieuses** sont constituées par les spondylodiscites (tuberculeuse, staphylococcique), les ganglio-radiculites sensitives zostériennes et les méningo-radiculites à tiques (Lyme). Souvent, il n'y a pas de cause décelée.

2.4.2 Les syndromes des nerfs rachidiens

Nous ne décrivons pas l'atteinte des branches postérieures qui est exceptionnelle.

2.4.2.1 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes cervicales

Cette atteinte des branches antérieures donne au niveau cervical 2 syndromes : une **atteinte plexique cervicale** et une **atteinte plexique brachiale**. Ces syndromes associent une atteinte motrice à une atteinte sensitive douloureuse et déficitaire. On distingue une atteinte du tronc primaire supérieur (racines C5 et C6), une atteinte du tronc primaire moyen (racine C7) et une atteinte du tronc primaire inférieur (racines C8, D1). Les causes de ces syndromes sont essentielles **traumatiques**,

tumorales bénignes (neurinome ou neurofibrome) ou **par envahissement loco-régional par une tumeur maligne notamment à partir d'un cancer apical pulmonaire donnant le tableau très algique de syndrome de Pancoast Tobias**, ou par un ganglion ou une métastase d'un cancer du sein ou ORL. La **radiothérapie** peut donner des plexites post-radiques survenant plusieurs mois ou années après le traitement. Elle est douloureuse et le déficit survient secondairement. Le **syndrome de Parsonage-Turner**, la plus caractéristique de ces atteintes, est un syndrome plexique marqué par une douleur du moignon de l'épaule suivie plus ou moins rapidement d'un déficit proximal avec amyotrophie rapide. Il survient, dans 50 % des cas, au décours d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale, d'une infection, d'une vaccination ou encore pendant la grossesse. Il existe également des plexopathies héréditaires familiales. Le **syndrome du défilé des scalènes** est consécutif à la compression du plexus brachial par une anomalie congénitale anatomique cervicale en niveau C7 (côte surnuméraire, bande fibreuse).

2.4.2.2 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes dorsales

Cette atteinte donne un syndrome sensitif douloureux à type de **névralgie inter-costale** parfois très violente et une **hypoesthésie en bande**. Il est accompagné d'une **paralysie des muscles spinaux**. La paralysie des nerfs inter-costaux supérieurs se manifeste par une dépression des espaces inter-costaux au cours de l'inspiration sans grande répercussion sur la respiration. La paralysie des intercostaux inférieurs peut donner une hypotonie de la sangle abdominale. La cause la plus fréquente en est le zona. Les **traumatismes, certaines interventions chirurgicales, les cancers et le diabète** peuvent être à l'origine d'une atteinte focale ou plus étagée.

2.4.2.3 Atteintes des branches antérieures des racines rachidiennes lombaires, sacrées et coccygienne

L'atteinte du **plexus lombaire** donne un déficit moteur **antérieur** du membre inférieur, une hypoesthésie des faces antérieures de la cuisse et de la jambe. Il y a une abolition du réflexe **rotulien**. L'atteinte du psoas, des adducteurs et l'hypoesthésie fémoro-cutané permettent de confirmer l'atteinte plexique et non une simple atteinte crurale (voir cruralgie section 2.4.3.1).

L'atteinte du **plexus sacré** donne un déficit moteur avec paralysie des muscles **postérieurs** de la cuisse, de la jambe et du pied. L'hypoesthésie de la face postérieure du membre inférieur s'accompagne d'une **hypoesthésie périnéale et péri-anale**. Il y a abolition des réflexes **achilléen, bulbo-caverneux et anal**.

Les traumatismes, les interventions chirurgicales, les causes obstétricales, les tumeurs, la plexopathie post-radique, les infections, la rupture d'un anévrysme, l'hémorragie rétro-péritonéale, le diabète et les vascularites sont les causes de ces syndromes dont l'évolution n'est pas toujours bénigne.

2.4.3 Les syndromes tronculaires

Tout tronc nerveux peut être atteint par section, compression ou lors d'un envahissement par une tumeur bénigne ou maligne. Une bonne connaissance du parcours anatomique et de la sémiologie

de chaque tronc oriente l'exploration électrophysiologique voire parfois radiologique afin de préciser le niveau précis d'atteinte sur le trajet du nerf.

2.4.3.1 Aux membres inférieurs

Une atteinte tronculaire du **nerf crural (dépendant des racines L4>L3>L2)** se traduit parfois par une douleur ou cruralgie irradiant du pli inguinal à la face antéro-interne de la cuisse. L'examen note une amyotrophie du quadriceps et une abolition du réflexe rotulien. Il existe par ailleurs une hypoesthésie dans le territoire du nerf saphène interne à la face antéro-interne de la cuisse et de la face interne de la jambe.

L'atteinte du **nerf sciatique poplité externe (dépendant des racines L5>L4>S1)** se situe le plus fréquemment au **col du péroné**. Une compression prolongée (plâtre), un alitement prolongé ou surtout une station prolongée jambes croisées ou en position accroupie entraînent une paralysie du jambier antérieur, extenseurs des orteils et une atteinte plus discrète des péroniers latéraux. Le pied tombe à la marche (steppage). Une hypoesthésie est notable sur la face antérieure du coup de pied et antéro-externe de la jambe dans sa partie inférieure.

L'atteinte du **sciatique poplité interne (dépendant des racines S1>L5>S2>L4)** est rare, ce nerf étant profond. Elle est le plus souvent conséquence de traumatismes directs au creux poplité lors de fracture, de compression par un kyste synovial ou une tumeur du creux poplité. Elle se traduit par une faiblesse et amyotrophie des muscles du mollet et des muscles intrinsèques du pied. Le patient ne peut marcher sur la pointe du pied. Le déficit sensitif est localisé sur la face postérieure de la jambe, la face rétro-malléolaire du pied (nerf sural) et la plante de pied. Le réflexe achilléen est aboli.

L'atteinte du tronc du **nerf grand sciatique (dépendant des racines L4,L5,S1>S2>S3)** dans la fesse ou à la cuisse associe une atteinte du SPE et du SPI. Une injection intra-musculaire fessière trop interne, une compression ou un traumatisme direct en sont les principales causes.

2.4.3.2 Aux membres supérieurs

L'atteinte du **nerf médian (dépendant des racines C8>C6,C7,D1)** au cours du **syndrome du canal carpien** donne des paresthésies à type d'engourdissements et picotements des 3 premiers doigts de la main avec recrudescence nocturne. Parfois une douleur s'étend à la main voire à la face antérieure de l'avant-bras. On peut reproduire ses symptômes au cours des manœuvres de Tinel (percussion sur la face antérieure du poignet en regard du trajet du nerf reproduisant les paresthésies) et Phalen (hyperflexion prolongée du poignet durant 1 minute reproduisant les paresthésies). L'hypoesthésie à la piqûre intéresse la face palmaire des 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} et face externe des 2 dernières phalanges du 4^{ème} doigt. Dans les formes avancées il peut s'y associer une atteinte motrice avec une amyotrophie des muscles de l'éminence thénarienne et un déficit moteur qui intéresse le court abducteur du pouce, et l'opposant du pouce.

Le **nerf cubital (dépendant des racines C8 et D1)** est atteint le plus fréquemment **au coude**. Une douleur au coude et parfois à l'avant-bras voire à la main s'associe à un engourdissement et une hypoesthésie du 5^{ème} doigt et de la moitié interne du 4^{ème} doigt. L'atteinte motrice intéresse les interosseux, les deux derniers lombricaux, l'adducteur du pouce, les cubitiaux et les muscles de l'éminence hypothénarienne.

L'étiologie la plus fréquente d'atteinte du **nerf radial (dépendant des racines C6,C7>C5,C8)** est

la **compression prolongée du nerf dans sa gouttière humérale** au cours de sommeil profond, la face postérieure du bras reposant sur une surface dure. Cette compression conduit à un déficit des muscles extenseurs des doigts, de la main (radiaux), de la supination (brachio-radialis). Le triceps est épargné. La main au repos est en fléau spontanément et au cours de la préhension se met en coup de vent cubital (latéro-flexion de la main vers le bord cubital). L'hypoesthésie, peu fréquente, est se situe sur la face externe et dorsale de l'avant-bras et de la main.

2.4.3.3 A la face

Les nerfs crâniens peuvent être atteints isolément. Dans certaines pathologies inflammatoires infectieuses, plusieurs nerfs crâniens peuvent être affectés de façon symétrique ou asymétrique.

Le **nerf moteur oculaire commun ou III^{ème} nerf crânien** est le nerf moteur de l'**élévation de la paupière supérieure, et de la plupart muscles moteurs de l'œil** exceptés le droit externe et le grand oblique. Sa paralysie entraîne un ptôsis, une paralysie oculomotrice externe avec **diplopie horizontale, strabisme externe**. Le patient ne peut regarder en haut, en bas, et en dedans. Une atteinte de la motilité oculaire intrinsèque se traduit par une abolition du réflexe photomoteur et de la contraction de la pupille à l'accommodation et à la convergence. Les principales étiologies de son atteinte isolée sont avant-tout le diabète, les causes vasculaires dont l'anévrysme carotidien supra-clinoïdien et les tumeurs sellaires ou supra-sellaires.

Le **nerf pathétique ou IV^{ème} nerf crânien** est le nerf moteur du muscle grand oblique qui permet de regarder en bas et en dedans. Son atteinte isolée est rare et se manifeste par une **diplopie verticale** qui s'accroît lors du regard vers le bas et le côté sain. Les patients ont une particulière difficulté à regarder en bas en descendant les escaliers.

Le **V^{ème} nerf crânien ou nerf trijumeau** est le **nerf sensitif de la face** en assurant la sensibilité de la peau et des muqueuses. Il est aussi moteur (muscles masticateurs). Cette atteinte motrice est rare avec une bouche oblique ovalaire et une déviation du menton du côté paralysé. **L'hypoesthésie ou l'anesthésie de la face** s'accompagne d'une atteinte sensitive (mais non sensorielle) des **2/3 antérieurs de l'hémilangue**. Il faut rechercher une **anesthésie cornéenne** par l'abolition du réflexe du clignement. Les névralgies du trijumeau réalisent le tableau classique de **névralgie essentielle**, une **douleur intermittente survenant par accès brefs avec des intervalles libres** durant lesquels le patient ne souffre plus. La description de la douleur est très précise et stéréotypée par le patient. Une douleur aiguë en éclair, localisée en un point précis et irradiant sur 1 ou 2 branches, mais jamais l'ensemble des branches, se réveille à certaines actions telles que la mastication, l'effleurement de la peau, la rotation de la tête, c'est **La zone gâchette**. Cette stimulation reconnue comme déclenchante est évitée par le patient ce qui peut entraîner un amaigrissement si la mastication ou la déglutition est source de douleur. La douleur est d'emblée maximale, intolérable et dure quelques minutes pour ensuite laisser un patient épuisé. L'examen neurologique est toujours normal et mené en dehors de tout accès douloureux. Après une période réfractaire, la douleur reprend dans les mêmes conditions. A l'opposé, les névralgies symptomatiques sont continues et l'examen neurologique est anormal avec une zone d'hypoesthésie et des troubles moteurs.

Le **nerf oculaire moteur externe ou VI^{ème} nerf crânien** innerve le muscle droit externe. Sa paralysie entraîne une **diplopie horizontale** avec un **strabisme interne**. Son atteinte isolée est très fréquente mais sa valeur localisatrice est médiocre. Elle se rencontre lors de tumeur du naso-pharynx, de fracture du rocher, de malformation d'Arnold Chiari, d'infection du tronc. Elle peut traduire également une atteinte diffuse de l'encéphale (méningite aiguë ou chronique, hypertension

intracrânienne). Le diabète est à rechercher systématiquement.

La **paralysie faciale** traduit une atteinte tronculaire du **VII^{ème} nerf crânien**. Ce nerf est le nerf moteur des muscles peauciers de la face et du cou. Elle est d'origine centrale lorsque seule la branche inférieure est atteinte et périphérique lorsque la paralysie est totale. L'atteinte centrale se distingue par l'absence d'atteinte supérieure, l'absence d'une évolution vers un hémispasme facial et la survenue du déficit moteur lors des seuls mouvements volontaires (**dissociation automatico-volontaire**). Au cours de l'atteinte périphérique, tous les muscles de la face sont déficitaires avec au repos une asymétrie faciale, les traits étant déviés du côté sain. Le côté atteint est atone, la commissure labiale est abaissée, le sillon nasogénien effacé, la fente palpébrale élargie, le front lisse. Le peaucier du cou ne se contracte pas. L'occlusion de l'œil est incomplète avec le signe de **Charles Bell (mouvement de l'œil du côté atteint en abduction vers le haut lors de la fermeture des yeux)**. Lors des atteintes au-dessus de l'origine de la corde du tympan, il y a une perte du goût dans les 2/3 antérieurs de la langue, un tarissement des sécrétions salivaires et lacrymales du côté atteint. Une atteinte en amont de l'émergence du nerf du muscle de l'étrier donne une hyperacousie douloureuse.

Les étiologies comme un **diabète, une sarcoïdose, une polyradiculonévrite** (où l'atteinte est souvent bilatérale), une **infection virale** (VZV, VIH) ou bactérienne (maladie de Lyme) doivent être recherchées avant de porter le diagnostic de paralysie faciale essentielle. Il faut donc en particulier chercher des **vésicules dans le conduit auditif externe en faveur d'un zona du ganglion géniculé**, faire une ponction lombaire et devant toute anomalie des réflexes tendineux associée un EMG. **Dans la protubérance**, l'atteinte du nerf facial n'est jamais isolée. Une tumeur, un accident vasculaire, une rhomboencéphalite listérienne ou néoplasique et une SEP sont les étiologies classiques. **Dans l'angle ponto-cérébelleux**, une pathologie tumorale est rarement la cause d'une atteinte isolée du VII qui s'associe à une atteinte du VIII alors qu'une fracture ou une tumeur envahissant le **rocher** peut plus fréquemment se manifester par une atteinte isolée, sévère et rapide du VII ou parfois s'associer à une hypoacousie. Après la sortie du rocher, les tumeurs malignes de la **parotide** peuvent envahir le tronc du VII. Lorsque l'examen neurologique et l'examen général sont normaux, que l'atteinte faciale reste isolée et qu'elle s'est constituée de façon aiguë, le diagnostic de **paralysie faciale essentielle a frigore** peut être retenu. En général bénigne, leur évolution peut se faire vers un **hémispasme facial**.

Le **nerf cochléo-vestibulaire ou VIII^{ème} nerf crânien** est formé des contingents **vestibulaire pour l'équilibre et cochléaire pour l'audition**. L'atteinte vestibulaire associe le **vertige, les troubles de la statique** (latéro-déviations) s'accroissant à la fermeture des yeux (Romberg labyrinthique), la déviation des index, la déviation de la marche en étoile et le **nystagmus** vestibulaire dont il faut préciser les paramètres de direction et de sens. Le **syndrome vestibulaire périphérique est homogène, pur, complet et harmonieux**. Les causes en sont les vertiges paroxystiques positionnels bénins (VPPB), le vertige de Ménière et le vertige aigu isolé de la névrite vestibulaire. Associée à une atteinte cochléaire se manifestant par une hypoacousie, il faut rechercher un **neurinome de l'acoustique**, une atteinte aiguë de l'oreille au cours d'une otite. Le **syndrome vestibulaire central est dysharmonieux**. L'étiologie la plus fréquente est l'accident vasculaire cérébral (syndrome de Wallenberg), la sclérose en plaques, les tumeurs de la fosse postérieure et les malformations de la charnière cervico-occipitale.

L'atteinte du **nerf glosso-pharyngien ou IX^{ème} nerf crânien** se traduit par une **paralysie des constricteurs du pharynx** donnant des **troubles de déglutition avec dysphagie** non douloureuse. Le voile du palais est abaissé du côté de la paralysie au repos avec à l'effort le **signe du rideau (déviations et abaissement de la paroi du pharynx du côté paralysé vers le côté sain au cours**

de la prononciation de voyelles). Le réflexe nauséux est aboli. Il y a une **hypoesthésie gustative du tiers postérieur de la langue**. Sa paralysie isolée est exceptionnelle. Sa névralgie est le plus souvent secondaire à un processus tumoral (de la langue, de l'amygdale, du cavum). Elle peut être essentielle avec des douleurs paroxystiques et d'un examen normal.

Le **nerf pneumogastrique ou X^{ème} nerf crânien** assure l'innervation du **voile du palais et du larynx**. Il a des fonctions végétatives importantes en innervant les **muscles lisses de l'appareil cardio-vasculaire et en donnant une bradycardie et une hypotension**. La voix est nasonnée, la luette est déviée du côté sain. La paralysie unilatérale laryngée est responsable d'une dysphonie avec voix bitonale, l'atteinte sensitive du palais affecte la déglutition et altère le réflexe de toux entraînant des fausses routes. L'atteinte isolée de ce nerf est rare. **Une atteinte isolée du XI bulbaire doit faire rechercher à gauche une lésion intrathoracique.**

L'atteinte du **nerf spinal ou XI^{ème} nerf crânien** se traduit par une **paralysie du sterno-cléido-mastoïdien** notable par l'effacement du relief musculaire au cou et par une altération modérée de la rotation de la tête du côté sain et une **paralysie du trapèze** se traduisant par un abaissement de l'épaule et une impossibilité de hausser l'épaule du côté atteint. L'atteinte isolée douloureuse du spinal est possible au décours d'une **biopsie chirurgicale de la chaîne ganglionnaire cervicale** et représente plus des 2/3 des causes.

L'atteinte du **XII^{ème} nerf crânien ou nerf grand hypoglosse** entraîne une paralysie de l'**hémilangue homolatérale**. Elle entraîne un trouble de déglutition aux solides, un trouble de la phonation. La langue amyotrophiée est déviée du côté sain. L'atteinte isolée est rare dans les étiologies périphériques et se voit dans les atteintes centrales au cours d'accident vasculaire cérébral, de syringobulbie ou de tumeur de la base du crâne.

2.4.4 Les polyneuropathies

2.4.4.1 Classifications et étiologies

Longtemps la description et la compréhension des polyneuropathies reposaient sur une classique distinction entre des processus **symétriques ou asymétriques**. Les processus symétriques sont en faveur d'une polynévrite et les atteintes asymétriques évoquent soit une atteinte radiculaire, plexique, tronculaire ou mononévritique multiple. Cette présentation reste utile mais est globalement trop schématique.

La **classification par mode d'installation** est beaucoup plus utile en pratique quotidienne. On distingue les polyneuropathies **aiguës** s'installant en moins de 4 semaines, les polyneuropathies **subaiguës** s'installant sur plus de 4 semaines voire quelques mois et les polyneuropathies **chroniques**. Dans chaque groupe, les données cliniques et électrophysiologiques permettent de les subdiviser en atteintes axonale, démyélinisante ou du corps cellulaire ou neuropathie.

On peut également classer les neuropathies selon **leur expression sémiologique** et ainsi distinguer les polyneuropathies sensitives pures, motrices pures, les polyneuropathies ataxiantes par troubles sensitifs profonds, les polyneuropathies douloureuses, ou encore les polyneuropathies associées à une atteinte du système nerveux autonome. Une anamnèse précise et une bonne connaissance de tous les antécédents du malade restent essentielles dans l'orientation étiologique de toutes formes de neuropathie.

Nous décrivons les neuropathies les plus fréquemment rencontrées et les plus représentatives de chaque sous-groupe syndromique.

2.4.4.2 Polyneuropathie axonale sensitivo-motrice de l'alcoolisme chronique

Elle représente encore de nos jours et en France une **cause fréquente** de polyneuropathie. Il faut toutefois se garder de l'évoquer trop hâtivement et exclusivement. Cette neuropathie s'installe dans un contexte d'alcoolisme associé à une **carence nutritionnelle** et on ignore si l'alcool est directement toxique sur l'axone ou si les carences, notamment en vitamine B1, sont les facteurs principaux étiopathogéniques. Cette polyneuropathie peut donc s'inscrire dans un tableau neurologique plus complexe dû à une atteinte centrale de l'alcoolisme (encéphalopathie de Gayet-Wernicke, Syndrome de Korsakoff, névrite optique rétro-bulbaire).

La forme classique est d'installation **subaiguë, distale aux membres inférieurs**, comportant des crampes nocturnes, des paresthésies des pieds, des **douleurs** spontanées ou à la pression musculaire. Plus évoluée, la neuropathie associe une **hypoesthésie distale** en chaussette, une **atteinte motrice des loges antéro-externes et postérieures des jambes avec amyotrophie**. Les douleurs peuvent devenir **permanentes, à type de brûlures**, de décharges électriques. L'atteinte sensitive au cours de l'évolution est dite « **longueur dépendante** » : les fibres les plus longues sont d'abord atteintes donnant une hypoesthésie en chaussettes qui ensuite remonte au-dessus des genoux ; secondairement, ce sont les membres supérieurs qui sont atteints avec une hypoesthésie en gant, puis en tablier ; encore plus tardivement les fibres sensibles du crâne sont atteintes avec hypoesthésie en calotte. L'atteinte proprioceptive est au second plan mais il existe des formes ataxiques sévères avec **troubles trophiques des pieds** (forme ulcéro-mutilante). Le déficit moteur est distal, bilatéral et symétrique et prédomine sur les loges antéro-externes avec une amyotrophie nette des jambiers antérieurs. Les **réflexes achilléens sont abolis**, les autres le plus souvent diminués. L'atteinte du système nerveux autonome est fréquente par lésion post-ganglionnaire.

Les **anomalies électrophysiologiques sont souvent précoces**, parfois détectables avant l'expression clinique. Il s'agit d'une neuropathie axonale, distale, qui au début est à prédominance sensitive avec une diminution des amplitudes sensibles et une conservation des vitesses de conduction. Plus tardivement, l'atteinte axonale intéresse les fibres motrices et sensibles. Lorsque la perte axonale est très importante les vitesses de conduction deviennent altérées pouvant mimer une neuropathie démyélinisante.

Le LCR est le plus souvent normal.

Sans traitement vitaminique B1 parentéral et en l'absence de l'arrêt de l'intoxication, le pronostic de cette neuropathie est mauvais. Par contre dès les premières semaines de traitement bien conduit on peut attendre une amélioration subjective et après quelques années à une guérison.

2.4.4.3 Polyneuropathie axonale sensitive au cours du diabète

Le diabète est la **première cause de neuropathie dans les pays développés**. Insulino-dépendant, insulino-requérant ou non insulino-dépendant, **tout diabète, équilibré ou non, peut conduire à une neuropathie**. La neuropathie peut rester longtemps infra-clinique et devenir symptomatique au bout de quelques années ou plus tardivement. Elle intéresse plutôt des patients de plus de 50 ans. Sa découverte doit conduire à une détection plus régulière d'une rétinopathie et d'une néphropathie. Elle peut être révélatrice d'un diabète.

La physiopathologie demeure complexe et associe des **facteurs vasculaires, métaboliques et immunologiques**.

L'expression clinique de cette neuropathie est dans sa grande majorité **sensitive, symétrique, distale, axonale des membres inférieurs**. L'**atteinte du système nerveux autonome fréquente** est à rechercher systématiquement. D'autres formes existent que nous ne détaillerons pas : des formes motrices proximales amyotrophiantes mimant un syndrome myopathique (atteinte des quadriceps), des formes monotonculaires le plus souvent douloureuses et aigües, des formes avec atteintes isolées ou non d'un ou plusieurs nerfs crâniens (notamment oculo-moteur).

La forme classique sensitive symétrique a un début insidieux chez des patients dont le diabète évolue depuis plus de 5 ans. Les premiers symptômes associent des **paresthésies** à type d'engourdissement, de picotements et parfois de brûlures avec des sensations de broiement et d'élanement au niveau des pieds. Une aréflexie achilléenne associée à une hypoesthésie en chaussette touchant surtout la sensibilité thermo-algique, moins nettement la sensibilité vibratoire. Ces troubles sensitifs peuvent avoir une **forme pseudo-syringomyélique**, ou une **forme pseudo-tabétique** avec aréflexie rotulienne ajoutée, anesthésie vibratoire et du sens de position des orteils et atteinte **dysautonomique**. Anomalies pupillaires, atonie vésicale, impuissance, hypotension orthostatique et atteinte de la sphère digestive sont à rechercher à l'interrogatoire et à l'examen clinique car pouvant être précoces mais pas toujours spontanément relatés par le patient. Des troubles trophiques peuvent apparaître avec des **maux perforants plantaires** et rarement des arthropathies nerveuses. L'atteinte des membres supérieurs est peu fréquente si le traitement est rapidement mis en route. Le LCR peut révéler une discrète hyperprotéinorachie isolée (inférieure à 1 g/l).

En électrophysiologie, les tracés sont neurogènes avec parfois au repos des potentiels de dénervation dans les muscles distaux et à l'effort des potentiels de réinnervation. Les amplitudes sensitives sont altérées avec des vitesses de conduction ralenties en rapport avec la **perte axonale** ou parfois plus ralenties faisant évoquer une atteinte démyélinisante indépendante associée à l'atteinte primitive axonale. En effet, à côté de la perte axonale il peut exister des **démyélinisations segmentaires** comme le montrent les aspects observés sur la biopsie.

L'installation d'une neuropathie diabétique reste pour certains diabétologues une **indication à la mise sous insuline** pour les diabètes traités jusque là par voie orale. Ce choix reste encore discuté. Le traitement s'attachera également à traiter la douleur, les troubles trophiques et l'atteinte dysautonomique. L'arrêt de l'évolution et l'amélioration peuvent être obtenus mais la guérison est rarement acquise dans la forme classique.

2.4.4.4 Polyneuropathie ataxiante par ganglionopathie paranéoplasique

Il s'agit de la forme de neuropathie ataxiante la plus classique se développant avant, pendant ou au décours d'un cancer qui est dans la grande majorité des cas un **carcinome pulmonaire anaplasique à petites cellules**. C'est une **neuronopathie sensitive subaiguë d'origine paranéoplasique décrite par Denny-Brown** dont l'origine n'est pas métastatique mais probablement immunologique. En effet, il a été mis en évidence des **auto-anticorps (AC anti-Hu)** dirigés contre les noyaux des neurones, dans le sérum et le LCR de ces patients.

Dans plus 75 % des cas cette neuropathie **précède de quelques mois à 4 ans** la mise en évidence du cancer. Cette neuropathie se manifeste par des **douleurs, des paresthésies, des dysesthésies à type de brûlures et une sensation d'engourdissement des extrémités des 4 membres**. L'atteinte peut parfois être asymétrique (atteinte asymétrique des ganglions rachidiens), d'évolution ascen-

dante en quelques jours, semaines ou plus rarement en mois, avec atteinte du tronc et plus rarement de la face. Parfois l'atteinte peut débuter aux membres supérieurs. **L'atteinte de la sensibilité proprioceptive domine le tableau clinique avec perte du sens de position segmentaire entraînant des mouvements pseudo-athétosiques des mains, et une instabilité sévère à la marche qui est parfois dramatique interdisant toute position debout sans chute. La sensibilité vibratoire est très altérée et toutes les autres modalités de la sensibilité sont atteintes** (atteinte de tous les corps cellulaires sensitifs). A un stade évolué, une atteinte motrice est souvent décrite avec un déficit moteur et une amyotrophie qui restent toutefois modérés. **Tous les réflexes sont abolis. Il peut exister une dysautonomie.** Une atteinte plus diffuse et notamment du système nerveux central doit être systématiquement recherchée : un syndrome cérébelleux, une détérioration des fonctions supérieures, une atteinte des nerfs crâniens, tous liés aussi au syndrome paranéoplasique.

Le LCR révèle une **hyperprotéinorachie** dans 2/3 des cas de 1 à 2 g/l et parfois une pléiocytose modérée (5-30 lymphocytes/mm³).

L'EMG montre des **potentiels sensitifs diminués ou absents**. Les amplitudes et les vitesses de conduction motrices sont normales ou discrètement altérées. Les tracés EMG des muscles sont le plus souvent normaux.

Il n'est pas licite de faire une biopsie neuro-musculaire puisque l'atteinte sensitive se situe au niveau des corps cellulaires.

La constatation de ce tableau clinico-électrophysiologique particulier, associé aux anomalies du LCR doivent faire rechercher la présence d'anticorps anti-neuronaux et un cancer plus particulièrement pulmonaire mais tout type de cancer peut donner ce syndrome.

L'évolution est malheureusement dramatique avec **aggravation progressive** des troubles sensitifs, le patient devenant grabataire. Le traitement du cancer lorsqu'il est découvert change parfois le pronostic carcinologique mais pas l'évolution de la neuropathie qui le plus souvent s'aggrave pour son propre compte. La neuropathie est souvent la cause du décès.

2.4.4.5 Polyneuropathie au cours d'une dysglobulinémie IgM

Une dysglobulinémie à **IgM est dite bénigne ou de signification indéterminée** lorsque la concentration de cette IgM monoclonale reste **faible (inférieure à 3 g/l)**, que le taux de plasmocytes à la biopsie musculaire reste inférieur à 5 %, qu'il n'existe pas d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale ou de lésion osseuse. Cette dysglobulinémie peut donner dans plus de **30 % des cas une polyneuropathie** à début insidieux, à **prédominance sensitive**, d'évolution lente, **démyélinisante**. Elle affecte plus particulièrement les hommes, de plus de 60 ans, et elle est pratiquement toujours révélatrice de la dysglobulinémie. Les paresthésies débutent aux membres inférieurs puis s'étendent aux membres supérieurs, le déficit moteur étant plus tardif. L'atteinte se fait essentiellement sur les grosses fibres comme en témoigne **l'ataxie** et le tremblement des mains présents 1 fois sur 2. Les réflexes tendineux sont abolis. Cette dysglobulinémie a dans 50 % des cas une **activité auto-anticorps dirigée contre une protéine de la myéline (activité anti-MAG)** facilement mise en évidence dans le sang et sur le nerf prélevé au cours de la biopsie neuro-musculaire.

Le taux d'IgM doit être régulièrement surveillé du fait d'une **transformation maligne dans 15 % des cas vers une maladie de Waldenström** parfois dans un délai pouvant dépasser 20 ans.

Le LCR montre une hyperprotéinorachie le plus souvent inférieure à 1 g/l.

L'EMG montre des **aspects typiques de démyélinisation** avec allongement des latences distales, ralentissement des vitesses de conduction avec aspects dispersés des potentiels. Lors de l'évolution

ou parfois d'emblée, l'axone peut être atteint, donnant une diminution des amplitudes sensibles et plus tardivement motrices.

La biopsie neuro-musculaire révèle une atteinte démyélinisante avec à l'examen **ultra-structural des aspects de décompaction de la myéline ou des élargissements réguliers des lamelles les plus périphériques**. L'examen en immunofluorescence directe permet de voir une immuno-fixation en anneau de certaines fibres myéliniques avec l'anticorps anti-IgM et de la chaîne légère en cause (le plus souvent kappa).

Le traitement repose sur le chloraminophène mais la neuropathie peut encore évoluer pour son propre compte.

2.4.4.6 Polyneuropathie de l'amylose acquise

Il s'agit soit d'une amylose primitive, soit d'une amylose secondaire à une dysglobulinémie. **La recherche d'une polyneuropathie doit être systématique chez les patients ayant une affection hématologique et en particulier une dysglobulinémie sérique et/ou urinaire**. La plupart des patients qui présentent une polyneuropathie dans ce cadre ont une amylose systémique primitive. L'amylose se dépose dans les tissus sous forme de fibrilles non branchées avec une structure en 3 dimensions résistante bêta-plissée et faites de la chaîne légère de l'immunoglobuline anormale. La polyneuropathie se développe au delà de 40 ans, et **est 2 fois plus fréquente chez l'homme**. **L'âge moyen est de 65 ans**. Les dépôts se font d'abord dans le cœur, le rein et seulement ensuite **20 %** des amyloses primitives donnent une **neuropathie** alors que 25 % développent un syndrome du canal carpien. La polyneuropathie est **distale, symétrique, à symptomatologie sensitive précoce, particulièrement douloureuse** avec sensation de brûlure, de striction, de serrement lancinants et insomniants. Le **déficit moteur est plus tardif**, distal des membres inférieurs avec parfois steppage bilatéral et dans les cas très évolués atrophie des muscles intrinsèques de la main. **L'atteinte dysautonomique est présente chez 3/4 des patients dès le début de la maladie**, avec essentiellement hypotension orthostatique qui peut conduire à une véritable impotence. Au fil de l'évolution, les extrémités présentent des troubles de la sudation et s'installent une gastroparésie, des désordres du transit intestinal et une rétention urinaire.

Dans **90 % des cas on trouve dans le sérum une dysglobulinémie monoclonale, avec 2 fois plus de chaîne lambda que kappa**. **L'immunoglobuline G est plus fréquente** puis vient dans l'ordre décroissant l'IgA, IgM et enfin l'IgD. L'examen électrophysiologique révèle une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice parfois sévère avec absence de potentiels sensitifs et avec aspects de dénervation en EMG. Le diagnostic certain repose sur la mise en évidence en immunohistochimie, dans 80 % des cas, de dépôts de chaîne légère monoclonale, dans la biopsie nerveuse. Lorsque l'atteinte est systémique, ces **dépôts rouge-Congo positifs** existent dans 80 % des biopsies rectales et dans 95 % des biopsies rénales.

L'amylose primitive est constamment mortelle en moins de 2 ans. Les patients ayant une polyneuropathie ont un meilleur pronostic que ceux qui ont une atteinte cardiaque ou rénale.

Le **traitement est essentiellement symptomatique** et parfois immunosuppresseur sans véritablement changer le pronostic vital.

2.4.4.7 Polyneuropathie toxique iatrogène à la vincristine

Le sulfate de vincristine est utilisé depuis des décennies dans le traitement de nombreux cancers

malins. Cette molécule est très neurotoxique en raison de sa fixation et accumulation tissulaires. C'est un poison du fuseau mitotique. **Tous les patients traités présentent à des degrés divers une neuropathie sensitivo-motrice dont la sévérité est étroitement liée à la durée et à la dose cumulée du traitement. Les symptômes sont réversibles à l'arrêt du traitement. Des paresthésies des extrémités des membres et une aréflexie sont précoces.** Dans 10 % des cas le patient ressent des paresthésies péri-buccales. Le déficit moteur et l'amyotrophie sont plus rares dans les formes sévères. Un déficit moteur dans le territoire du nerf radial est caractéristique. Les nerfs crâniens peuvent être atteints. Il faut rechercher une atteinte **neurovégétative** avec essentiellement gastroparésie et rétention d'urine.

Sur le plan électrophysiologique, les paramètres altérés montrent une **neuropathie axonale** avec altération des amplitudes sensitives très précoces parfois avant même toute plainte clinique. La conduction motrice est modérément altérée. Le diagnostic est aisé du fait du terrain rendant exceptionnel le recours à la biopsie neuro-musculaire.

2.4.4.8 Polyneuropathie héréditaire de type Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Cette neuropathie, appelée également **atrophie musculaire péronière**, est une neuropathie de transmission héréditaire. Le mode de transmission, le phénotype et la sévérité sont variables :

- le phénotype le plus fréquent est une **neuropathie démyélinisante de transmission autosomique dominante dite CMT 1**
- un deuxième phénotype donne une **neuropathie axonale dite CMT 2** de début plus tardif
- un troisième phénotype donne une **neuropathie intermédiaire de transmission liée à l'X dite CMT X**.

Nous décrivons la forme la plus fréquente démyélinisante (CMT 1).

Le début des symptômes est variable mais se fait le plus souvent dans **l'enfance ou dans l'adolescence**, de façon **distale et symétrique** aux membres inférieurs, marqué par une **atrophie des muscles** extenseurs des orteils, des péroniers, du jambier antérieur. Parfois l'atrophie peut remonter jusqu'au tiers inférieur de la cuisse. Après plusieurs années d'évolution ou d'emblée dans les formes graves et précoces, des troubles trophiques apparaissent avec **pieds plats ou plus souvent pieds creux, orteils en griffe**. Les mains sont atteintes plus tardivement avec mains amyotrophiées de type Aran Duchenne (atrophie de tous les muscles intrinsèques de la main, « main de singe ») avec des rétractions tendineuses des fléchisseurs des doigts. Sur le plan sensitif, les **plaintes sont rares** comportant des paresthésies, des crampes. On trouve parfois un déficit objectif des sensibilités profonde et superficielle des 4 extrémités. Les **réflexes sont abolis** aux 4 membres. L'évolution est très lente avec parfois des périodes de stabilisation.

Le LCR est normal ou montre une discrète hyperprotéinorachie. L'EMG montre une **neuropathie sensitivo-motrice démyélinisante sévère**, avec une altération des potentiels sensitifs qui sont très souvent non obtenus aux membres inférieurs contrastant avec la pauvreté de l'examen clinique. Les amplitudes motrices sont altérées puisque non obtenues aux membres inférieurs dans 70 % des cas sinon obtenues avec des vitesses de conduction altérées de façon homogène et marqué des vitesses de conduction aux 4 membres (en dessous de 30 m/sec pour le nerf médian). Dans l'hypothèse d'une neuropathie de type démyélinisant de Charcot-Marie-Tooth (ou type 1) une confirmation diagnostique est possible par la recherche **d'une des mutations connues sur le bras court du chromosome 17 (gène pour la protéine de la myéline PMP22) lors de CMT 1A** ou

sur le chromosome 1 (gène pour la protéine de la myéline PO) lors de CMT 1B. On peut avoir recours à la biopsie neuro-musculaire dans les cas douteux : elle montre une perte en fibres sensibles avec une démyélinisation partielle ou totale à côté d'aspects de remyélinisation avec une prolifération schwannienne.

2.4.4.9 Neuronopathie motrice héréditaire de type amyotrophie spinale progressive et sclérose latérale amyotrophique

Les amyotrophies spinales progressives

Ce sont des affections **héréditaires du motoneurone alpha de la corne antérieure de la moelle ou des noyaux du tronc cérébral**. On distingue les formes **proximales** de l'enfant, de l'adulte, les formes **distales** débutant aux membres inférieurs ou aux membres supérieurs ou à un seul membre ; on distingue encore des formes plus rares **scapulo-péronières, fascio-scapulo-péronières, oculo-pharyngées ou bulbaires**.

Les formes proximales sont les plus fréquentes, autosomiques récessives et chez le nouveau-né représentent la deuxième cause de décès après la mucoviscidose. Leur incidence est de 1/10000. Il en existe 4 formes : le type I ou **maladie de Wernig-Hoffmann** est le plus sévère, débutant **toujours avant 6 mois** et conduisant au décès avant l'âge de 2 ans. Le nourrisson est **hypotonique** dès la naissance et présente une aréflexie, une difficulté à la succion puis une **amyotrophie** avec déficit majeur et diffus ; par atteinte des motoneurons des noyaux moteurs du tronc cérébral et du diaphragme, la mort se fait au cours d'une insuffisance respiratoire. L'électromyographie montre très rapidement au repos des **potentiels de fibrillation, des activités spontanées par décharges d'unités motrices et des tracés très appauvris neurogènes** dans tous les muscles testés. Le **taux des enzymes musculaires est très augmenté dans le sérum**. Le diagnostic est aisé cliniquement. Une mutation sur le **bras long du chromosome 5 et plus précisément sur le gène de survival motor neuron (SMN) ou du neuronal apoptosis inhibitory protein gene (NAIP)** est présente dans **96 % et 67 % des cas respectivement**.

La **forme de type II ou forme intermédiaire** débute entre 6 mois et 18 mois. Elle est moins sévère et la probabilité de survie à 5 ans est de 98 % avec un handicap sévère.

La **forme de type III dite de Kugelberg-Welander** est une forme de la seconde enfance ou de l'adolescence dont la traduction sémiologique fait parler de **forme pseudo-myopathique**. L'espérance de vie est celle de la population générale avec un handicap variable mineur ou confinant le patient dans une chaise roulante.

Pour ces formes II et III, les mutations sus-citées sur le chromosome 5 sont également rencontrées avec une moindre fréquence.

Les autres formes d'amyotrophie progressive proximale ainsi que les formes distales sont de transmission ou récessive ou autosomique. Les mutations sont rarement trouvées.

Neuronopathie acquise motrice

L'atteinte **isolée et acquise** du motoneurone spinal peut être **aïgue** et donne un tableau de **poliomyélite antérieure aïgue**. Elle est devenue rare depuis la vaccination obligatoire.

L'atteinte **subaïgue** du motoneurone spinal peut se rencontrer au cours de **lymphome ou d'ischémie médullaire antérieure**.

L'atteinte **acquise chronique à la fois des motoneurons spinaux et encéphaliques** donne une **maladie grave, très fréquemment mortelle** décrite par Charcot en 1865 et que

l'on appelle plus communément la **sclérose latérale amyotrophique**. C'est une affection de l'adulte de la cinquantaine, **sporadique et neurodégénérative pour 90 %** des cas mais restant de mécanisme inconnu, et, pour **10 % des cas, familiale** de transmission **autosomique dominante** et dont seul 5 % des formes sont expliquées par une mutation sur le gène de l'**enzyme superoxyde dismutase cuivre/Zinc (SOD-1)**. Les patients se plaignent de fatigue anormale à l'effort, de **crampes et de fasciculations**. L'examen clinique réunit à la fois des arguments en faveur d'une atteinte de l'unité motrice avec une **amyotrophie, un déficit moteur d'installation rapide** et pouvant intéresser tous les muscles des membres ou de la région cervico-encéphalique avec un **syndrome bulbaire**, et des arguments en faveur d'une atteinte du motoneurone cortical et du faisceau pyramidal devant la présence **d'un syndrome pyramidal diffus ou localisé avec des réflexes diffusés, d'une spasticité** et d'une atteinte supra-nucléaire faciale donnant un **syndrome pseudo-bulbaire** (dysarthrie, rire et pleurer spasmodique, réflexe massétérin vif).

L'examen **électromyographique est indispensable pour porter le diagnostic de certitude et pour donner des éléments de pronostic**. Au repos, on enregistre des **potentiels de fibrillation, des fasciculations**. A l'effort, les potentiels recrutés sont rares témoignant d'une **dénervation sévère et évolutive**. Les amplitudes motrices restent longtemps normales et les potentiels sensitifs sont toujours normaux.

L'évolution se fait vers la mort en moins de 4 ans dans la majorité des cas, dans un tableau de détresse respiratoire.

2.4.4.10 Polyneuropathies démyélinisantes au cours des polyradiculonévrites

Les polyradiculonévrites aiguës ou syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Le SGB est une **polyradiculonévrite inflammatoire aiguë avec démyélinisation segmentaire multifocale d'origine auto-immune**. La progression se fait en moins de 4 semaines. Elle survient généralement dans les suites pour 2/3 des cas d'un syndrome gripal, d'une gastro-entérite, d'une infection respiratoire supérieure ou tout autre syndrome infectieux. Il a été rapporté des cas après vaccination. C'est une pathologie plutôt du sujet adulte mais des formes de l'enfant ont été décrites. Le SGB peut s'associer à une atteinte méningée et on parle plutôt de méningo-radiculo-névrite aiguë. Il peut conduire rapidement, parfois en quelques heures, à une **tétraparésie avec insuffisance respiratoire**. Ainsi, la moindre suspicion de SGB doit mener le patient **en urgence en service de neurologie proche d'un service de réanimation**.

La physiopathologie repose sur des concepts encore incertains. Les lésions de démyélinisation seraient en rapport avec la production et le passage dans les espaces endoneuronaux d'**anticorps dirigés contre certains antigènes de la myéline**. L'infection initiale tendrait à activer les lymphocytes T qui, en collaboration avec des immuns complexes circulants et des cytokines, entraîneraient une réaction d'**hypersensibilité retardée** avec rupture de la barrière nerf-sang.

On décrit classiquement 3 phases :

La phase d'extension

Elle dure par définition moins de 4 semaines. Les premiers symptômes sont divers. Généralement ce sont des **paresthésies** à type de fourmillements **touchant initialement les extrémités** des membres inférieurs puis simultanément, en quelques

heures ou quelques jours, les membres supérieurs. Elles intéressent parfois la région péribuccale alors que s'installent des **douleurs** musculaires et rachidiennes. Le syndrome peut débuter par une atteinte des **nerfs crâniens, une ataxie ou encore une rétention urinaire**. De façon différée ou concomitante s'installe une **tétraparésie ascendante**, plus ou moins symétrique parfois sévère avec parfois **atteinte diaphragmatique** nécessitant le recours à une ventilation assistée. Sa survenue, rare toutefois, justifie la surveillance les premières semaines en milieu hospitalier de tout patient. Elle doit être activement recherchée, le moyen le plus simple étant de **faire compter le patient en expirant**. Les réflexes ostéo-tendineux peuvent être abolis à cette phase, mais leur disparition est parfois plus tardive. Les troubles sensitifs objectifs sont au second plan.

La phase de plateau

L'intensité du déficit est variable et il s'agit le plus souvent d'une **tétraparésie avec atteinte faciale bilatérale**. Parfois l'atteinte est plus limitée. Le nerf facial est le nerf crânien le plus souvent atteint parfois associé à une atteinte des derniers nerfs crâniens entraînant des troubles de la phonation et de la déglutition à surveiller. La **sensibilité proprioceptive est altérée dans 50 %** des cas avec ataxie parfois importante. La sensibilité tactile et à la piquûre est moins souvent atteinte. Les réflexes sont abolis durant cette phase.

Il existe des formes motrices pures ou des formes sensitives pures. L'atteinte du système nerveux végétatif est fréquente. Une raideur méningée peut se voir ainsi qu'un œdème papillaire ou encore une atteinte encéphalitique avec confusion, hallucinations, ralentissement idéatoire.

Cette phase est grevée d'un taux de mortalité allant de 1 à 10 % selon les séries.

La phase de récupération

Après une phase de plateau de quelques jours à quelques mois, et après le cap des complications respiratoires, infectieuses et de l'atteinte du carrefour oro-laryngé, **la récupération est variable parfois laissant peu de séquelles, mais parfois ces séquelles sont très importantes aux membres inférieurs rendant la reprise du travail impossible. Dans la majorité des cas, on ne doit pas s'attendre à une guérison avant 1 an d'évolution.**

Le LCR montre un signe majeur : une dissociation albumino-cytologique avec **hyperprotéinorachie** qui peut être retardée de quelques jours par rapport à la clinique. Elle peut atteindre quelques g/l. Sa surveillance par contrôles réitérés n'est pas nécessaire. En principe il n'y a pas de cellules dans le liquide mais une réaction cellulaire est possible avec maximum 10 à 50 cellules par mm³.

L'examen électrophysiologique est essentiel pour confirmer le diagnostic et préciser dans certains cas le pronostic. Les aspects électrophysiologiques sont importants à connaître. Il s'agit d'une **neuropathie démyélinisante avec allongement des latences distales sensitives et motrices, ralentissement hétérogène et asymétrique des vitesses de conduction sensitives et motrices avec parfois aspects de blocs de conduction et dispersion des potentiels (désynchronisation de la conduction des grosses fibres myélinisées)**. Dans les formes graves, il peut s'installer rapidement une perte axonale se traduisant par une baisse des amplitudes motrices et sensitives. L'EMG de détection en phase précoce peut être normal ou montrer des aspects de dénervation active au repos, signe de gravité. Les anomalies des vitesses et amplitudes sont maximales entre la 3^{ème} et la 4^{ème} semaine. **L'altération**

des amplitudes sensibles et surtout motrices est corrélée à un mauvais pronostic, témoin de la perte axonale.

L'évolution dépend du terrain (âge et états morbides associés), de la durée d'installation et de la phase de plateau, du degré de paralysie et d'atteinte axonale, et surtout de la précocité du traitement. Celui-ci associe le traitement des complications électrolytiques (syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH), la prévention des complications de décubitus et le traitement spécifique : **soit les échanges plasmatiques soit les perfusions d'immuno-globulines.**

Les polyradiculonévrites chroniques

C'est un tableau de polyradiculonévrite démyélinisante **s'installant sur plusieurs mois.** Elle est caractérisée par une aréflexie des 4 membres, des douleurs et paresthésies et un déficit moteur asymétrique, à prédominance proximal et d'intensité variable. Cette prédominance proximale du déficit moteur associée à une aréflexie est un signe important d'orientation vers une pathologie radiculaire. S'associe également une atteinte sensitive, motrice, végétative et des nerfs crâniens de façon plus ou moins symétrique et sévère. Un tremblement d'action est parfois décrit. L'évolution se fait d'un seul tenant, ou avec des rechutes.

L'analyse du LCR et de l'EMG montrent les mêmes aspects que dans le syndrome de Guillain Barré.

Le plus souvent de cause inconnue dite **idiopathique**, elle peut être **secondaire** à divers processus : il faut rechercher une étiologie virale (VIH), infectieuse (Lyme, campylobacter jéjunii), dysglobulinémique (IgM, IgG), néoplasique (lymphome ou autre cancer), dysimmunitaire (lupus, sarcoïdose, thyroïdite auto-immune).

Le traitement repose sur une **corticothérapie orale** le plus souvent ou des **immunoglobulines intra-veineuses**. Parfois dans les formes graves ou secondaires à une autre affection, il faut adjoindre un traitement immunosuppresseur. L'évolution est très variable dépendant du terrain, de la cause et de la réponse au traitement.

2.4.4.11 Mononévrites multiples au cours de la périartérite noueuse

La PAN est **la cause la plus fréquente** de mononévrites multiples. L'**ischémie** tissulaire serait secondaire à une cascade de réactions dans les parois des vaisseaux faisant intervenir des dépôts de complexes immuns circulants ou de cryoglobulines mixtes et les lymphocytes T activés. Dans le cadre de la PAN, la vascularite nécrosante fait intervenir l'antigène HBs. **L'atteinte du système nerveux périphérique est, dans ces maladies générales, rarement limitée à un unique tronc nerveux.** Dans ces cas rares, le sciatique poplité externe est le nerf le plus souvent atteint. Le tableau est aigu, débutant par une douleur dans le territoire du ou des nerfs atteints et l'atteinte est ensuite sensitivo-motrice. Les mononévrites multiples sont les plus classiques. Elles peuvent survenir **à tout âge**, débutent par un **syndrome général** avec fièvre, amaigrissement, syndrome inflammatoire biologique. Les **manifestations systémiques sont nombreuses** cutanées, pulmonaires, cardiaques, rénales, digestives et ophtalmologiques. Les manifestations neurologiques peuvent intéresser le **système nerveux central et leur pronostic est alors réservé** (encéphalopathie, atteinte cérébrale focale, cérébelleuse ou du tronc cérébral, accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques). **Les mononévrites multiples sont très fréquentes, précoces dans la maladie, et d'installation brutale.** Douleurs et paresthésies dans des territoires tronculai-

res précèdent le déficit moteur et l'amyotrophie. Les **myalgies sont intenses**. Tous les troncs nerveux peuvent être atteints. Les **nerfs crâniens** sont moins souvent atteints.

Le LCR peut être normal ou au contraire révéler une hyperprotéinorachie.

L'examen électrophysiologique est essentiel montrant à **côté de territoires normaux, une atteinte axonale aïgue** (potentiels lents de dénervation, potentiels de fibrillation, recrutement pauvre à l'effort). Les potentiels sensitifs sont altérés en amplitude dans des territoires tronculaires atteints cliniquement. Il peut exister également une atteinte motrice associée avec des tracés myogènes en EMG. La biopsie neuromusculaire est dans la plupart des cas indispensable pour confirmer le diagnostic. Elle montre des **lésions inflammatoires aiguës avec nécrose fibrinoïde de la paroi vasculaire et granulome périartériel comportant le plus souvent un infiltrat lymphohistiocytaire**. La PAN est une affection grave, mortelle si aucun traitement immunosuppresseur intensif n'est mis en route rapidement. Ces traitements sont divers et le plus souvent associés (corticothérapie, cyclophosphamide, échanges plasmatiques). La neuropathie est plus fréquente lors de la présence de l'antigène HBs et répond lentement au traitement immunosuppresseur.

2.5 Annexes : étiologies des polyneuropathies

2.5.1 Causes des polyneuropathies aiguës

Démyélinisantes

- **Syndrome de Guillain-Barré**
- Diphtérie (atteinte initiale du voile, des pupilles, ataxie importante)

Axonales

- Syndrome de Guillain-Barré (forme rare)
- Porphyrie aïgue intermittente (douleurs abdominales et des membres)
- Intoxication par le
 - Thallium (dysesthésie, atteinte centrale, alopecie)
 - Arsenic (très douloureuse, phanères anormaux)
 - Lithium (prédominance motrice, sévère)
- **Vascularites nécrosantes**
- Diabète (rare, lors d'amaigrissement sévère ou de mise sous insuline)
- Insuffisance rénale (rare, lors de la dialyse)
- Alcool et carence (rare, au cours d'intoxication massive)

Neuronopathies

- motrices : poliomyélite antérieure aïgue (rare depuis la vaccination)
- sensitives : paranéoplasiques (rare)

2.5.2 Causes des polyneuropathies subaiguës

Démyélinisantes

- **Polyradiculonévrites inflammatoires** idiopathiques
- Maladies de système :
 - Lupus
 - Sarcoïdose
- Dysglobulinémies :
 - **Myélome condensant**
 - Plasmocytome solitaire
 - POEMS (endocrinopathie+organomégalie+dermatose)
- SIDA

Axonales

- Métaboliques :
 - **Diabète**
 - Insuffisance rénale
 - Hypothyroïdie (rare)
- Nutritionnelles :
 - **Alcoolisme chronique**
 - Carence en vitamine B6
- Iatrogènes : Vectarion, Vincristine, Amiodarone, INH, Disulfiram, Flagyl
- Toxiques : Plomb, N hexane, Acrylamide, etc
- **Vascularites nécrosantes**
- Lymphomes et polyglobulies
- Dysglobulinémies :
 - myélome multiple
 - cryoglobulinémie associée ou non à une hépatite C
- Infectieuses :
 - SIDA
 - Hépatite C associée ou non à une cryoglobulinémie
- Amylose primitive

Neuronopathies

- motrices : lymphomes hodgkiniens ou non (rares)
- sensitives : ganglionopathies au cours
 - **d'un syndrome de Gougerot Sjögren**
 - **d'une néoplasie (syndrome de Denny-Brown)**

- d'une infection par Rickettsia Conorii
- d'une intoxication par la vitamine B6
- d'une chimiothérapie par Cisplatine
- idiopathique

2.5.3 Causes des polyneuropathies chroniques

Démyélinisantes

- acquises
 - **Polyradiculonévrite chronique idiopathique**
 - Dysglobulinémie IgM bénigne ou de signification indéterminée
- héréditaires
 - **Charcot-Marie-Tooth de type 1**
 - Déjerine-Sottas
 - Maladie de Refsum
 - Leucodystrophie métachromatique

Axonales

- acquises
 - Dysglobulinémie IgG bénigne ou de signification indéterminée
- héréditaires
 - **Charcot-Marie-Tooth de type 2**
 - Amylose familiale

Neuronopathies

- motrices : Charcot-Marie-Tooth de type spinal
- sensibles : neuropathies ataxiantes héréditaires ?

2.5.4 Causes des neuropathies douloureuses

- **Diabète**
- **Vascularite au cours de maladie de système (ex : PAN)**
- Lymphome
- Toxiques (Thallium, Arsenic)
- Amylose familiale ou acquise dite primitive

- Infection par le VIH
- Certaines neuropathies héréditaires sensibles
- Maladie de Fabry
- Porphyrie aigue intermittente

2.5.5 Causes des neuropathies avec atteinte du système nerveux autonome

Aiguës

- **Syndrome de Guillain-Barré**
- Porphyrie aigue intermittente
- Vincristine
- Syndrome de pandysautonomie idiopathique
- Syndrome de pandysautonomie paranéoplasique

Chroniques

- **Diabète**
- Amylose acquise ou héréditaire
- Infection par le VIH
- Polyradiculonévrite chronique (rare)
- Héréditaires (rare)

2.5.6 Causes des neuropathies sensibles pures ou à prédominance sensitive

Infectieuses

- **SIDA**
- Lèpre
- Lyme
- Diphtérie

Dysimmunitaires

- Dysglobulinémie (IgM)
- **Amylose**
- **Toutes les causes de ganglionopathie**

Héréditaires

- Amylose

Métaboliques

- Diabète
- Insuffisance rénale
- Hypothyroïdie

Toxiques

- Cisplatine
- Flagyl
- Intoxication par vitamine B6
- Taxol

2.5.7 Causes des neuropathies ataxiantes

Dysimmunitaires

Ganglionopathies

- **Paranéoplasiques de Denny-Brown**
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Idiopathique

Démyélinisantes

- Syndrome de Guillain-Barré
- Syndrome de Miller-Fisher (variante de Guillain-Barré)
- Séquelles de Guillain-Barré sévère
- Polyradiculonévrites chroniques (rare)
- Dysglobulinémie à IgM

Infectieuses

- Diphtérie
- VIH

Toxiques

- Intoxication par la vitamine B6
- Cisplatine
- Flagyl

2.5.8 Causes des neuropathies associées à une atteinte des nerfs crâniens

- Syndrome de Guillain-Barré
- Maladie de Lyme
- Sarcoïdose
- Syndrome de Gougerot-Sjögren
- Polyradiculonévrite chronique
- Amylose

Chapitre 3

Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse

Emmanuel FOURNIER

L'électromyographie étudie l'état des nerfs périphériques et des muscles en utilisant la particularité naturelle qu'ont ceux-ci de fonctionner électriquement. Les méthodes et les techniques d'électricité sont mises en œuvre pour chercher des *signes électrophysiologiques* témoignant des atteintes des nerfs et des muscles. Les résultats de l'examen tiennent une place très importante dans le diagnostic et l'analyse des neuropathies et des myopathies.

On regroupe habituellement sous le même terme général d'*électromyogramme* plusieurs méthodes complémentaires d'exploration, employées successivement au cours d'un examen. Les moyens modernes permettent de les rendre indolores :

- *étude de la conduction nerveuse* (motrice, sensitive, réflexe...) et *étude de la transmission neuromusculaire*
Le principe de ces méthodes (dites aussi de « *stimulo-détection* ») est de provoquer artificiellement l'activité électrique d'un nerf en lui délivrant une petite impulsion électrique, à l'aide d'un jeu d'électrodes posées sur la peau en regard de son trajet. On enregistre la réponse conduite par le nerf, à l'aide d'un second jeu d'électrodes autocollantes disposées à distance. On mesure divers paramètres de l'activité électrique produite, qui renseignent sur l'état du segment nerveux entre les deux jeux d'électrodes.
- *examen électromyographique* proprement dit (EMG, dit aussi EMG de « *détection* »). Ici, pas de stimulation électrique. On enregistre par une fine électrode-aiguille insérée dans un muscle les activités électriques qui s'y produisent spontanément ou au cours d'une contraction volontaire. Ces activités renseignent sur l'état fonctionnel des muscles et de leur innervation.

3.1 Sémiologie électrophysiologique élémentaire

3.1.1 Étude de la conduction motrice

Le principe est d'enregistrer un muscle par des électrodes de surface et de stimuler le nerf afférent en plusieurs points, d'abord un point distal, puis des points de plus en plus proximaux en remontant le long du trajet nerveux. On analyse et on compare les *réponses motrices* successives.

3.1.1.1 Étude de la conduction motrice distale

Stimuler le nerf dans sa partie distale, à proximité du muscle, provoque normalement une réponse motrice de faible latence, de l'ordre de 3-4 ms (*latence distale*), et de bonne amplitude, de l'ordre de 7 à 15 mV (*amplitude distale*). Si les conditions techniques sont bien remplies, on peut accorder une grande valeur sémiologique aux anomalies de ces paramètres. En première analyse, la mesure de l'*amplitude* permet d'évaluer le nombre de fibres nerveuses fonctionnelles dans le nerf :

- Une **réduction d'amplitude distale** traduit le plus souvent une réduction du nombre de fibres nerveuses motrices fonctionnelles dans la partie distale du tronc nerveux :
 - par atteinte du nerf entre le point de stimulation distal et le muscle,
 - ou du fait d'une atteinte plus proximale ou plus diffuse, avec dégénérescence de la partie distale des axones du nerf.
- Un **allongement de latence distale** témoigne en général d'un ralentissement de la conduction motrice dans la partie distale du tronc nerveux, du fait le plus souvent d'un processus de démyélinisation entre le point de stimulation distal et le muscle.

3.1.1.2 Étude de la conduction motrice étagée

En gardant les mêmes conditions d'enregistrement, on enregistre une nouvelle réponse motrice en déplaçant la stimulation en un point plus proximal du trajet nerveux. La comparaison de cette réponse à la réponse motrice distale permet d'étudier spécifiquement l'état de la conduction dans le segment nerveux correspondant.

Normalement, la réponse à la stimulation proximale a la même forme et la même amplitude que la réponse distale (variation d'amplitude proximal/distal inférieure à 20 %). Elle survient avec une latence plus longue. En rapportant la différence des latences à la distance qui sépare les deux points de stimulation, on calcule une vitesse de conduction motrice (VCM) de l'ordre de 50 à 60 m/s aux membres supérieurs, 45 à 55 m/s aux membres inférieurs. Elle mesure la vitesse de conduction des fibres nerveuses motrices les plus rapides du nerf dans le segment considéré.

- Une **réduction d'amplitude proximal/distal** traduit une altération de la conduction motrice

dans le segment nerveux considéré, que ce soit par *bloc de conduction* (certaines fibres fonctionnelles en distal ne conduisent pas les potentiels d'action à travers le segment considéré) ou par *dispersion temporelle* (certaines fibres conduisent moins vite, ce qui aboutit à une désynchronisation de la réponse et une perte d'amplitude).

- Une diminution de la VCM segmentaire est le fait :
 - soit d'un *ralentissement* de la conduction des fibres motrices (par démyélinisation),
 - soit d'une *dégénérescence axonale* portant sur les fibres rapides du nerf (on mesure alors la vitesse de conduction des fibres restantes du nerf).

En général les processus de démyélinisation se traduisent par des VCM très basses (de l'ordre de 10 à 35 m/s), plus faibles que dans les atteintes axonales (VCM de l'ordre de 35 à 40 m/s).

En déplaçant la stimulation vers la racine du membre, les mêmes principes permettent d'étudier de proche en proche la conduction des segments plus proximaux du nerf étudié. On peut ainsi localiser un site de lésion par l'endroit des altérations de conduction maximales.

En déplaçant les électrodes sur d'autres nerfs, selon la pathologie recherchée, on précise l'étendue et la topographie des altérations fonctionnelles.

En résumé

Une **démyélinisation** se traduit par les signes suivants :

- diminution marquée des VCM et/ou allongement des latences distales,
- réduction plus modérée des amplitudes distales, cette conservation relative traduisant l'intégrité anatomique d'un nombre conséquent d'axones,
- éventuellement présence de blocs de conduction ou de zones de dispersion temporelle.

Une **atteinte ou une dégénérescence axonale** se traduit :

- essentiellement par une réduction des amplitudes distales,
- accessoirement par une diminution minimale des VCM, en rapport avec la perte d'axones rapides.

3.1.2 Étude de la conduction proximale

Les segments nerveux les plus proximaux (plexus et racines notamment) sont profonds et difficilement accessibles à une stimulation et à un enregistrement directs. Ils peuvent être étudiés par l'étude de réponses motrices tardives, réflexe H et onde F, qui transitent par la moelle épinière avant d'atteindre le muscle.

- Le réflexe H gagne la moelle via les fibres nerveuses proprioceptives. Par suite de l'activation réflexe des motoneurons du muscle considéré, il emprunte ensuite les fibres nerveuses motrices sur la totalité de leur longueur jusqu'au muscle.
- L'onde F correspond à l'activation antidromique d'un petit pourcentage de motoneurons du

muscle considéré. L'impulsion gagne la moelle en remontant le long des fibres motrices, puis redescend par le trajet inverse jusqu'au muscle.

La mesure de la latence de ces réponses tardives permet de calculer des vitesses de conduction proximales qui renseignent sur l'état de la conduction dans les segments nerveux les plus proximaux, notamment le long des racines.

3.1.3 Étude de la conduction sensitive

Mêmes principes que l'étude de la conduction motrice, sauf qu'ici on stimule un nerf purement sensitif et qu'on enregistre directement l'activité produite en un point du nerf à distance. On appelle *potentiel sensitif* la réponse enregistrée, dont on mesure l'amplitude (de l'ordre d'une dizaine de μV) et la vitesse de conduction sensitive (VCS, de l'ordre de 50 m/s).

- Une **réduction d'amplitude du potentiel sensitif** traduit le plus souvent une réduction du nombre de fibres nerveuses sensitives fonctionnelles dans la partie distale du tronc nerveux :
 - par atteinte du nerf entre le point de stimulation distal et le muscle,
 - ou du fait d'une atteinte plus proximale ou plus diffuse avec dégénérescence de la partie distale des axones du nerf.
- Une **diminution de la VCS** témoigne :
 - soit d'un *ralentissement* de la conduction des fibres sensitives (par démyélinisation),
 - soit d'une *dégénérescence axonale* portant sur les fibres rapides du nerf (on mesure alors la vitesse de conduction de fibres restantes du nerf).

3.1.4 Étude de la transmission neuromusculaire

Il s'agit ici d'étudier le fonctionnement des jonctions neuromusculaires et de dépister les altérations de la transmission neuromusculaire.

La méthode est semblable à celle de l'étude de la conduction motrice distale : enregistrement de la réponse d'un muscle à la stimulation électrique d'un point distal d'un nerf moteur. Mais ici, on effectue une *stimulation nerveuse répétitive*, en général 10 stimulations successives identiques délivrées à la fréquence de 3 Hz. Dans les conditions normales, l'amplitude des réponses successives reste constante d'une stimulation à l'autre (variation inférieure à 10 %).

Un **décroissement d'amplitude** supérieur à 10 % traduit une réduction du nombre de fibres musculaires qui répondent à la stimulation nerveuse. Il témoigne d'une altération de la transmission neuromusculaire : les jonctions ne parviennent pas à suivre la cadence de stimulation, et à transmettre aux fibres musculaires les activités nerveuses.

Diverses méthodes d'activation à fréquence plus rapide des jonctions permettent de distinguer les atteintes préjonctionnelles des atteintes postjonctionnelles (myasthénie notamment).

3.1.5 Examen électromyographique proprement dit (EMG)

Le principe est d'enregistrer à l'aiguille une petite région d'un muscle et d'analyser les activités électriques qui s'y produisent spontanément (au repos) ou au cours d'une contraction volontaire. Leurs anomalies permettent de détecter, d'analyser et de différencier les atteintes myogènes et les atteintes neurogènes.

3.1.5.1 EMG de repos

Au repos, on n'enregistre normalement aucune activité électrique en provenance des fibres musculaires.

- L'enregistrement de **potentiels de fibrillation** ou de **potentiels lents de dénervation** est anormale. Ce sont des potentiels d'action générés spontanément par les fibres musculaires. Ils traduisent une hyperexcitabilité des fibres musculaires,
 - le plus souvent secondaire à une dénervation, avec un délai d'apparition de 2 à 3 semaines après la lésion nerveuse,
 - parfois liée à un processus myogène rapidement évolutif (polymyosite notamment).
- Les **salves myotoniques** sont des bouffées de potentiels, croissantes-décroissantes en fréquence et en amplitude, qui témoignent d'un trouble de l'excitabilité de la membrane des fibres musculaires, lié le plus souvent à une dysfonction des canaux ioniques membranaires.

3.1.5.2 EMG de contraction volontaire

On demande au sujet d'effectuer une contraction volontaire maximale du muscle enregistré, et on évalue le nombre et les caractéristiques (amplitude, durée, forme) des potentiels d'unité motrice (PUM) qui apparaissent sur le tracé enregistré.

- Une **réduction du nombre de PUM** (tracé pauvre) traduit une réduction du nombre de fibres nerveuses fonctionnelles (*signe d'atteinte neurogène*).
- Un **recrutement de PUM excessif pour la force développée** (tracé trop riche) témoigne d'une certaine inefficacité mécanique des fibres musculaires activées, ce qui renvoie vers une *atteinte myogène*.
- Une **augmentation de taille des PUM** (voire la présence de potentiels géants) indique une augmentation du nombre de fibres musculaires fonctionnelles par unité motrice, ce qui est un *signe de réinnervation* collatérale (et un signe indirect d'atteinte neurogène).
- A l'inverse, une **réduction de taille des PUM** s'observe dans les atteintes myogènes, avec réduction du nombre de fibres musculaires fonctionnelles par unité motrice.

3.2 Principaux syndromes électrophysiologiques d'atteinte des nerfs et des muscles

Le groupement des anomalies mises en évidence par l'examen électrophysiologique et leur confrontation aux signes cliniques permettent de distinguer de grands types d'atteinte des nerfs et des muscles. La reconnaissance de ces tableaux est cruciale, car elle oriente ensuite la recherche étiologique et la conduite thérapeutique.

3.2.1 Syndromes d'atteinte d'un nerf ou d'une racine

L'atteinte isolée d'un nerf

est la plus souvent d'origine mécanique : traumatisme, compression aiguë (ex. : paralysie radiale), compression chronique dans un canal (ex. : atteinte du nerf médian dans le canal carpien, du cubital au coude, etc.). Elle peut se manifester par les signes suivants :

- des **altérations de conduction focales au site de lésion** : ralentissement, bloc de conduction à l'étude de la conduction motrice,
- des signes de dégénérescence axonale **dans le territoire du nerf en aval du site de lésion** :
 - réduction d'amplitude des réponses motrices et des potentiels sensitifs,
 - signes EMG d'atteinte neurogène : appauvrissement des tracés, éventuellement signes de dénervation (fibrillation) et de réinnervation (grands potentiels).

L'atteinte d'une racine

(hernie discale, traumatisme...) se distingue par les éléments suivants :

- les altérations de conduction du site lésionnel intéressent la **conduction proximale** des ondes F ou des réflexes H,
- les signes de dégénérescence axonale d'aval décrivent un **territoire radiculaire**,
- les potentiels sensitifs sont en général normaux, car l'atteinte radiculaire préserve le ganglion rachidien et la partie distale de la fibre sensitive explorée par les potentiels sensitifs.

3.2.2 Syndromes de poly(radiculo)neuropathies et de multineuropathies

Le tableau de polyneuropathie sensitivo-motrice

est caractérisé par la présence d'anomalies électrophysiologiques distales et symétriques

des quatre membres, prédominant aux membres inférieurs. L'atteinte est le plus souvent de type **axonale** :

- réduction d'amplitude des potentiels sensitifs,
- réduction d'amplitude des réponses motrices distales, avec conservation relative des VCM,
- signes EMG d'atteinte neurogène des muscles distaux.

De nombreuses étiologies se partagent ce tableau d'atteinte diffuse des axones : diabète, alcool, insuffisance rénale, atteintes toxiques, héréditaires...

Les formes **démyélinisantes** marquées par un ralentissement diffus de la conduction avec conservation relative des amplitudes des réponses sont en général héréditaires (maladie de Charcot-Marie-Tooth de type I).

Les tableaux de multinévrite

se distinguent par le caractère asymétrique des anomalies, qui recouvrent en fait le territoire de plusieurs nerfs, et qui témoignent plus d'une atteinte conjointe de plusieurs troncs nerveux (le plus souvent par un processus de vascularite) que d'une atteinte diffuse des fibres nerveuses.

Le tableau de polyradiculonévrite

est caractérisé par la présence d'**altérations de conduction dispersées** le long des nerfs et des racines, du fait d'une démyélinisation segmentaire :

- ralentissements de conduction, blocs de conduction, dispersion temporelle des réponses,
- allongements des latences distales et ralentissements de la conduction proximale,
- signes EMG d'atteinte neurogène de muscles proximaux ou distaux.

Les formes aiguës (syndrome de Guillain-Barré) et les formes subaiguës ou chroniques sont en général d'origine inflammatoire.

3.2.3 Syndromes d'atteinte neurogène motrice pure

Les syndromes d'atteinte neurogène motrice pure s'individualisent par l'association suivante :

- **signes EMG d'atteinte neurogène** des muscles des membres et éventuellement de la face et du cou, avec éventuellement signes de réinnervation chronique (potentiels géants),
- réduction d'amplitude des réponses motrices,
- normalité des potentiels sensitifs, qui corrobore l'absence de signes sensitifs cliniques.

Ces éléments orientent vers une atteinte des motoneurones, le plus souvent dans le cadre d'une sclérose latérale amyotrophique (SLA). Parfois l'étude de la conduction motrice met en évidence des blocs de conduction qui permettent de rattacher l'atteinte à un processus de démyélinisation inflammatoire.

3.2.4 Syndromes d'atteinte myogène

Les myopathies se caractérisent à l'examen électrophysiologique par les éléments suivants :

- **signes EMG d'atteinte myogène** des muscles atteints : réduction de taille des PUM, recrutement excessif,
- éventuellement présence d'activités spontanées anormales (fibrillation, salves myotoniques),
- absence d'anomalie notable de la conduction nerveuse motrice et sensitive.

La topographie des anomalies (proximale, distale...) aide à caractériser l'affection en cause.

3.2.5 Syndromes d'altération de la transmission neuromusculaire

Ils se manifestent par l'association suivante :

- absence d'anomalie notable de la conduction nerveuse motrice et sensitive,
- éventuellement, signes EMG discrets d'atteinte myogène (par perte de fibres musculaires fonctionnelles au sein des unités motrices),
- mais surtout, **décroissement d'amplitude** des réponses à l'examen de stimulation nerveuse répétitive à 3 Hz. Les techniques complémentaires précisent s'il s'agit d'une atteinte postjonctionnelle (myasthénie), ou préjonctionnelle (syndrome de Lambert-Eaton).

Chapitre 4

Sclérose en plaques et principaux diagnostics différentiels

C. Pierrot-Deseilligny (neurologie I) et C. Lubetzki (fédération de neurologie)

Autre contact au CHU : B. Fontaine (fédération de neurologie)

4.1 Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie fréquente du système nerveux central dont la cause exacte reste inconnue. Elle est caractérisée :

- anatomiquement, par l'apparition successive de foyers de démyélinisation disséminés sans ordre dans le système nerveux central ;
- cliniquement, par une symptomatologie très polymorphe évoluant par poussées plus ou moins régressives.

4.2 Epidémiologie

- a. **Sexe.** La SEP atteint les deux sexes, avec une prépondérance féminine (2/1).
- b. **Age.** Elle débute chez l'adulte jeune, les premiers symptômes apparaissent 7 fois sur 10 entre 20 et 40 ans.
- c. **Distribution géographique.** Elle a une distribution géographique qui suggère l'intervention d'un facteur exogène :
 1. la fréquence augmente avec la latitude ;
 2. il existe des régions de prévalence variable :
 - forte prévalence, 30 à 80/100 000 : Europe du Nord, Sud-Canada, Nord des Etats-

- Unis, Nouvelle-Zélande et Australie ;
 - basse prévalence, c'est-à-dire inférieure à 5/100 000 : Asie et Tropiques ;
 - moyenne prévalence dans les régions intermédiaires : la France est située à cheval sur les zones de forte et moyenne prévalence.
3. l'étude des migrations montre que la migration avant l'âge de 15 ans confère le risque du pays receveur, alors qu'après 15 ans le risque reste celui du pays de naissance. Ceci suggère que le facteur exogène qui intervient dans la maladie est acquis dès l'enfance.
 4. il existe dans certaines régions (Islande, Sardaigne) de véritables « foyers », à prévalences nettement plus élevées que les régions immédiatement voisines.

4.3 Génétique

- a. La race blanche est frappée avec prédilection, les noirs le sont deux fois moins et les asiatiques exceptionnellement.
- b. Les formes familiales représentent 5 % des cas ; les risques encourus par les membres de la fratrie d'un sujet atteint de SEP est 20 à 40 fois supérieur à celui de la population générale.
- c. La concordance est de 6 % chez les jumeaux dizygotes et de 25 % chez les jumeaux monozygotes.
- d. L'appartenance à certaines groupes génétiques (surtout HLA-DR₂) augmente la susceptibilité à la maladie. Ainsi, 50 à 80 % des SEP sont HLA-DR₂, contre 10 à 25 % dans la population générale.

4.4 Anatomie pathologique

- a. **Les plaques de démyélinisation caractérisent l'affection.** Elles sont :
 - de taille variable (quelques mm à quelques cm)
 - à limites nettes
 - disséminées sans ordre dans la substance blanche du système nerveux central, respectant le système nerveux périphérique après son émergence du tronc cérébral et de la moelle
 - en nombre variable, souvent nombreuses, et plus que ne le laisse supposer la clinique
 - d'âges différents.
- b. **Histologiquement**, il existe :
 - une désintégration des gaines de myéline dont les débris lipidiques sont absorbés par les corps granuleux, cellules microgliales, macrophagiques. Les axones sont en revanche généralement préservés, au moins au début de la maladie. Une remyélinisation partielle est possible. Dans les formes évoluées ou progressives de la maladie, les atteintes axo-

- nales deviennent relativement fréquentes.
- des signes inflammatoires à type d'infiltration par des éléments mononucléés, essentiellement lymphocytes T et macrophages de façon d'autant plus marquée que la plaque est jeune.
- une gliose astrocytaire dans les plaques anciennes.

4.5 Etiologie

Elle demeure inconnue, bien que la conjonction d'au moins 3 éléments soit bien établie : une susceptibilité génétique particulière, un ou deux facteurs exogènes de nature encore indéterminée (virus ?) et des anomalies immunologiques. Celles-ci intéressent à la fois l'immunité humorale et cellulaire :

1. **l'immunité humorale** : augmentation des IgG avec répartition oligoclonale à l'électrophorèse, témoignant de la synthèse locale.
2. **l'immunité cellulaire** :
 - pleïcytose du LCR faite surtout de lymphocytes et de plasmocytes ;
 - déficit en lymphocytes T suppresseurs (d'où une dépression de réactions immunologiques anormales).

L'hypothèse qui reste actuellement la plus admise est celle d'un virus qui frapperait vers la puberté certains sujets génétiquement prédisposés ; il se développerait ensuite un processus auto-immunitaire lié à la défaillance des lymphocytes T suppresseurs. Toutefois, le ou les virus n'ont jamais été identifiés avec certitude, l'antigène cible n'est pas connu et rien ne permet encore d'affirmer que les stigmates d'auto-immunité observés soient la cause des lésions du système nerveux.

4.6 Physiopathologie

- a. Celle des lésions demeure mal connue.
- a. Celle des symptômes est un peu plus connue :
 1. les signes cliniques sont dûs essentiellement au blocage de la conduction nerveuse secondaire à la démyélinisation (et peut-être à l'intervention de facteurs bloquants). Ceci explique l'aggravation transitoire bien connue de certains symptômes par la chaleur, la fièvre, les efforts, etc.
 2. l'amélioration (possible puisque les axones sont le plus souvent préservés, au moins au début de la maladie) peut s'expliquer par :
 - la régression du processus inflammatoire,

- la remyélinisation,
- et surtout la levée du bloc de conduction, seule susceptible d'expliquer les régressions rapides.

4.7 Clinique

4.7.1 Etude analytique

Les signes cliniques sont fonction du siège des lésions qui touchent avec prédilection le nerf optique, les voies pyramidales, sensitives, cérébelleuses, oculomotrices et vestibulaires.

L'atteinte du nerf optique

elle est fréquente et réalise une névrite optique rétro-bulbaire (en arrière du globe oculaire). Celle-ci est :

- inaugurale de la maladie dans 1/3 des cas.
- rapide mais non brutale, s'installant en quelques jours, voire quelques heures.
- unilatérale, exceptionnellement bilatérale d'emblée et alors généralement asymétrique.
- traduite par :
 - une baisse de l'acuité visuelle marquée mais non totale,
 - un scotome central ou para-central qui peut n'être décelé dans les cas légers que pour le rouge et le vert,
 - une papille au fond d'œil généralement normale au début (mais un discret œdème est observé dans 1/3 des cas) évoluant vers une pâleur du secteur temporal (liée à la démyélinisation et à la gliose du faisceau maculaire),
 - une douleur ressentie derrière le globe oculaire, survenant surtout lors des mouvements oculaires, précédant ou accompagnant la baisse de l'acuité visuelle.
- régressive, souvent totalement en quelques semaines, voire quelques jours.

Les signes pyramidaux

- sont présents dans environ 80 % des cas.
- ils associent :
 - une hypertonie de type spastique prédominant sur les extenseurs aux membres inférieurs, et les fléchisseurs aux membres supérieurs,
 - un déficit prédominant sur les fléchisseurs aux membres inférieurs et extenseurs aux membres supérieurs,
 - des réflexes ostéo-tendineux vifs, diffusés, polycinétiques avec clonus de la rotule et trépidation épileptoïde du pied,

- une abolition des réflexes cutanés abdominaux,
 - un signe de Babinski.
- la topographie du syndrome pyramidal est variable, le plus souvent à type de paraparesie ou de paraplégie, parfois monoparesie, rarement hémiplégie.
- la sévérité en est variable, allant de la simple vivacité des ROT ou de l'abolition des cutanés abdominaux à la paraplégie en flexion des formes graves ou évoluées.

Les troubles sensitifs

Ils sont très fréquents et résultent de l'atteinte des cordons postérieurs (très myélinisés), beaucoup plus fréquemment que de celle des faisceaux spino-thalamiques. Les douleurs sont donc relativement rares.

- Les paresthésies dominent la symptomatologie, existant au niveau des membres, de la face et/ou du tronc : picotements, fourmillements, engourdissement, sensation de striction (cuirasse, bracelet, ceinture trop serrée), sensation de ruissellement, plus rarement douleur cuisante ou prurit.
- Le signe de Lhermitte est très évocateur mais non pathognomonique : c'est l'impression de décharge électrique parcourant le rachis et les membres inférieurs (ou les 4 membres) lors de la flexion du cou vers l'avant.
- Les signes sensitifs sont beaucoup plus discrets que les symptômes : perturbation du sens de la position des segments de membre et de la sensibilité vibratoire au diapason sont les plus fréquents. Parfois, il existe une astéréognosie ou une ataxie très marquée, plus rarement des troubles de la sensibilité thermoalgique et tactile.

Les signes cérébelleux

sont présents plus d'une fois sur deux ; ils associent :

- une incoordination (asynergie-dysmétrie) du tronc et des membres, plus facile à mettre en évidence aux membres supérieurs, avec parfois en outre existence d'un tremblement intentionnel très marqué.
- une démarche ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation.
- une voix scandée et explosive (dysarthrie cérébelleuse).

Le syndrome vestibulaire

est de type central :

- sensation vertigineuse et instabilité sont très fréquentes.
- le nystagmus est un des signes d'examen le plus fréquemment rencontré dans la SEP ; il peut être de plusieurs types : multiple, vertical, horizontal, horizonto-rotatoire, souvent dissocié (nystagmus sur le seul œil en abduction, traduisant une ophtalmoplégie internucléaire à minima).

L'atteinte oculomotrice

se limite le plus souvent à une ophtalmoplégie internucléaire (OIN), par atteinte du faisceau longitudinal médian : déficit de l'adduction uni ou bilatéral, avec préservation de la convergence et existence d'un nystagmus monoculaire de l'œil en abduction. Il peut survenir aussi une atteinte du VI ou du III, avec diplopie.

D'autres nerfs crâniens

peuvent être touchés (dans leur trajet intra-axial) : névralgie faciale (V), paralysie faciale (VII).

Troubles génito-sphinctériens

ils sont fréquents, à type d'impuissance, mictions impérieuses, beaucoup plus souvent que retard à la miction, incontinence.

La dépression

est plus fréquente que la classique euphorie paradoxale, et l'anxiété est habituelle.

Des troubles cognitifs

(mémoire, attention) sont fréquents dans les formes relativement évoluées mais peuvent être aussi assez précoces. Ils témoignent d'une atteinte cognitive de type sous-cortical.

Une fatigue

existant lors des poussées, puis de façon chronique dans les formes évoluées, est très fréquente.

Les troubles inhabituels (« drapeaux rouges »)

la survenue de crises d'épilepsie, d'une aphasie, de troubles de conscience, d'une surdité, d'une abolition d'un réflexe sont très rares. Ces troubles doivent faire rechercher une autre pathologie.

4.7.2 Regroupement symptomatique

Le siège et le nombre de lésions étant variables, la symptomatologie l'est aussi. Il existe des formes :

monosymptomatiques

surtout au début, caractérisées par exemple par une névrite optique ou par des paresthésies isolées.

polysymptomatiques

qui sont les formes les plus fréquentes, surtout après plusieurs poussées : la forme évoluée la plus classique est la forme cérébello-spasmodique de Charcot.

paucisymptomatiques

par exemple formes spinales, dominées par une paraplégie spasmodique, formes touchant la moëlle et les yeux (neuro-myélite optique de Devic), formes hypo-thalamo-pédonculaires avec mouvements anormaux et troubles de la vigilance.

latentes

(c'est-à-dire sans expression clinique) qui pourraient être au moins aussi fréquentes que les formes ayant une évolution ultérieure, puisque dans une autopsie sur 500 (sujets tous vivants) on note quelques lésions de type SEP qui auraient été peu ou non symptomatiques.

4.8 Examens complémentaires

4.8.1 L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est l'examen complémentaire le plus souvent anormal dans la SEP (plus de 90 % des cas). Elle montre de nombreuses petites zones arrondies, hyposignaux en T1 et hypersignaux en T2 (mieux visibles en séquences FLAIR), siégeant dans la substance blanche, notamment périventriculaire, sus et sous-tentorielle ; des lésions en hyposignal en T1 et prenant le contraste (gadolinium) sont en général récentes ; les lésions médullaires sont aussi visualisées.

La sensibilité de l'IRM est grande, révélant de nombreuses lésions cliniquement silencieuses, mais en revanche sa spécificité est faible. Il n'existe pas de corrélations entre l'importance ou le nombre des lésions visibles et les signes cliniques.

La spectroscopie par résonance magnétique peut apporter des arguments en faveur d'une démyélinisation, mais cette nouvelle méthode est encore en évaluation.

L'IRM est donc une aide au diagnostic de SEP, en étayant le caractère multiple des lésions, en montrant des lésions relativement suggestives par leur aspect et leur topographie, et en éliminant d'autres diagnostics. Il est cependant inutile de faire des IRM répétées dans le suivi évolutif, en dehors des essais thérapeutiques contrôlés.

4.8.2 La ponction lombaire

Le LCR est très souvent anormal (mais un LCR normal n'élimine pas le diagnostic), surtout lors des poussées, avec :

- hypercytose modérée (5 à 20 lymphocytes/mm³) dans 1/3 des cas.
- augmentation modérée (inférieure à 1 g/l) des protéines totales dans la moitié des cas.
- augmentation des gammaglobulines du LCR (généralement entre 20 et 30 %) dans 75 % des cas. Ces IgG ont souvent un profil oligoclonal, c'est-à-dire en fractionnement en 2 ou 3 bandes. L'augmentation et le profil oligoclonal des IgG du LCR sont très évocateurs de SEP mais n'en sont pas spécifiques.

4.8.3 L'étude des potentiels évoqués

L'étude des potentiels évoqués (PE) auditifs, somesthésiques et surtout visuels peut être utile au diagnostic en dépistant une lésion cliniquement silencieuse, en particulier quand l'IRM cérébrale a été peu contributive. Ainsi, dans les formes à type de paraplégie spasmodique, la constatation d'un allongement de la latence des PEV, présente dans 75 % des cas, signe l'atteinte du nerf optique, confirmant ainsi le caractère multifocal des lésions.

4.9 Diagnostic

Le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (voir tableau 4), et n'est donc pas toujours facile à faire puisqu'il n'existe pas pour l'instant de marqueur biologique ou radiologique de certitude.

Tableau 4 : diagnostic de la SEP

	Critères	Oui	Non	Commentaires
1	Signes ou symptômes neurologiques compatibles avec une atteinte du SNC			Si « non », il ne s'agit pas d'une SEP
2	Age de début entre 20 et 40 ans			Si le début est en dehors de cette tranche d'âge, le diagnostic reste possible, mais est moins probable.
3	Existence d'au moins 2 lésions (l'une s'exprimant cliniquement)			L'une des 2 lésions peut n'être mise en évidence que par l'IRM et/ou les PE. Si il n'existe qu'une seule lésion cliniquement (sans autres lésions infracliniques après IRM et PE), le diagnostic n'est « défini » qu'avec les critères 4+7+9.
4	Existence d'au moins 2 poussées			S'il n'y a qu'une poussée clinique, ou s'il s'agit d'une forme d'emblée progressive, le diagnostic n'est « défini » qu'avec les critères 3 (+6 et éventuellement 8) +7+9.
5	Nature évocatrice de certains symptômes ou signes cliniques			Certains éléments cliniques, tels que NORB unilatérale, OIN ou paresthésies élaborées du tronc, quoique non spécifiques, peuvent par leur nature même renforcer le diagnostic clinique.
6	IRM anormale			L'IRM est anormale en montrant un ou plusieurs hypersignaux en T2 : a) ce qui contribue au critère 3 ; b) ce qui apporte des arguments propres, quoique non formels, si les hypersignaux sont typiques (périventriculaires, avec certains prenant le gadolinium) ; c) ce qui élimine certains autres diagnostics.
7	LCR inflammatoire			Un LCR inflammatoire contribue au diagnostic, surtout si l'un des 2 critères 3 ou 4 manque. Un LCR normal n'élimine pas le diagnostic. La PL n'est pas indispensable si les critères 1 à 6 et 9 sont présents.

	Critères	Oui	Non	Commentaires
8	Potentiels évoqués (PE) anormaux			Surtout utiles pour étayer le critère 3, s'il y a absence de plusieurs lésions cliniques et/ou radiologiques.
9	Elimination d'autres diagnostics			Par la clinique, l'IRM et un bilan biologique (en particulier immunologique et, éventuellement, vasculaire et infectieux).

4.9.1 Diagnostic positif

- Les 3 critères cliniques principaux du diagnostic sont les suivants :
 - âge de survenue chez un sujet jeune, entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas.
 - dissémination des symptômes et des signes dans l'espace (plusieurs lésions distinctes).
 - et dans le temps (existence de poussées antérieures).
- Deux autres critères doivent cependant être vérifiés aussi :
 - symptomatologie témoignant de lésions de substance blanche du système nerveux central ;
 - exclusion des autres diagnostics possibles (cf. diagnostic différentiel, section 4.9.2).
- La nature de certains symptômes ou signes cliniques - tels que NORB unilatérale, ophtalmoplégie internucléaire ou paresthésies élaborées du tronc - peut renforcer le diagnostic, même si ces éléments cliniques ne sont pas totalement spécifiques.
- Enfin, des critères paracliniques (IRM, PE) peuvent étayer certains critères cliniques (en mettant en évidence plusieurs lésions et/ou en suggérant l'existence de poussées antérieures) ou apporter des critères propres (IRM, LCR) (voir tableau 4 page 78).

4.9.2 Diagnostic différentiel

Devant un tableau d'atteinte multifocale du SNC, il faut évoquer en particulier : un lupus érythémateux disséminé, une maladie de Behçet, une sarcoïdose, un syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie de Lyme, une carence en vitamine B12 ou en folates, un lymphome multifocal, des accidents vasculaires cérébraux multiples.

Devant une paraparésie spastique progressive, il faut évoquer une pathologie de la charnière crânio-cervicale, une compression médullaire, (en particulier une myélopathie cervico-arthrosique), un angiome ou une tumeur médullaire, une adrénomyélonéuropathie, l'infection HTLV1, une paraparésie sporadique d'origine génétique ; devant une atteinte cérébelleuse progressive, une affection génétique ; devant une atteinte visuelle progressive, une maladie de Leber, etc.

4.10 Aspects évolutifs

La SEP peut évoluer par poussées et rémissions et/ou par progression :

- une poussée, c'est l'apparition de symptômes et/ou de signes neurologiques durant plus de 24 heures, ou aggravation ou réapparition de symptômes et/ou de signes ayant disparu, s'étant améliorés ou stables depuis plus d'un mois.
- une rémission, c'est l'amélioration démontrée depuis plus d'un mois de symptômes et/ou de signes ayant duré plus de 24 heures.
- une progression, c'est la majoration des signes sans stabilisation ou rémission depuis au moins 6 mois.

L'évolution de la SEP est imprévisible et variable, d'un patient à l'autre et au cours du temps, chez un même patient.

Toutefois, partant des définitions précédentes, on peut schématiquement distinguer 4 types évolutifs de SEP : les *formes rémittentes* limitées à des poussées régressives, les *formes progressives* d'emblée, dont la pente d'aggravation peut être variable au cours des années, les *formes secondairement progressives*, où une période de poussées (pendant quelques années) est suivie d'une période progressive, les *formes rémittentes-progressives*, enfin, où poussées régressives ou non et progression s'intriquent selon un profil variable.

Typiquement, la maladie commence par des poussées plus ou moins totalement régressives pendant une dizaine d'années, puis une aggravation progressive commence à s'intriquer avec encore des poussées pendant quelques années, cette aggravation progressive persistant souvent seule en fin d'évolution (formes secondairement progressives).

Tous les intermédiaires sont possibles entre les formes bénignes responsables d'un handicap modeste ou nul après 10-15 ans d'évolution et les formes graves souvent progressives d'emblée.

4.11 Traitement

La richesse de la symptomatologie subjective de la SEP et la grande variabilité de son évolution rendent difficile l'appréciation de l'efficacité thérapeutique. Ainsi, la régression spontanée des poussées peut faire croire à un succès thérapeutique (d'où les nombreux remèdes plus ou moins charlatanesques qui florissent dans cette affection). Seuls les essais thérapeutiques contrôlés conduits en double aveugle sur un grand nombre de sujets pendant plusieurs années sont à même de conclure à une efficacité thérapeutique.

Tableau 5 : indications des traitements de la SEP

1.	Poussées : Corticothérapie IV (cure de 3 à 5 g de méthylprednisolone)
2.	Traitements de fond
a.	Formes rémittentes (au moins 2 poussées en 2 ou 3 ans) :
	— Interférons-beta (Rebif, ou Avonex, ou Bétaféron)
	— ou Copolymer 1 (Copaxone) ou IGIV (en évaluation)
	— Si poussées très fréquentes, malgré traitements précédents : mitoxantrone
	— Associations (Interféron + Imurel ou IGIV ou Copaxone) en évaluation
b.	Formes secondairement progressives :
	— Bétaféron
c.	Formes progressives d'emblée :
	— Aucun traitement n'a d'efficacité retenue
	— Des essais thérapeutiques sont en cours

a. **La corticothérapie** (voir tableau 5) atténue la sévérité des poussées et raccourcit leur durée (alors qu'elle est peu efficace dans la prévention des poussées). Toutefois, aucun bénéfice de ce traitement sur les séquelles qui peuvent résulter de la poussée n'est établi. Les poussées sévères sont actuellement traitées par 3 à 5 perfusions IV (500 mg ou 1 g) de Solumédrol (méthylprednisolone) pendant quelques jours éventuellement relayées par une corticothérapie orale dégressive en quelques semaines.

b. **Le traitement préventif** des formes à poussées repose actuellement sur des immuno-modulateurs tels que les beta-interférons : 1a, Avonex (une injection IM par semaine) ou Rebif (3 injections SC par semaine) ; 1b, Bétaféron (une injection SC tous les 2 jours).

Ces 3 médicaments réduisent de 30 % environ le risque de poussées, diminuent le nombre de lésions visibles à l'IRM de 50 à 70 %, et semblent aussi diminuer un peu la progression du handicap moteur.

Un des principaux effets secondaires est l'existence d'un syndrome pseudo-grippal (céphalées, courbatures et éventuellement fièvre) pendant quelques heures après chaque injection : cet effet est surtout marqué pendant les premières semaines de traitement et est en général bien contrôlé par du paracétamol ou un AINS. Il peut aussi survenir des réactions cutanées bénignes au point d'injection (allant très rarement jusqu'à la nécrose cutanée), ces réactions étant surtout observées avec le Bétaféron. Enfin, une leucopénie ou une élévation des SGPT sont possibles, mais imposent rarement l'arrêt du traitement, nécessitant cependant une surveillance sanguine mensuelle.

Les béta-interférons peuvent être prescrits dans les formes à poussées s'il y a eu au moins deux poussées dans les 2 ou 3 dernières années, dès la deuxième poussée, chez des patients ayant un handicap moteur modéré (pouvant encore marcher pendant 100 mètres sans aide). Les indications sont étendues aux formes secondairement progressives ayant encore des poussées pour le Bétaféron, mais pas aux formes progressives d'emblée.

D'autres traitements ont prouvé une certaine efficacité dans la prévention des formes à poussées : copolymer 1 (Copaxone), Imurel, immunoglobulines IV. Différentes bi-thérapies associant ces traitements entre eux ou avec un béta-interféron sont actuellement en évaluation

et pourraient apporter des améliorations plus importantes que chacun des traitements utilisés isolément.

Dans les formes très évolutives, la mitoxantrone, qui est un immuno-suppresseur puissant, peut être utilisée pendant quelques mois, avec une bonne efficacité, mais avec des effets cardiaques limitant son utilisation dans le temps.

c. **Dans les formes progressives** d'emblée ou secondairement progressives depuis quelques années, une perfusion mensuelle de méthylprednisolone (500 mg ou 1 g) et/ou des immuno-dépresseurs tels que l'Endoxan (cyclophosphamide) ou le méthotrexate par voie intraveineuse peuvent être utilisés. L'Imurel (2 à 3 cps à 50 mg/jour) ou le méthotrexate per os (3 cps à 2,5 mg/semaine) peuvent aussi être utilisés dans ces formes progressives. Malheureusement, l'efficacité de tous ces traitements est très limitée dans de telles formes.

d. Les mesures symptomatiques sont essentielles :

- repos lors des poussées ;
- rééducation des membres et de la vessie (avec médicaments appropriés) ;
- lutte contre la spasticité : baclofène (Liorésal), dantrolène (Dantrium) ;
- prévention des complications de decubitus chez les grabataires ;
- prise en charge psychologique ;
- maintien le plus longtemps possible d'une activité adaptée aux possibilités fonctionnelles du sujet ;
- anxiolytiques et antidépresseurs si nécessaire ;
- mesures d'aide sociale ;
- recours à des associations de sujets atteints de SEP.

e. **Quelques mesures préventives :**

- contre-indication de la vaccination contre l'hépatite B chez les patients atteints de SEP et leurs ascendants et descendants directs, car un doute existe sur le caractère (exceptionnellement) favorisant de cette vaccination sur la démyélinisation.
- en cas de grossesse, arrêt des immuno-modulateurs et immuno-dépresseurs quelques mois avant la grossesse, qui est un état protégeant relativement des poussées (surtout en fin de grossesse) ; mais reprise de ces traitements peu après l'accouchement, pour éviter le phénomène de rebond des poussées existant alors.
- dans 75 % des cas environ, les symptômes peuvent être aggravés (transitoirement) par la chaleur : éviter donc dans ces cas les bains chauds, les expositions longues au soleil, etc.

Références

Références concernant la pathologie musculaire

1. Brooke M.H.. A clinician's view of neuromuscular diseases. 388 pages. 2e Ed. Baltimore, Williams and Wilkins. 1986.
2. Engel A. & Franzini-Armstrong C.. Myology. 1936 pages. 2e Ed., New-York, Mc Graw-Hill Book Company. 1994.
3. Griggs R.C., Mendell J.R. & Miller R.G.. Evaluation and treatment of myopathies. *Contemporary Neurology Series*. 434 pages. F.A Davis Company. Philadelphia. 1995.
4. Serratrice G., Pelissier J.F. & Pouget J.. Les maladies neuromusculaires. 232 pages. Paris, Masson. 1993.
5. Fardeau M., Eymard B., Chérin P., Herson S., Fontaine B. & Leroy J.P.. In *Traité de Médecine*. pp 2257-2184. Coéditeurs P. Godeau, S. Herson, J.C. Piette. Flammarion. 1996.

Pour en savoir plus sur la sclérose en plaques

6. Cambier J. & coll. *Abrégé de Neurologie*. Masson.