

SEPTEMBRE 2014

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'UCL



**Louvain
médical**

SPÉCIAL NEUROSCIENCES CLINIQUES

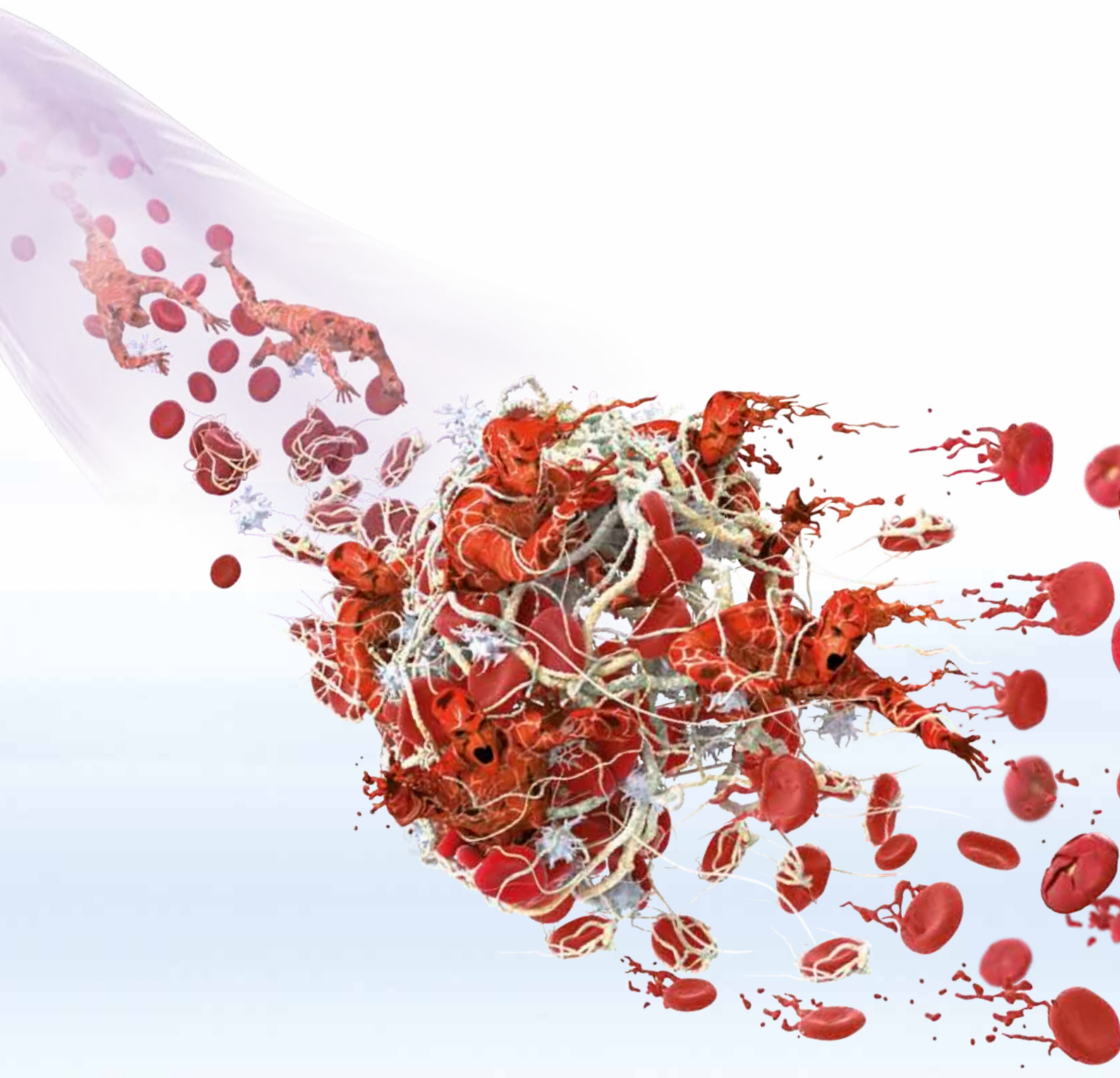
**"ARTHUR VAN GEHUCHTEN"
(1861-1914)**

**Organisateurs:
J.M. Maloteaux
J.N. Octave**



Xarelto[®]

rivaroxaban





SPECIAL NEUROSCIENCES CLINIQUES

LES « NEURONISTES », CENT ANS APRÈS ARTHUR VAN GEUCHTEN	
J.-M. Maloteaux	465
L' « INSTITUTE OF NEUROSCIENCE » (IoNS), À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN : PRÉSENTATION DES PÔLES DE RECHERCHES, DES RESPONSABLES ET DES ACTIVITÉS	
J.N. Octave	470
ARTHUR VAN GEUCHTEN, AUX ORIGINES DES NEUROSCIENCES	
G. Aubert, A. Jeanjean	475
LES MYOPATHIES CONGÉNITALES	
F. Christiaens, P.Y.K. Van den Bergh	478
LES TREMBLEMENTS	
A. Jeanjean	491
LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	
A. Ivanou	496
SYNDROME DE DOWN ET DÉMENCE DÉGÉNÉRATIVE DE TYPE ALZHEIMER	
J.M. Maloteaux	506
AVANCÉES RÉCENTES DANS LA COMPRÉHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	
N.G.V. Muls, S. El Sankari, V. van Pesch	512
LES TRAITEMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES	
S. El Sankari, V. van Pesch	517
MYOPATHIE NÉMALINE SPORADIQUE À DÉBUT TARDIF AVEC GAMMAPATHIE MONOCLONALE : TRAITEMENT PAR CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES	
J. Desaegher, J.-M. Vanmarsenille, M.-C. Vekemans, P.Y.K. Van den Bergh	522
TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE PAR STIMULATION DU NERF VAGUE	
R. El Tahry, K. van Rijckevorsel	527

COMITÉ D'HONNEUR

J. MELIN
▶ Vice-recteur du Secteur des Sciences de la Santé
D. VANPEE
▶ Doyen de la Faculté de Médecine et Médecine dentaire
PH. HAINAUT, C. LIETAER, G. OLDENHOVE,
A. PASQUET, D. VANTHUYNE
▶ Bureau de la Commission d'Enseignement Continu
D. LAMY
▶ Président de l'AMA-UCL
J.M. LACHAPPELLE, A. SIMONART †,
M. DE VISSCHER † et J. CRABBE †,
▶ anciens directeurs de la Revue
M. BUYSSCHAERT, J. PRIGNOT † et C. HARVENGT †
▶ anciens rédacteurs en chef de Louvain Médical
S. GRANDJEAN
▶ Président du Cercle Médical St-Luc

RÉDACTION

Rédacteur en chef ▶ C. HERMANS
Rédacteur en chef adjoint ▶ A. PASQUET
Comité éditorial : ▶ C. HERMANS, M. BUYSSCHAERT,
O.S. DESCAMPS, J.P. FELIX, I. ISTASSE,
J.M. MALOTEUX, A. PASQUET,
D. VANTHUYNE

Comité de lecture :

▶ M. BUYSSCHAERT	PH. HANTSON	R. OPSOMER
B. BOLAND	V. HAUFROID	D. PESTIAUX
Y. BOUTSEN	J.J. HAXHE	V. PREUMONT
CH. BROHET	M.P. HERMANS	C. REYNART
E. COCHE	F. HOUSSIAU	D. RODENSTEIN
I. COLIN	J. JAMART	PH. SELVAIS
CH. DAUMERIE	P. LALOIX	E. SOKAL
L. DELAUNOIS,	M. LAMBERT	C. SWINE
C. DELCOURT	J. LEBACQ	D. TENNSTEDT
O. DESCAMPS	CH. LEFEBVRE	J.P. THISSEN
O. DEVUYST	B. LENGELE	B. TOMBAL
S.N. DIOP	J. LONGUEVILLE	J. VANKALCK
J. DONCKIER	A. LUTS	D. VANPEE
CH. DREZE	D. MATTER	D. VANTHUYNE
A. FERRANT	J.M. MALOTEUX	G. VERELLEN
J.L. GALA	L. MAROT	L. WILMOTTE
A. GEUBEL	J.L. MEDINA	J.C. YOMBI
P. GIANELLO	M. MELANGE	
M. GRAF	D. MOULIN	

CONSEIL D'ADMINISTRATION

M. BUYSSCHAERT ▶ président
D. VANTHUYNE ▶ trésorier
O.S. DESCAMPS ▶ secrétaire

Administrateurs :

▶ O.S. DESCAMPS	J. MELIN	D. VANTHUYNE
D. DU BOULLAY	R.J. OPSOMER	FR. ZECH
C. HERMANS	A. PASQUET	S. GRANDJEAN
M. LAMBERT	D. VANPEE	

ABONNEMENTS (DIX NUMÉROS PAR AN)

Il vous donne accès à la revue et au site Internet (login et mot de passe)

- Étudiants Bacs et Masters 45 € TVAC
- Jeunes promus et Maccs 55 € TVAC
- Médecins 90 € TVAC

COORDINATION DE L'ÉDITION

ISABELLE ISTASSE

▶ Louvain Médical asbl,
avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles
Tél. 32 2 764.52.65 - Fax : 32 2 764.52.80
E-mail : isabelle.istasse@uclouvain.be
ING • IBAN : BE91 3100 3940 0476
BIC : BBRUBEBB
ISSN : 0024-6956
TVA BE 0445.001.455

CONSEILLERS EN STATISTIQUES

▶ J. Jamart, Fr. Zech

RÉGIE PUBLICITAIRE

JEAN-PIERRE FELIX ▶ Gsm : + 32 (0) 475 28.39.63
E-mail : jean.pierre.felix@skynet.be

Louvain Médical est également accessible sur l'internet à l'adresse suivante :

www.louvainmedical.be

Les informations publiées dans Louvain Médical ne peuvent être reproduites par aucun procédé, en tout ou en partie, sans autorisation préalable écrite de la rédaction.

Un accès personnalisé est offert aux étudiants de master ainsi qu'aux assistants de 1^{er} et 2^e année.

ÉDITEUR RESPONSABLE

M. BUYSSCHAERT ▶ avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles

COUVERTURE

Mikael Damkier - Fotolia.com

**LA CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE :
CONQUÊTES THÉRAPEUTIQUES ET SCIENTIFIQUES**

S. Ferrao Santos 531

**PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE
ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES**

M. de Tourchaninoff 538

**APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE DES TROUBLES D'ÉQUILIBRE ET
DES VERTIGES**

F.A. van de Wyngaert, N. Deggouj, A. Boschi 545

ANNONCES 551

DIRECTIVES 556



LUC@RNE
VOIR SAINT-LUC À TRAVERS SA LUC@RNE

Lettre d'information à destination des médecins généralistes et spécialistes, la Luc@rne est une fenêtre sur l'actualité des Cliniques universitaires Saint-Luc. Innovations, projets de recherche et événements scientifiques y sont relatés à travers des articles rédigés en collaboration avec des spécialistes de Saint-Luc. La Luc@rne comprend également les comptes rendus des réunions avec des représentants des médecins généralistes, des vidéos et les nouveaux médecins engagés à Saint-Luc.

Pour recevoir la Luc@rne, envoyer un mail à communication-externe-saintluc@uclouvain.be

NEW



TRIPLIXAM®

perindopril arginine / indapamide / amlodipine



LA SEULE TRI-THERAPIE AVEC UN IEC¹

BF 15 TM C1 BI PR 01 - Date d'approbation de l'information médicale : 29/08/2014

REMBOURSE EN



disponibles en
30 & 90cp.



Votre partenaire dans l'hypertension

1 comprimé / jour (mg)	PERINDOPRIL ARGININE	INDAPAMIDE	AMLODIPINE
Triplixam 5/1,25/5	5	1,25	5
Triplixam 5/1,25/10	5	1,25	10
Triplixam 10/2,5/5	10	2,5	5
Triplixam 10/2,5/10	10	2,5	10

1. A l'heure actuelle, cfr. CBIP consulté le 12/05/2014

Prix applicables au 10/10/2014

	CONDITION-NEMENT	PRIX PUBLIC	TICKET MODÉRATEUR	
			Sans tarif préférentiel	Avec tarif préférentiel
Triplixam 5/1,25/5	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 5/1,25/10	30 cp	23,09€	6,43€	3,83€
	90 cp	46,32€	11,94€	7,09€
Triplixam 10/2,5/5	30 cp	31,15€	8,32€	4,95€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€
Triplixam 10/2,5/10	30 cp	34,55€	9,13€	5,43€
	90 cp	79,91€	14,70€	9,70€

10/2,5/10mg: comprimé pelliculé blanc de forme oblongue, de 12,2mm de long et 6,46mm de large, gravé d'un  sur une face et d'un  sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**: Triplixam est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle, en substitution, chez les patients déjà contrôlés avec l'association à dose fixe perindopril/indapamide et l'amlodipine, pris simultanément aux mêmes posologies. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**: **Posologie**: Un comprimé pelliculé de Triplixam par jour en une seule prise, de préférence le matin et avant le repas. L'association à dose fixe n'est pas appropriée pour l'initiation d'un traitement. Si un changement de posologie est nécessaire, l'adaptation devra être faite avec les composants pris séparément. **Populations particulières**: **Insuffisance rénale**: En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min), le traitement est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-60mL/min), Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et Triplixam 10mg/2,5mg/10mg sont contre-indiqués. Il est recommandé de commencer le traitement à la dose adéquate de l'association libre. Le suivi médical habituel devra inclure un contrôle fréquent de la créatinine et du potassium. L'utilisation concomitante du perindopril avec l'alsikiren est contre indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²). **Insuffisance hépatique**: En cas d'insuffisance hépatique sévère, Triplixam est contre-indiqué. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, Triplixam doit être administré avec précaution, car les recommandations posologiques pour l'amlodipine chez ces patients ne sont pas établies. **Sujet âgé**: L'élimination du perindoprilate est diminuée chez le sujet âgé. Le sujet âgé peut être traité avec Triplixam selon sa fonction rénale. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de Triplixam chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration**: Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS**: Patients dialysés; Patients présentant une insuffisance cardiaque décompensée non traitée; Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30mL/min); Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine <60mL/min) pour les dosages de Triplixam contenant 10mg de perindopril et 2,5mg d'indapamide (càd Triplixam 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg); Hypersensibilité aux principes actifs, aux autres sulfamides, aux dérivés de la dihydropyridine, à tout autre IEC ou à l'un des excipients; Antécédent d'angio-œdème (œdème de Quincke) lié à la prise d'un IEC; Angio-œdème héréditaire ou idiopathique; 2ème et 3ème trimestres de la grossesse; Allaitement; Encéphalopathie hépatique; Insuffisance hépatique sévère; Hypokaliémie; Hypotension sévère; Etat de choc, incluant le choc cardiogénique; Obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par ex: sténose aortique de grade élevé); Insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après infarctus aigu du myocarde; Association à l'alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux (taux de filtration glomérulaire <60mL/min/1,73m²). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI***: **Mises en garde spéciales**: *Neutropénie/agranulocytose/thrombocytopénie/anémie*: Extrême précaution chez des patients présentant une maladie du collagène avec atteinte vasculaire, recevant un traitement immuno-suppresseur, de l'allopurinol ou du procainamide, ou chez les patients présentant une association de ces facteurs de risque, en particulier s'il existe une altération pré-existante de la fonction rénale. Un suivi périodique du nombre de globules blancs est conseillé. *Hypersensibilité/angio-œdème/angio-œdème intestinal*: arrêter immédiatement le traitement et garder sous surveillance jusqu'à disparition complète des symptômes. *Réactions anaphylactoides lors de désensibilisation*: Utiliser avec précaution chez les patients allergiques traités pour désensibilisation et doit être évité chez ceux suivant une immunothérapie par venin. Interrompre transitoirement le traitement par IEC pendant au moins 24h avant le traitement. *Réactions anaphylactoides pendant une aphasie des LDL*: Interrompre temporairement le traitement par IEC avant chaque aphasie. *Patients hémodialysés*: Utiliser un autre type de membrane de dialyse ou une autre classe d'antihypertenseur chez ces patients. *Grossesse*: Ne pas instaurer au cours de la grossesse. Le traitement doit être arrêté immédiatement, et si nécessaire, un traitement alternatif doit être initié. *Encéphalopathie hépatique*: Arrêter le traitement. *Photosensibilité*: Arrêter le traitement. **Précautions d'emploi**: *Fonction rénale*: Chez certains patients hypertendus sans lésion rénale apparente préexistante et dont le bilan sanguin rénal témoigne d'une insuffisance rénale fonctionnelle, le traitement doit être arrêté et éventuellement recommencé, soit à faible dose soit avec un seul des composants. Contrôle du potassium et de la créatinine après 2 semaines de traitement puis tous les deux mois pendant la période de stabilité thérapeutique. Non recommandé en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou de rein fonctionnel unique. Risque d'hypotension artérielle et/ou d'insuffisance rénale (en cas d'insuffisance cardiaque, de déplétion hydrosodée, chez les patients avec pression artérielle basse, en cas de sténose de l'artère rénale, d'insuffisance cardiaque congestive ou de cirrhose avec œdèmes et ascites): débiter le traitement à faible dose et augmenter progressivement. *Hypotension et déplétion hydrosodée*: Risque de brusque hypotension en présence d'une déplétion sodique préexistante (en particulier si sténose de l'artère rénale): surveillance régulière des électrolytes plasmatiques, rétablir une volémie et une pression artérielle satisfaisantes, reprendre le traitement à dose réduite ou avec un seul des composants. *Natrémie*: Les examens doivent être plus fréquents chez les sujets âgés et les cirrhotiques. *Taux de potassium*: Hyperkaliémie: Contrôle fréquent de la kaliémie si insuffisance rénale, dégradation de la fonction rénale, âge >70 ans, diabète, des événements intercurrents tels qu'une déshydratation, décompensation cardiaque aiguë, acidose métabolique et l'utilisation concomitante de diurétiques épargneurs de potassium, de suppléments potassiques ou de substituts du sel contenant du potassium ou la prise d'autres médicaments augmentant la kaliémie. Hypokaliémie: Risque chez les patients âgés et/ou dénutris, les cirrhotiques avec œdèmes et ascites, les coronariens et les insuffisants cardiaques et rénaux, les patients présentant un intervalle QT long: contrôle de la kaliémie. *Taux de calcium*: Hypercalcémie: interrompre le traitement avant d'explorer la fonction parathyroïdienne. *Hypertension rénovasculaire*: Si sténose de l'artère rénale, le traitement doit être instauré à l'hôpital, à dose faible et avec une surveillance de la fonction rénale et de la kaliémie. *Toux sèche*. *Athérosclérose*: Débiter le traitement à faible dose chez les patients ayant une cardiopathie ischémique ou une insuffisance circulatoire cérébrale. *Crise hypertensive*. *Insuffisance cardiaque/ Insuffisance cardiaque sévère*: Traiter avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque. Insuffisance cardiaque sévère (classe IV): initier le traitement sous contrôle médical, à dose initiale réduite. *Sténose de l'aorte ou de la valve mitrale/cardiomyopathie hypertrophique*: Utiliser avec précaution chez les patients présentant une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche. *Patients diabétiques*: En cas de diabète insulino-dépendant, le traitement doit être initié sous contrôle médical, à dose initiale réduite; contrôler la glycémie durant le premier mois et en présence d'une kaliémie basse. *Patients de race noire*: Incidence plus élevée d'angio-œdème, et vraisemblablement moins efficace sur la baisse de la pression artérielle. *Intervention chirurgicale/Anesthésie*: Arrêt du traitement un jour avant l'intervention. *Insuffisance hépatique*: Légère à modérée: traiter avec précaution. Les patients qui développent une jaunisse ou qui présentent une élévation marquée des enzymes hépatiques doivent arrêter le traitement. *Acide urique*: Chez les patients hyperuricémiques, la tendance aux crises de goutte peut être augmentée. **Sujet âgé**: La fonction rénale et la kaliémie doivent être évaluées avant le début du traitement. L'augmentation de la posologie doit être réalisée avec précaution. **INTERACTIONS***: **Contre-indiqué**: Alsikiren chez les patients diabétiques ou insuffisants rénaux. **Déconseillé**: Lithium, Aliskiren chez les patients ayant des diabétiques ou insuffisants rénaux, traitement associant un IEC avec un ARA II, estramustine, médicaments épargneurs de potassium (triamtérène, amiloride,...), sels de potassium, dantrolène (perfusion), pamplemousse ou jus de pamplemousse. **Précaution d'emploi**: Baclofène, anti-inflammatoires non-stéroïdiens (dont acide acétylsalicylique à fortes doses), anti-diabétiques (insuline, hypoglycémiques oraux), diurétiques non-épargneurs de potassium, diurétiques épargneurs de potassium (lévodopa, spironolactone), médicaments induisant des torsades de pointes, amphotéricine B (voie IV), gluco et minéralocorticoïdes (voie systémique), tétracosactide, laxatifs stimulants, digitaux, inducteurs du CYP3A4, inhibiteurs du CYP3A4. **A prendre en compte**: Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), neuroleptiques, autres agents antihypertenseurs et vasodilatateurs, tétracosactide, allopurinol, agents cytostatiques ou immunosuppresseurs, corticoïdes systémiques ou procainamide, anesthésiques, diurétiques (thiazidiques ou de l'anse), gliptines (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine), sympathomimétiques, or, metformine, produits de contraste iodés, sels de calcium, ciclosporine, atorvastatine, digoxine, warfarine ou ciclosporine, simvastatine. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***: Non recommandé pendant le premier trimestre de la grossesse. Contre-indiqué pendant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse et pendant l'allaitement. **FERTILITÉ***: Des modifications biochimiques réversibles au niveau de la tête du spermatozoïde ont été rapportées chez certains patients traités par des inhibiteurs calciques. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES***: Des réactions individuelles en relation avec une baisse de la pression artérielle peuvent survenir chez certains patients. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée. La prudence est recommandée en particulier au début du traitement. **EFFETS INDÉSIRABLES**: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le perindopril, l'indapamide et l'amlodipine administrés séparément sont les suivants: étourdissements, céphalées, paresthésie, vertiges, somnolence, troubles visuels, acouphènes, palpitations, flush, hypotension (et effets liés à l'hypotension), toux, dyspnée, troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, constipation, diarrhées, dysgueisie, nausées, dyspepsie, vomissements), prurit, rash, rash maculopapuleux, crampes musculaires, œdème des chevilles, asthénie, œdème et fatigue. Les effets indésirables suivants ont pu être observés pendant le traitement avec le perindopril, l'indapamide ou l'amlodipine et classés selon les fréquences suivantes: très fréquent (≥1/10); fréquent (≥1/100 <1/10); peu fréquent (≥1/1.000 <1/100); rare (≥1/10.000 <1/1.000); très rare (<1/10.000); fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique**: *Eosinophilie*: Perindopril, peu fréquent*. *Agranulocytose*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Pancytopenie*: Perindopril, très rare. *Diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite*: Perindopril, très rare. *Leucopénie*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Neutropénie*: Perindopril, très rare. *Anémie hémolytique*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. *Thrombocytopénie*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. *Amlodipine*, très rare. **Affections du système immunitaire**: *Réactions allergiques*: Amlodipine, très rare. *Troubles du métabolisme et de la nutrition*: *Hypoglycémie*: Perindopril, peu fréquent*. *Hyperkaliémie réversible à l'arrêt du traitement*: Perindopril, peu fréquent*. *Hyponatémie*: Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée. *Hyperglycémie*: Amlodipine, très rare. *Hypercalcémie*: Indapamide, très rare. *Déplétion potassique avec hypokaliémie, particulièrement grave chez certaines populations à haut risque*: Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques**: *Insomnie*: Amlodipine, peu fréquent. *Changement d'humeur (dont anxiété)*: Amlodipine, peu fréquent. *Troubles de l'humeur*: Perindopril, peu fréquent. *Dépression*: Amlodipine, peu fréquent. *Troubles du sommeil*: Perindopril, peu fréquent. *Confusion*: Perindopril, très rare; Amlodipine, rare. **Affections du système nerveux**: *Étourdissements*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. *Céphalées*: Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. *Paresthésie*: Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. *Vertiges*: Perindopril, fréquent; Indapamide, rare. *Somnolence*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, fréquent. *Hypoesthésie*: Amlodipine, peu fréquent. *Dysgueisie*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Tremblements*: Amlodipine, peu fréquent. *Syncope*: Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, peu fréquent. *Hypertonie*: Amlodipine, très rare. *Neuropathie périphérique*: Amlodipine, très rare. **Affections oculaires**: *Troubles visuels*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Diplopie*: Amlodipine, peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe**: *Acouphènes*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. **Affections cardiaques**: *Palpitations*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, fréquent. *Tachycardie*: Perindopril, peu fréquent*. *Angine de poitrine*: Perindopril, très rare. *Rythme inconstant bradycardie, tachycardie ventriculaire et fibrillation auriculaire*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Infarctus du myocarde, probablement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare. *Torsades de pointes (potentiellement fatales)*: Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections vasculaires**: *Flush*: Amlodipine, fréquent. *Hypotension (et effets liés à l'hypotension)*: Perindopril, fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, peu fréquent. *Vasculrite*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, très rare. *Accident vasculaire cérébral, potentiellement secondaire à une hypotension excessive chez les patients à haut risque*: Perindopril, très rare. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: *Toux*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, très rare. *Dyspnée*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Bronchospasme*: Perindopril, peu fréquent. *Rhinite*: Perindopril, très rare; Amlodipine, peu fréquent. *Pneumonie à éosinophiles*: Perindopril, très rare. **Affections gastro-intestinales**: *Douleurs abdominales*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, fréquent. *Constipation*: Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. *Diarrhée*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Dyspepsie*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Nausées*: Perindopril, fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. *Vomissements*: Perindopril, fréquent; Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Bouche sèche*: Perindopril, peu fréquent; Indapamide, rare; Amlodipine, peu fréquent. *Troubles du transit intestinal*: Amlodipine, peu fréquent. *Hyperplasie gingivale*: Amlodipine, très rare. *Pancréatite*: Perindopril, très rare; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Gastrite*: Amlodipine, très rare. **Affections hépatobiliaires**: *Hépatite*: Perindopril, très rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. *Jaunisse*: Amlodipine, très rare. *Anomalies de la fonction hépatique*: Indapamide, très rare. *Possibilité de survenue d'encéphalopathie hépatique en cas d'insuffisance hépatique*: Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections de la peau et du tissu sous cutané**: *Prurit*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Rash*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Rash maculo-papuleux*: Indapamide, fréquent. *Urticaire*: Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Angio-œdème*: Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Réactions d'hypersensibilité principalement dermatologiques chez des sujets prédisposés aux réactions allergiques et asthmatiques*: Indapamide, peu fréquent. *Alopécie*: Amlodipine, peu fréquent. *Purpura*: Indapamide, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Décoloration de la peau*: Amlodipine, peu fréquent. *Hyperhidrose*: Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Exanthème*: Amlodipine, peu fréquent. *Réactions de photosensibilité*: Perindopril, peu fréquent*; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. *Pemphigoïde*: Perindopril, peu fréquent*. *Erythème multiforme*: Perindopril, très rare; Amlodipine, très rare. *Syndrome de Stevens-Johnson*: Indapamide, très rare; Amlodipine, très rare. *Dermatite exfoliative*: Amlodipine, très rare. *Nécrolyse épidermique toxique*: Indapamide, très rare. *Œdème de Quincke*: Amlodipine, très rare. *Possibilité d'une aggravation d'un lupus érythémateux disséminé aigu préexistant*: Indapamide, fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: *Crampes musculaires*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Oedème des chevilles*: Amlodipine, fréquent. *Arthralgie*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. *Myalgie*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. *Douleurs dorsales*: Amlodipine, peu fréquent. **Affections rénales et urinaires**: *Troubles de la miction, nycturie, augmentation de la fréquence urinaire*: Amlodipine, peu fréquent. *Insuffisance rénale aiguë*: Perindopril, très rare. *Insuffisance rénale*: Perindopril, peu fréquent; Indapamide, très rare. **Affections des organes de reproduction et du sein**: *Dysfonction érectile*: Perindopril, peu fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Gynécostasie*: Amlodipine, peu fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: *Asthénie*: Perindopril, fréquent; Amlodipine, peu fréquent. *Fatigue*: Indapamide, rare; Amlodipine, fréquent. *Œdème*: Amlodipine, fréquent. *Douleur thoracique*: Perindopril, peu fréquent*; Amlodipine, peu fréquent. *Douleur*: Amlodipine, peu fréquent. *Malaise*: Perindopril, peu fréquent*. *Amlodipine*, peu fréquent. *Œdème périphérique*: Perindopril, peu fréquent*. *Pyrexie*: Perindopril, peu fréquent*. **Investigations**: *Prise ou perte de poids*: Amlodipine, peu fréquent. *Augmentation de l'urée sanguine*: Perindopril, peu fréquent*. *Augmentation de la créatininémie*: Perindopril, peu fréquent*. *Élévation de la bilirubine sérique*: Perindopril, rare. *Élévation des enzymes hépatiques*: Perindopril, rare; Indapamide, fréquence indéterminée; Amlodipine, très rare. *Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme*: Indapamide, fréquence indéterminée. *Élévation de la glycémie*: Indapamide, fréquence indéterminée. *Élévation de l'uricémie*: Indapamide, fréquence indéterminée. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**: *Chutes*: Perindopril, peu fréquent*. *Fréquence estimée à partir des données des essais cliniques pour les effets indésirables rapportés après la commercialisation (Notifications spontanées). **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, 1060 Bruxelles, Belgique. Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afmp-atfms.be; **Luxembourg**: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny-Allée Marconi, 2120 Luxembourg, Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **SURDOSAGE***: **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES***: Perindopril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine I en angiotensine II. L'indapamide est un dérivé sulfamide à noyau indol, apparenté aux diurétiques thiazidiques sur le plan pharmacologique. L'amlodipine est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium du groupe de la dihydropyridine (inhibiteur des canaux lents ou antagoniste des ions calcium) et de l'influx transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et les muscles lisses vasculaires. **PRÉSENTATION***: Boîtes de 30, 60, 90, 100, 500 comprimés de Triplixam 2,5mg/0,625mg/5mg, 5mg/1,25mg/5mg, 5mg/1,25mg/10mg, 10mg/2,5mg/5mg et 10mg/2,5mg/10mg. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**: Servier Benelux S.A., Bd International 57, 1070 Bruxelles, Belgique. **NUMÉROS AMM**: TRIPLIXAM 2,5mg/0,625mg/5mg: BE448664. TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/5mg: BE448657. TRIPLIXAM 5mg/1,25mg/10mg: BE448666. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/5mg: BE448675. TRIPLIXAM 10mg/2,5mg/10mg: BE448684. **DÉLIVRANCE**: Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR**: 02/2014. *Pour une information complète, se référer au RCP.

► **LES « NEURONISTES »,
CENT ANS APRÈS ARTHUR VAN GEHUCHTEN**

J.-M. Maloteaux

Louvain Med. 2014; 133 (7): 465-469

À l'occasion du centième anniversaire de la mort du Professeur A. Van Gehuchten, neuro-anatomiste et neurologue à Louvain, le Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain honore deux chercheurs en Neurosciences au titre de Docteurs Honoris Causa : les Professeurs C. Duyckaerts et S. Dehaene. Un rappel historique des travaux de Van Gehuchten sur la Théorie des neurones est présenté de même qu'un résumé des contributions récentes des Docteurs Honoris Causa dans les domaines de la neuro-anatomie, de la neuro-biologie et des neurosciences cognitives.

► **L'« INSTITUTE OF NEUROSCIENCE » (IoNS),
À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN :
PRÉSENTATION DES PÔLES DE RECHERCHES,
DES RESPONSABLES ET DES ACTIVITÉS**

J.N. Octave

Louvain Med. 2014; 133 (7): 470-474

L'Institute of Neuroscience (IoNS) compte plus de 250 chercheurs soutenus par une trentaine de membres du personnel technique et administratif. Les neurosciences expérimentales et cliniques sont intégrées au sein des pôles « cellulaire et moléculaire », « Système & cognition » et « clinique » permettant de développer des programmes de recherche qui couvrent les différents niveaux d'organisation du système nerveux.

► **ARTHUR VAN GEHUCHTEN, AUX ORIGINES DES
NEUROSCIENCES**

G. Aubert, A. Jeanjean

Louvain Med. 2014; 133 (7): 475-477

Cette année 2014 marque le centenaire de la mort d'Arthur Van Gehuchten (1861-1914), professeur d'anatomie et de neurologie à l'Université catholique de Louvain (UCL). Arthur Van Gehuchten a jeté les bases des différentes disciplines des neurosciences à Louvain et en Belgique. Partant d'études microscopiques au niveau cellulaire, il va progressivement s'intéresser à la clinique des maladies nerveuses et va proposer des approches neurochirurgicales originales, dans une véritable recherche translationnelle. Un autre aspect de son héritage est l'usage qu'il a fait des nouvelles techniques d'illustration de son temps, particulièrement la cinématographie, ce qui fait de lui un pionnier de l'enseignement multimédia.

SPÉCIAL NEUROSCIENCES CLINIQUES

Septembre 2014 • Résumés

► **LES MYOPATHIES CONGÉNITALES**

F. Christiaens, P.Y.K. Van den Bergh

Louvain Med. 2014; 133 (7): 478-490

Les myopathies congénitales sont des pathologies musculaires généralement révélées dès la naissance qui se caractérisent par une faiblesse musculaire et une hypotonie de sévérité variable et dont l'évolution est lentement progressive. Leur pronostic est lié à la gravité de la faiblesse musculaire. Elles sont définies par des anomalies morphologiques ou structurelles spécifiques (bâtonnets, « cores », « multi-minicores », à noyaux centralisés, avec disproportions de type de fibres et à corps hyalins) mises en évidence dans le muscle squelettique par microscopie optique et/ou électronique.

Les caractéristiques cliniques, para-cliniques et anatomopathologiques de six entités de myopathies congénitales sont présentées dans cet article.

► **LES TREMBLEMENTS**

A. Jeanjean

Louvain Med. 2014; 133 (7): 491-495

Le tremblement est un motif fréquent de consultation en médecine générale. Le tremblement n'est pas toujours pathologique ; en effet, il existe un tremblement physiologique, exacerbé dans certaines conditions.

Les tremblements secondaires à la prise de certains médicaments sont fréquents.

Le tremblement primaire le plus fréquent est le tremblement essentiel, souvent familial. Le tremblement associé à la maladie de Parkinson est nettement moins fréquent. On distingue ces deux types de tremblements sur base clinique : fréquence, circonstances d'apparition et distribution anatomique. Le diagnostic différentiel est important car le traitement est spécifique de l'un ou l'autre type de tremblement.

► **LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

A. Ivanoiu

Louvain Med. 2014; 133 (7): 496-505

La maladie d'Alzheimer est une des affections parmi les plus dévastatrices pour l'être humain. Elle touche une proportion significative et croissante de personnes du troisième âge, au point de constituer aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Dans cet article nous allons expliquer, tout d'abord, le concept de « diagnostic précoce » appliqué à la maladie d'Alzheimer pour explorer ensuite les nouvelles méthodes d'évaluation des modifications cérébrales associées à cette maladie que l'on a appelé « biomarqueurs ».

► **SYNDROME DE DOWN ET DÉMENCE DÉGÉNÉRATIVE DE TYPE ALZHEIMER**

J.M. Maloteaux

Louvain Med. 2014; 133 (7): 506-511

Une démence dégénérative de type Alzheimer survient très fréquemment chez les patients atteints de syndrome de Down. On connaît la trisomie 21 depuis 1959 et divers gènes du chromosome 21 sont étroitement liés aux manifestations de la maladie, en particulier le gène du peptide précurseur (APP) de la protéine β -amyloïde. Cette protéine β -amyloïde s'accumule dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer mais aussi chez les sujets âgés atteints de syndrome de Down. Le mécanisme en est probablement lié à une hyperexpression mais aussi à des désordres intra-cellulaires du trafic des vésicules et en particulier des endosomes. Il y a beaucoup de recherche ces dernières années sur la démence associée à la trisomie 21, en bonne partie parce que les chercheurs y trouvent le moyen de mieux comprendre la pathophysiologie des deux affections.

► **AVANCÉES RÉCENTES DANS LA COMPRÉHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES**

N.G.V. Muls, S. El Sankari, V. van Pesch

Louvain Med. 2014; 133 (7): 512-516

La sclérose en plaques peut actuellement être définie comme une affection inflammatoire chronique, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central associée à une dérégulation de l'immunité systémique. Cette affection résulte de l'interaction entre une susceptibilité multigénique complexe et des facteurs environnementaux variés, encore incomplètement élucidés. Dans les formes progressives de la maladie, elle se caractérise également par une inflammation compartimentalisée au sein du système nerveux central. Cette revue synthétise les connaissances actuelles concernant la physiopathologie de la sclérose en plaques.

► **LES TRAITEMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES**

S. El Sankari, V. van Pesch

Louvain Med. 2014; 133 (7): 517-521

L'arsenal thérapeutique contre la SEP s'est remarquablement enrichi ces dernières années. Nous disposons aujourd'hui de traitements de 2nde ligne, plus efficaces que les traitements immunomodulateurs injectables, mais nécessitant des précautions d'emploi spécifiques. D'ici fin 2015, deux traitements de 1^{ère} ligne par voie orale seront commercialisés en Belgique, permettant, à efficacité identique aux injectables, d'améliorer la compliance en évitant les effets secondaires (syndromes pseudo-grippaux/réactions cutanées). De nombreuses nouvelles molécules, aux mécanismes d'action encore plus spécifiques, sont en développement. La définition de stratégies thérapeutiques adaptées, basées sur des biomarqueurs spécifiques, devront permettre de relever le défi de ces choix complexes.

► **MYOPATHIE NÉMALINE SPORADIQUE À DÉBUT TARDIF AVEC GAMMAPATHIE MONOCLONALE : TRAITEMENT PAR CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

J. Desaegher, J-M. Vanmarsenille,
M-C. Vekemans, P.Y.K. Van den Bergh

Louvain Med. 2014; 133 (7): 522-526

Nous rapportons le cas d'une patiente de 38 ans qui a présenté progressivement une quadriparésie proximale, une faiblesse axiale, une atrophie de la musculature des ceintures et des myalgies suite à une myopathie némaline sporadique à début tardif avec gammopathie monoclonale. Actuellement, cette patiente est le neuvième cas décrit qui, sauf un, présente, une amélioration clinique suite à un traitement par melphalan et greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Nous soulignons l'importance d'un diagnostic précoce de cette myopathie acquise rapidement évolutive et souvent fatale, car elle est traitable.

► **TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE PAR STIMULATION DU NERF VAGUE**

R. El Tahry, K. van Rijckevorsel

Louvain Med. 2014; 133 (7): 527-530

La stimulation du nerf vague est un traitement non pharmacologique de l'épilepsie pharmaco résistante. Plusieurs études ont démontré une efficacité clinique chez environ un tiers des patients implantés (> 50% moins de crises). Les mécanismes d'actions ne sont pas encore tout à fait élucidés. Presque tous les types d'épilepsie pharmaco résistantes sont susceptibles d'être améliorés. Une meilleure connaissance des mécanismes antiépileptiques mis en jeu, permettrait de mieux sélectionner les patients potentiellement répondeurs.

► **LA CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE : CONQUÊTES THÉRAPEUTIQUES ET SCIENTIFIQUES**

S. Ferrao Santos

Louvain Med. 2014; 133 (7): 531-537

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes. Lorsque les crises d'épilepsie subsistent malgré l'essai de deux antiépileptiques, durant plus d'un an, l'épilepsie est dite réfractaire. Sa prise en charge peut alors nécessiter le recours à la chirurgie. Les techniques médicales mises au point pour l'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie permettent actuellement d'identifier les bons candidats à la chirurgie de l'épilepsie. Elles ont également permis, depuis une trentaine d'années, de conquérir des territoires de neurosciences inexplorés. Cet article porte sur notre pratique actuelle de la chirurgie de l'épilepsie, ainsi que sur quelques développements récents et notables dans le champ des neurosciences, dérivés de la recherche contre l'épilepsie.

► **PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES**

M. de Tourtchaninoff

Louvain Med. 2014; 133 (7): 538-544

Sur base de recommandations récentes dans la prise en charge de la migraine, cet article fait la synthèse des acquis actuels. Il existe des nuances d'un pays à l'autre mais les grandes lignes directrices sont identiques : un diagnostic précis basé sur des critères bien définis, une évaluation de la « charge » migraineuse et de ses retentissements sur la qualité de vie du patient, une information de qualité auprès du patient avec le recours à des outils simples mais efficaces (calendrier de crises) et le choix d'un traitement adapté qui s'articule sur 3 axes : la prévention primaire, la prévention secondaire et le traitement de la crise.

► **APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE DES TROUBLES D'ÉQUILIBRE ET DES VERTIGES**

F.A. van de Wyngaert, N. Deggouj, A. Boschi

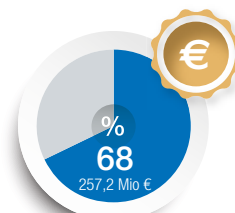
Louvain Med. 2014; 133 (7): 545-550

L'approche multidisciplinaire des troubles de l'équilibre et des vertiges s'adresse principalement aux patients présentant des symptômes récidivants ou chroniques dont le diagnostic et/ou le traitement restent complexes. L'association du neurologue, de l'otologiste, de l'ophtalmologue et du kinésithérapeute vestibulaire permet le partage et la confrontation des connaissances de chaque discipline. Elle a essentiellement pour but de définir le diagnostic le plus précis et le traitement le plus adapté à chaque patient. Dans ce sens, elle constitue un outil précieux pour le médecin généraliste et une aide pour son patient qui n'a pas encore trouvé de solution efficace à ses problèmes.



Le médicament de **qualité** au **prix le plus bas**

68%
des médicaments Apotex
sont les moins chers
des génériques en Belgique ^{*,**}



■ Le moins cher en Belgique
■ Disponible en Belgique



www.apotex.com/be



LES « NEURONISTES », CENT ANS APRÈS ARTHUR VAN GEHUCHTEN

J.-M. Maloteaux

À l'occasion de la remise du titre de Docteurs Honoris Causa du Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain en 2014 aux Professeurs Charles Duyckaerts (CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris) et Stanislas Dehaene (Collège de France, INSERM & CEA, Paris).

À l'occasion du centième anniversaire de la mort du Professeur A. Van Gehuchten, neuro-anatomiste et neurologue à Louvain, le Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain honore deux chercheurs en Neurosciences au titre de Docteurs Honoris Causa : les Professeurs C. Duyckaerts et S. Dehaene. Un rappel historique des travaux de Van Gehuchten sur la Théorie des neurones est présenté de même qu'un résumé des contributions récentes des Docteurs Honoris Causa dans les domaines de la neuro-anatomie, de la neuro-biologie et des neurosciences cognitives.

Dans le domaine des Neurosciences, en 2014, nous tous, chercheurs, médecins cliniciens neurologues ou psychiatres, neuro-psychologues, neuro-physiologistes, neuro-pathologistes et autres collègues du Secteur, sommes des « Neuronistes ». « Neuronistes » sans exception certes, mais le plus souvent aussi « Neuronistes » sans le savoir.

« Neuroniste » est un terme peu utilisé de nos jours qui signifie que l'on adhère à la théorie selon laquelle le système nerveux est constitué de neurones indépendants les uns des autres. Nous admettons tous aujourd'hui cette vision de l'organisation du système nerveux mais il n'en était pas du tout ainsi il y a cent ans. A cette période des premières années du XXème siècle, extraordinairement riche pour l'étude anatomique et histologique du système nerveux, deux communautés scientifiques s'opposaient : celle des « neuronistes » dont faisait partie entre autres Arthur Van Gehuchten (1861-1914) dans notre Université, et celle des « antineuronistes » (ou réticularistes) qui depuis la fin du XIXème siècle imposaient leur conception du fonctionnement cérébral et médullaire.

Arthur Van Gehuchten a contribué à la Théorie (ou Doctrine) des Neurones par ses travaux et ses nombreuses publications sur le sujet. Anatomiste et histologiste brillant, il deviendra Professeur d'anatomie puis le premier Professeur de neurologie à l'Université catholique de Louvain (1). Lors d'une conférence qu'il donna à Amsterdam en mai 1905 sous le titre

« L'état actuel de la doctrine des neurones » (2) Van Gehuchten y détaille les arguments, essentiellement morphologiques qui le conduisent à affirmer que le neurone est une cellule isolée, séparée des autres neurones (fig. 1). Il écrit :

« Le mot neurone semble avoir fait trop rapidement fortune. Il doit d'ailleurs renfermer en lui-même quelque chose d'énigmatique, quelque chose de mystérieux, une force inconnue qui agit à distance sur nos cellules corticales, car il suffit de le prononcer dans une réunion d'hommes de science pour voir de suite l'assemblée se séparer en deux groupes : des partisans ou des neuronistes et des antineuronistes (...). Vous savez que, jusque vers l'an 1888, il était généralement admis que, dans toute l'étendue de la substance grise de l'axe nerveux, les cellules nerveuses étaient reliées les unes aux autres par un véritable réseau nerveux, réseau de Gerlach, constitué par les anastomoses entre les ramifications protoplasmiques, ou réseau de Golgi formé par les anastomoses de toutes les ramifications cylindraxiles (...). C'est vers cette époque que Cajal a commencé à se servir de la méthode de Golgi, en ayant l'heureuse idée de l'appliquer, non sur le système nerveux des animaux adultes, mais des animaux nouveau-nés, ou arrivés à une période plus ou moins avancée de l'évolution embryonnaire. Il a étudié par cette méthode les différentes régions du névraxe, en partant de l'idée, comme il le dit quelque part lui-même, de l'existence d'un véritable réseau nerveux, protoplasmique ou cylindraxile, devant réunir entre elles toutes les cellules nerveuses (...). Et c'est en cherchant un réseau, à l'existence duquel il croyait comme tous les anatomistes de ce temps, qu'il est arrivé à la conviction qu'il n'y en avait pas. (...). En présence de ces faits, Waldeyer a proposé pour l'unité nerveuse mise en évidence par la méthode de Golgi et la méthode de Ehrlich, le nom de neurone qui a fait fortune. A partir de ce moment se trouvait établi un fait d'où l'on a fait sortir ce que l'on a appelé assez improprement la doctrine des neurones. Elle déclarait, cette doctrine, que tout notre système nerveux est formé d'éléments ou de neurones, chacun d'eux étant pourvu d'un corps cellulaire, de ramifications protoplasmiques et d'un prolongement cylindraxile

plus ou moins long et plus ou moins richement ramifié. Que toutes ces ramifications protoplasmiques et cylindraxilles se terminaient librement, sans anastomoses. Qu'en dehors de ces éléments ainsi entendus il n'existait, dans les organes nerveux, que des éléments de neuroglie et des vaisseaux sanguins. Que les neurones étant indépendants anatomiquement les uns des autres, le fonctionnement de notre système nerveux ne pouvait se comprendre qu'en admettant que les neurones superposés agissaient les uns sur les autres par contiguité ou contact. » Arthur Van Gehuchten, Amsterdam, 1905.

Parmi les « neuronistes », outre A. Van Gehuchten, on trouvait d'autres chercheurs célèbres en neurosciences et en neurologie, ayant tous laissé leur nom à un syndrome, une voie nerveuse, une zone anatomique, une particularité neuronale ou une maladie, comme Wilhelm His (1831-1904), Auguste Forel (1848-1931), Heinrich von Waldeyer (1836-1921), Jules Déjerine (1849-1917), Georges Marinesco (1863-1938), William Gowers (1845-1915), Magnus Gustaf Retzius (1842-1919), Christofredo (Christfried) Jakob (1866-1946), Ludwig Edinger (1855-1919), S. Freud (1856-1939) également qui, au début de sa carrière, travailla comme neurologue et neuropathologiste, mais surtout Santiago Ramon y Cajal (1852-1934). Parmi les « antineuronistes » on comptait aussi des scientifiques réputés, et convaincus à des degrés divers d'une hypothèse opposée, comme Stephan von Apathy (1863-1922), Albrecht von Bethe (1872-

1954), Franz Nissl (1860-1919), Joseph von Gerlach (1820-1896), Eduardo G. Sola (1845-1922) et surtout Camillo Golgi (1842-1926). Ces derniers défendaient ardemment la théorie réticulaire. Ils considéraient qu'il y avait une continuité, des anastomoses, entre les éléments constitutifs du système nerveux sans les interruptions que Charles S. Sherrington (1857-1952), prix Nobel en 1932, appellera un peu plus tard « synapses ».

Pendant des années, les partisans des deux théories s'opposèrent, parfois de façon très dure, dans leurs publications et conférences respectives (3-6). C'est en particulier le cas de l'italien C. Golgi et de l'espagnol S. Ramon y Cajal. C. Golgi a inventé la « coloration argentique de Golgi » et visualisé les cellules nerveuses et leurs prolongements. Il a bénéficié d'un prestige énorme en 1890-1900 et a été nommé entre 1901 et 1904 pour le Prix Nobel de physiologie ou médecine sans l'obtenir. Ramon y Cajal utilisera et perfectionnera la méthode de Golgi et ne suivra pas les conclusions de ce dernier bien qu'il les partageait au départ. Il exploitera au mieux la technique de son aîné, C. Golgi, en respectant celui-ci, ce qui ne fut pas vraiment réciproque. Ramon y Cajal fut pressenti en 1906 comme seul bénéficiaire du Prix Nobel en raison de ses travaux remarquables et de l'adhésion de plus en plus marquée de la communauté scientifique à ses thèses. Après de longues discussions, la distinction sera attribuée par le jury conjointement, pour la première fois et contraire-

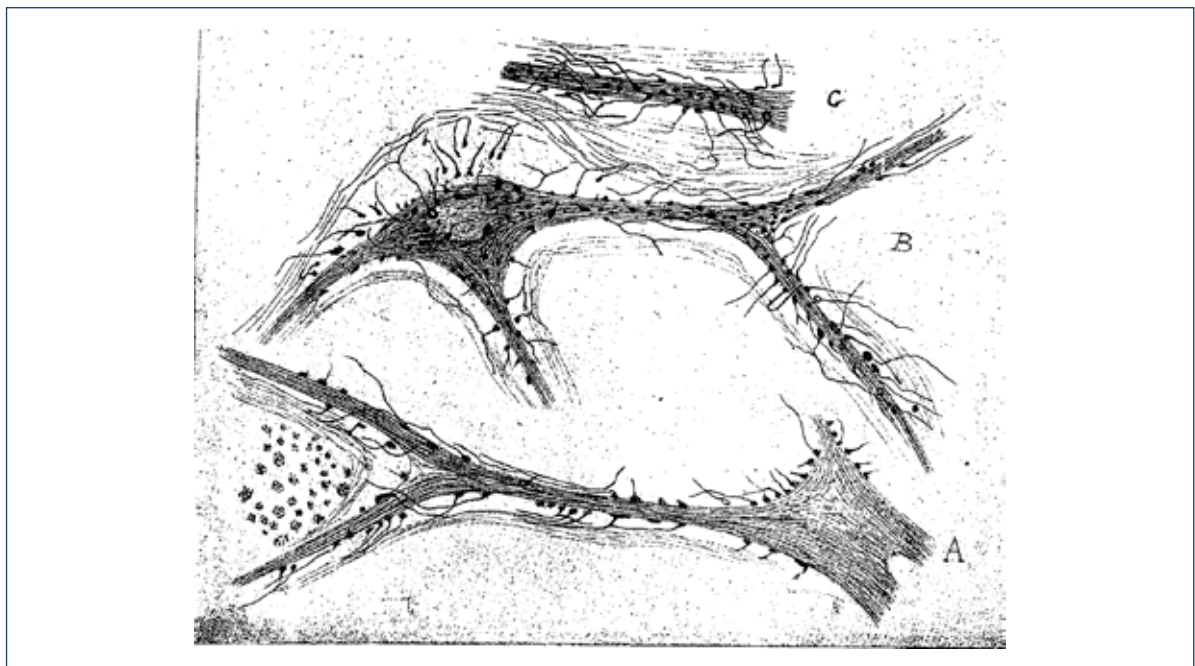


Figure 1 ► Représentation de neurones, des prolongements nerveux et des boutons terminaux autour des cellules nerveuses. Tiré d'une publication de A. Van Gehuchten, 1905 (2) avec le commentaire suivant : « La méthode de Cajal a mis en évidence avec une netteté surprenante les pieds terminaux de Held et Auerbach (...). Ces boutons terminaux, renflements de fines fibrilles nerveuses, ne font que s'appliquer sur le corps cellulaire et sur la surface des dendrites sans qu'il n'y ait nulle part trace de continuité de substance. »

ment au souhait d'Alfred Nobel, aux deux scientifiques qui partagèrent le prix mais toujours pas leur conception de l'organisation cellulaire du système nerveux. Les deux savants s'opposèrent même au cours de leurs conférences Nobel présentées à un jour d'intervalle les 11 et 12 décembre 1906 à Stockholm (7,8). Quelques années plus tard, malgré de mémorables résistances, et définitivement avec les résultats qu'apporta la microscopie électronique vers 1950, il n'y aura plus aucun doute : les neurones sont des cellules distinctes les unes des autres. Les travaux en neurophysiologie et imagerie confirmeront plus tard que les neurones distincts travaillent en réseaux avec de très étroites interactions fonctionnelles activatrices, inhibitrices ou synchronisatrices...

C'est peut-être à la lumière des découvertes de tous ces neuroscientifiques du siècle passé que nous devons apprécier les travaux des chercheurs d'aujourd'hui : la neuro-anatomie, la neurobiologie et la neurophysiologie sont complémentaires pour la compréhension du fonctionnement du système nerveux et de ses affections.

Cette année, le Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain a décidé d'honorer deux chercheurs remarquables dans le domaine des Neurosciences : un chercheur neurobiologiste et neuro-pathologiste, le Professeur Charles Duyckaerts et un chercheur en Science cognitive et neuropsychologique, le Professeur Stanislas Dehaene. Tous deux connaissent en détail les particularités neuronales et le niveau méta-cellulaire auquel le fonctionnement en réseau neuronal peut conduire.



Le Professeur Charles Duyckaerts est né à Liège le 16 décembre 1951. Il a reçu le titre de Docteur en Médecine de l'Université Paris VII en 1983, le titre de Docteur en Biologie Humaine, Anatomie Pathologique, Neuropathologie de l'Université d'Aix Marseille en 1987. Nommé Professeur des Universités en 1991, il est Chef du département

de Neuropathologie Raymond Escourrolle de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière depuis 2008 et Directeur de l'équipe Maladie d'Alzheimer – Maladies à prions de l'institut du Cerveau et de la Moelle à Paris depuis 2008.

Le Professeur Charles Duyckaerts a apporté des contributions majeures à l'étude de la propaga-

tion des lésions de la maladie d'Alzheimer dans le cerveau humain et dans les modèles animaux de l'affection. Il a utilisé les corrélations clinico-pathologiques pour en préciser la chronologie et en déterminer l'importance. Il a mis sur pied un réseau de collecte d'échantillons humains post-mortem dont l'étude permet d'appréhender la maladie dans sa complexité et de proposer des recherches thérapeutiques nouvelles.

Le Professeur Duyckaerts est auteur ou co-auteur de près de 400 publications dans des revues scientifiques de haut niveau, rassemblant plus de 11.000 citations. Ses travaux ont été récompensés par de nombreuses distinctions scientifiques dont le Prix prestigieux « Henry Wisniewski Award for lifetime achievement in Alzheimer research » décerné par l'« Alzheimer Association » américaine. Depuis 30 ans, il entretient des relations privilégiées avec les chercheurs belges qui contribuent à l'étude des mécanismes impliqués dans le développement de la maladie d'Alzheimer et en particulier avec le pôle cellulaire et moléculaire de l'« Institute of Neuroscience » à l'Université catholique de Louvain. Le Professeur Charles Duyckaerts a beaucoup travaillé pour éclairer les mécanismes responsables de la maladie d'Alzheimer et les caractéristiques neuropathologiques des syndromes démentiels (9,10). Il a étudié en détails la notion de perte neuronale avec des méthodes de quantification neuronale élaborées. C'est un neuroanatomiste qui contribue au progrès de la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Lors d'une conférence dans notre Institut, en 2012, voici un extrait de ce qu'il disait :

« L'examen microscopique de cerveaux de patients, initié à la fin du 19^{ème} siècle, est sans doute à l'origine d'une des révolutions les plus spectaculaires de la neurologie. Il a permis de comprendre que le cerveau était visiblement altéré dans certaines maladies neurologiques ou neuropsychiatriques – comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. L'observation puis l'analyse de ces altérations -les « lésions » - a montré qu'il ne s'agissait pas d'accumulations de déchets sans importance, comme certains l'avaient soutenu, mais d'indices particulièrement significatifs, qui ont rapidement été exploités par les nouveaux outils de la biologie moléculaire à la fin du 20^{ème} siècle. Une nouvelle moisson de résultats et des progrès sans précédent ont alors radicalement modifié en quelques années les conceptions classiques sur les maladies neurodégénératives. Alors que leur diversité apparaissait beaucoup plus grande qu'on ne l'imaginait, des traits communs se sont fait jour en particulier la fréquence de l'accumulation de protéines mal conformées – un mécanisme propre aux amyloïdoses et aux maladies à prions. La possibilité d'obtenir, pour

la première fois, de véritables modèles expérimentaux des maladies neurodégénératives grâce à la transgénèse conduit aujourd'hui à l'étude des mécanismes de progression des lésions le long des voies nerveuses par un processus analogue à celui observé dans les maladies à prions. De nombreux indices conduisent cependant à ne pas adhérer totalement à une vision uniciste trop simplificatrice : tout laisse, en effet, penser que les maladies neurodégénératives sont du même degré de complexité que le cerveau lui-même dans lequel elles se développent ». Charles Duyckaerts, Bruxelles, 2012.



Le Professeur Stanislas Dehaene est né à Roubaix en 1965. Il est Diplômé de l'Ecole normale supérieure en mathématiques et de l'Ecole des Hautes Etudes (EHESS) en Sciences cognitives à Paris en 1989. Il a travaillé dix ans comme chercheur à l'Institut National de la Santé et

de la Recherche Médicale (l'INSERM) au laboratoire de Sciences cognitives et psycholinguistiques à Paris. Il séjourna deux ans à l'Institut des Sciences cognitives de l'Université d'Oregon. Nommé Directeur de Recherches à l'INSERM en 1997, il devient en 2002 Directeur de l'Unité de Neuro-imagerie cognitive de l'INSERM et du CEA. En 2005 il est nommé Professeur au Collège de France, à la Chaire de Psychologie cognitive expérimentale.

Le Professeur Stanislas Dehaene a publié plus de 270 articles, 40 chapitres de livres, une dizaine de livres. Ses articles ont été cités plus de 44.000 fois et il fait partie du club très restreint des chercheurs qui possèdent un « index h » de plus de 100 ; cet index, quoique controversé, reflète la production scientifique publiée et citée. Dans le cas du Professeur Dehaene, c'est exceptionnel et ce n'est pas fini ! Il a présenté une multitude de conférences à travers le monde sur les thèmes de la perception, du calcul, du langage, de l'apprentissage, de l'introspection, de la lecture, de la prise de décision... Un sujet particulier traverse sa recherche et sa production scientifique : c'est celui de la conscience (11,12). Il est, avec ses collègues, dont le professeur J.P. Changeux, l'auteur du concept d' « espace de travail neuronal global » (Global Neuronal Workspace, GNW) (12,13)).

Cette hypothèse du GNW nous rappelle les travaux des neuronistes qui, il y a cent ans, partageaient la conception d'un réseau de neurones distincts mais en relation étroite les uns avec les autres. Les techniques ont considérablement évolué en cent ans

et le Professeur Dehaene dispose pour l'étude de la conscience, des fonctions cognitives et émotionnelles de moyens d'imagerie cérébrale et de techniques neurophysiologiques d'une précision remarquable. Il a étudié les mécanismes d'émergence de la conscience humaine et les mécanismes du traitement conscient de nos perceptions (11,12,13). Voici comment il présentait le « global neuronal workspace, GNW » lors d'un cours sur l' « Accès à la conscience » au Collège de France, en 2010 (extrait) :

« La théorie distingue deux espaces computationnels : les processeurs spécialisés, modulaires, encapsulés et automatiques (ndr : groupes de neurones voisins à axones courts dans des zones aux fonctions spécialisées) et l'espace global formé de neurones à axones longs. L'accès à la conscience correspondrait à l'ignition soudaine des neurones à axones longs distribués dans l'ensemble du cortex cérébral, mais particulièrement denses dans les cortex préfrontaux et pariétaux. Selon la théorie, durant la perception consciente, le GNW se stabilise, pour une durée minimale, dans un état réverbérant métastable qui permet de garder l'information « en ligne » pour une durée arbitraire. Ainsi, nous appelons « consciente » toute information qui, ayant atteint ce niveau de traitement central et global, est devenue accessible à tous les processeurs et donc, en particulier, aux processeurs verbaux qui permettent un rapport verbal. Notons que, selon le modèle, un même processeur peut participer à des traitements conscients et non-conscients, le mode conscient se caractérisant par une amplification descendante et une mise en synchronie avec les neurones du GNW. Par ailleurs, les neurones du GNW sont supposés être le siège d'une activité spontanée permanente modulée par des signaux ascendants d'éveil et des signaux sélectifs de renforcement. La série temporelle d'états métastables qui en résulte correspondrait au « flux de conscience » décrit par William James. Stanislas Dehaene, Paris, 2010.

Le Professeur Dehaene a contribué de manière remarquable à la compréhension des mécanismes cognitifs qui sous-tendent la conscience, les fonctions cognitives, les émotions, surtout grâce aux techniques nouvelles de neuro-imagerie. Les neurosciences cognitives tendent à caractériser les mécanismes neuronaux physiologiques qui sont à la base des compétences humaines. La neurophysiologie a éclairé de nombreux aspects du fonctionnement cérébral mais c'est le progrès de l'imagerie fonctionnelle qui a permis de franchir une nouvelle étape. L'imagerie cérébrale a révélé les différences fondamentales qui existent entre certaines de nos actions qui sont conduites de façon automatique, et parfois inconsciente, et d'autres qui relèvent d'un choix réfléchi, d'une décision lucide. Le Professeur Stanislas Dehaene aborde de manière scientifique et expé-

rimentale des questions qui jusque-là relevaient surtout de la philosophie ; qu'est-ce que la conscience, la perception subliminale, le libre arbitre, la base de nos jugements moraux... Ces travaux permettent aussi de voir sous un angle différent certains états du cerveau, tel le coma, ou certaines maladies du cerveau et certains handicaps, de même que des approches nouvelles de leur traitement.

Le domaine des Neurosciences est l'un des plus passionnants de la médecine et de la recherche médicale actuelle. Nous remercions les Professeurs C. Duyckaerts et S. Dehaene d'y avoir remarquablement contribué. Notre Université encourage les

jeunes chercheurs, médecins, pharmaciens, biologistes, neuroscientifiques de divers horizons à poursuivre ce travail de compréhension du fonctionnement du système nerveux, qu'ils s'intéressent à la biologie de la cellule nerveuse isolée, aux fonctions des réseaux neuronaux complexes et à la cognition ou à la clinique et aux patients qui souffrent de maladies nerveuses que l'on veut soigner et si possible, guérir. Ce sont là les trois pôles de recherche de notre « Institut of Neuroscience, IoNS » (14). Nous souhaitons aux chercheurs de l'Institut un enthousiasme et une réussite dans leur travail qui soit à l'image d'Arthur Van Gehuchten, leur dynamique et brillant prédécesseur.

RÉFÉRENCES

1. Aubert G., Jeanjean A. Arthur Van Gehuchten, aux origines des neurosciences. *Louvain Med* 2014 ; 133 (7) : 475-477.
2. Van Gehuchten A. L'état actuel de la doctrine des neurones. *Voordrachten gehouden voor de medische studenten der Universiteit van Amsterdam* 1905 ; 3: 1812-1846.
3. Grasset J. Neuropathologie. Grandeur et décadence du neurone. *L'année psychologique* 1903 ; 10 : 260-283.
4. Barbara JG. La controverse Cajal-Golgi : Stockholm, 1906. The controversy Cajal-Golgi. Stockholm 1906. *Morphologie* 2009; 86: 1-4.
5. Guillery RW. Observations of synaptic structures: origins of the neuron doctrine and its current status. *Philosoph Transact R Soc* 2005; 360: 1281-1307.
6. Partsalis AM, Blazquez PM, Thiarhou LC. The renaissance of the neuron doctrine : Cajal rebuts the Rector of Granada. *Translational Neuroscience* 2013; 4: 104-114.
7. Golgi C. *The neuron doctrine- theory and facts*. Nobel Lecture Dec. 11, 1906. Nobel Prize in Physiology or Medicine, Nobel Foundation 1906.
8. Ramon y Cajal S. Structure et connexions des neurones. Conférence Nobel, Stockholm, le 12 décembre 1906. *Revista española de Patología* 2002 ; 35 : 1-18.
9. Duyckaerts C. Disentangling Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2011 ; 10:77-775.
10. Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease. *Acta neuropathologica* 2009; 118: 5-36.
11. Dehaene S, Charles L, King JR, Marti S. Toward a computational theory of conscious processing. *Curr Op Neurobiol* 2014; 25 :76-84.
12. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011; 70:200-227.
13. Dehaene S, Sergent C, Changeux JP. A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 100 :8520-8525.
14. Institute of Neuroscience, <http://www.uclouvain.be/ions.html>

SUMMARY

In commemoration of the 100th death anniversary of Professor Arthur Van Gehuchten, neuro-anatomist and neurologist in Louvain, the Health Sciences sector of the Université catholique de Louvain is proud to honor two neuroscientists and confer them the title of Doctor Honoris Causa: Prof. Ch. Duyckaerts and Prof. St. Dehaene. Historical background information on Prof. Van Gehuchten's contribution to the neuron theory is presented, along with a summary of the Honorary Doctors' recent works in the fields of neuroanatomy, neurobiology, and cognitive sciences.

KEY WORDS

Neurosciences, Arthur Van Gehuchten, neuron theory

Correspondance :

Pr. JEAN-MARIE MALOTEAUX

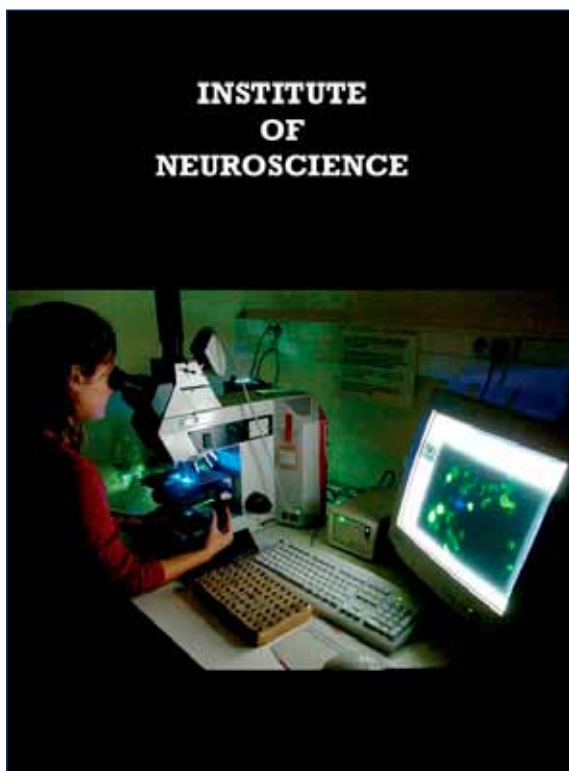
Cliniques universitaires Saint-Luc
 Chef du Service de Neurologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles

Président du Conseil de
 l' « Institute of Neuroscience »
 de l'Université catholique de Louvain,
 B-1200, Bruxelles.

email : jean-marie.maloteaux@uclouvain.be

L'« INSTITUTE OF NEUROSCIENCE » (IoNS), À L'UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN: PRÉSENTATION DES PÔLES DE RECHERCHES, DES RESPONSABLES ET DES ACTIVITÉS

J.N. Octave



L'Institute of Neuroscience (IoNS) compte plus de 250 chercheurs soutenus par une trentaine de membres du personnel technique et administratif. Les neurosciences expérimentales et cliniques sont intégrées au sein des pôles « cellulaire et moléculaire », « Système & cognition » et « clinique » permettant de développer des programmes de recherche qui couvrent les différents niveaux d'organisation du système nerveux.

Un objectif spécifique d'IoNS est de fournir un environnement de recherche de haute qualité dans lequel des projets à long terme peuvent être menés et qui ont le potentiel de faire avancer véritablement notre connaissance du fonctionnement du cerveau normal et de permettre les traitements des maladies neurologiques et psychiatriques.

Le pôle cellulaire & moléculaire (CEMO) se compose de huit groupes de recherche qui utilisent la biologie cellulaire et moléculaire, la biochimie, l'électrophysiologie, la pharmacologie, l'imagerie et la transgénèse pour étudier les bases fondamentales du développement, de la physiologie et des pathologies du système nerveux.

Le laboratoire de neurobiologie du développement des professeurs Fadel Tissir et André Goffinet étudie les gènes et les protéines qui sont impliqués dans le développement neuronal, avec un accent particulier sur des gènes impliqués dans la polarité cellulaire planaire. Les mutations dans ces gènes ont été induites chez la souris et leurs phénotypes sont activement étudiés en utilisant des techniques anatomiques, biochimiques et cellulaires, ainsi que des systèmes de culture *in vitro*. L'analyse des phénotypes mutants fournit des hypothèses claires sur les mécanismes d'action de ces protéines au cours du développement neuronal. Ils pourraient à long terme déboucher sur le développement de stratégies de réparation du système nerveux.

Le cortex cérébral des mammifères joue un rôle clé dans l'apprentissage et la mémoire, le contrôle sensoriel et moteur, ainsi que le contrôle de nos émotions. La bonne exécution de ces tâches repose sur un long processus du développement embryonnaire et postnatal basé sur la production par les cellules souches neurales du nombre approprié de neurones avec des identités propres qui migrent vers leur emplacement spécifique afin de réaliser des contacts avec d'autres neurones. L'objectif du professeur Yves Jossin est de mieux définir les mécanismes de prolifération des cellules neuronales, de la migration et la différenciation afin de comprendre comment le cortex cérébral est construit.

Le fonctionnement du système nerveux central se fonde sur l'activité propre de milliers de circuits neuronaux qui sont établis au cours du développement embryonnaire. La mise en place de ces circuits nécessite l'acquisition d'une identité neuronale particulière, la migration et la différenciation des neurones à un emplacement défini à l'intérieur du système

MOTS-CLÉS ► Neurosciences cellulaires et moléculaires, système et cognition, neurosciences cliniques

nerveux et l'établissement de connexions appropriées avec des cellules cibles. L'objectif du laboratoire du professeur Frédéric Clotman est de caractériser les mécanismes moléculaires et cellulaires qui contrôlent la différenciation neuronale, la migration et la maintenance des propriétés neuronales pendant le développement embryonnaire. Le laboratoire étudie également si ces mécanismes peuvent jouer un rôle dans le traitement des lésions du système nerveux central.

Le traitement des maladies neurologiques et psychiatriques repose en grande partie sur la modulation de la transmission synaptique par des médicaments agissant sur divers récepteurs et transporteurs. Les projets de recherche développés dans le laboratoire de neuropharmacologie du professeur Emmanuel Hermans concernent l'étude de la régulation de la transmission glutamatergique par les cellules gliales aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* dans des modèles de douleur neuropathique, de traumatismes de la moelle et de sclérose latérale amyotrophique. En particulier, ce laboratoire étudie l'influence de la neuro-inflammation sur le contrôle de la transmission glutamatergique par les astrocytes. Par ailleurs, le laboratoire examine la diversité des cascades de signalisation intracellulaire activées par les agonistes des récepteurs couplés aux protéines G, et étudie la possibilité de manipuler de façon différentielle les voies de signalisation associées.

Le groupe de recherche des professeurs Philippe Gailly et Nicolas Tajeddine étudie le rôle des canaux TRP (Transient Receptor potentiels) en physiologie cellulaire. Ces canaux jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de régulation de flux de calcium entre milieu intracellulaire, réticulum endoplasmique, mitochondries et milieu extracellulaire. En plus de décrypter les mécanismes d'activation et les propriétés pharmacologiques de ces canaux, le laboratoire étudie leur implication dans la contraction des muscles, la migration cellulaire, la prolifération et la mort cellulaire par apoptose. Le rôle de ces canaux est également étudié dans le cerveau, en particulier dans les processus d'apprentissage et de mémoire.

La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative de loin la plus fréquente chez les personnes âgées. Elle se caractérise par la présence dans le cerveau de deux types de lésions. Les dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales contiennent la protéine Tau associée aux microtubules, qui est hyperphosphorylée. Les plaques séniles extracellulaires contiennent un dépôt de substance amyloïde de peptide A β , qui est produit à partir du précurseur du peptide amyloïde APP. Le domaine juxta-/transmembranaire de l'APP est capable de former des homo-et hétéro-dimères avec d'autres protéines membranaires. Le professeur Pascal Kienlen-Campard étudie comment ces interactions moléculaires

peuvent affecter le métabolisme de l'APP. La fonction de l'APP reste mal connue. En exprimant différentes isoformes de l'APP ou en diminuant l'expression de l'APP endogène, le professeur Jean-Noël Octave étudie la fonction neuronale de la protéine à la fois *in vitro* et *in vivo*. Une autre question importante est de comprendre le rôle physiopathologique de la protéine Tau et d'identifier des cibles thérapeutiques ciblant cette protéine. Le professeur Ilse Dewachter utilise différents modèles de souris transgéniques pour identifier des modulateurs de la pathologie liée à la protéine Tau.

Le laboratoire des professeurs Christian Sindic et Vincent van Pesch étudie les maladies neuro-immunologiques, notamment la sclérose en plaques, mais aussi d'autres syndromes neurologiques auto-immuns. Ce laboratoire analyse également des protéines du liquide céphalo-rachidien dans divers troubles neurologiques, comme biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques de maladies inflammatoires, infectieuses et neurodégénératives.

La possibilité d'un organisme à survivre aux infections virales dépend de la capacité de son système immunitaire à éliminer l'agent infectieux. Par conséquent, de nombreux mécanismes associant les différents types de cellules immunitaires et les molécules qui permettent à ces cellules de communiquer, ont été élaborés. D'autre part, les infections virales peuvent fortement moduler le microenvironnement immunitaire de l'hôte conduisant ainsi au développement de maladies concomitantes avec une composante immunitaire. Le laboratoire du professeur Jean-Paul Coutelier analyse, dans des modèles murins, certains aspects de ces relations entre les virus et le système immunitaire.

Les chercheurs du **pôle Système & Cognition (COSY)** cherchent à comprendre les mécanismes neuronaux sous-jacents impliqués dans la perception, les fonctions cognitives et le contrôle moteur au niveau de l'organisme entier.

Par l'utilisation de mesures comportementales et de techniques de neuro-imagerie fonctionnelle non-invasives telles que l'électroencéphalographie (EEG) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), l'objectif principal de l'équipe de recherche des professeurs André Mouraux et Valéry Legrain est d'améliorer la compréhension de la physiologie et physiopathologie de la douleur chez l'homme. L'équipe explore également les mécanismes corticaux impliqués dans le toucher, l'olfaction et la synchronisation de l'intégration sensori-motrice et multisensorielle.

L'activité de recherche du professeur Marcus Missal est consacrée à l'étude des mouvements oculaires d'anticipation. Afin de mieux comprendre les bases

neuronales de l'anticipation, des expériences comportementales et électrophysiologiques sont réalisées. L'étude des processus fondamentaux chez les sujets sains et des patients atteints de la maladie de Parkinson améliore la compréhension de l'anticipation et de la cognition temporelle dans des conditions contrôlées et pathologiques.

La recherche des professeurs Julie Duqué et Etienne Olivier se concentre principalement sur les substrats neuronaux de comportements moteurs complexes chez l'homme. Au quotidien, la plupart des situations nécessitent des prendre des décisions par rapport aux actions à mener. La manière fluide et souple avec laquelle nous prenons de telles décisions indique le fonctionnement d'un processus de sélection qui prend en compte plusieurs facteurs, y compris la preuve de la perception, les contraintes biomécaniques, les objectifs personnels, les règles contextuelles ou les résultats attendus des actions. L'équipe de recherche étudie la façon dont ces facteurs sont intégrés lors de la sélection d'action et le rôle des mécanismes inhibiteurs pendant le mouvement planifié dans ce contexte.

L'objectif du professeur Christine Detrembleur est de comprendre la physiopathologie de la démarche afin de mieux guider le choix thérapeutique face à différentes pathologies rencontrées chez la personne handicapée, les enfants atteints de paralysie, les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral, ou les patients atteints d'une arthrose. L'équipe évalue simultanément l'impact du traitement multisite et multimodal sur le handicap, l'activité et la qualité de vie des patients.

L'objectif principal de la recherche menée par le professeur Bruno Rossion est de comprendre comment le cerveau humain reconnaît les personnes par leur visage. La reconnaissance faciale est probablement la tâche de reconnaissance visuelle la plus fréquente et complexe chez l'homme. En plus de servir d'excellent modèle pour comprendre la reconnaissance visuelle humaine en général, la compréhension de la reconnaissance des visages a des implications sociales et cliniques parce que la reconnaissance du visage est fondamentale pour la qualité des interactions sociales.

L'activité de recherche du professeur Anne Devolder se concentre sur l'étude de la plasticité sensorielle chez l'homme. Plus particulièrement, la plasticité cérébrale est étudiée chez les aveugles qui développent des habiletés extraordinaires dans l'utilisation d'autres sens, à savoir l'audition, le toucher, la proprioception, l'olfaction, la possibilité de percevoir, de localiser, de reconnaître ou de se représenter mentalement des objets ou des scènes. L'équipe de recherche étudie quels sont les substrats neuronaux de ces capacités. Les aspects cognitifs de la subs-

titution sensorielle sont également étudiés chez les sujets atteints de surdité précoce, et chez les sujets qui souffrent d'acouphènes.

Le groupe de recherche des professeurs Mauro Pesenti et Michael Andres étudie la cognition numérique chez les adultes dans le but de définir les composants fonctionnels de calcul et de traitement de nombre et trouver leurs corrélats neuroanatomiques. L'équipe de recherche analyse les activations cérébrales observées en imagerie fonctionnelle. L'examen des performances de patients cérébro-lésés ou de l'effet des lésions virtuelles transitoires induits par la neurostimulation chez les adultes en bonne santé est également réalisé.

Le domaine de la recherche du laboratoire du professeur Bénédicte Schepens est la physiologie et la biomécanique de la locomotion terrestre et l'analyse des mouvements dans le sport, en particulier en gymnastique et en athlétisme. Une partie importante de la recherche est également consacrée à la compréhension des mécanismes par lesquels l'être humain est capable d'adapter sa locomotion à de nombreuses situations particulières.

L'objectif de l'équipe de recherche du professeur Jean-Louis Thonnard est de comprendre les mécanismes sensori-moteurs qui contrôlent la manipulation habile des objets. Ces études sont menées chez les patients atteints de troubles neurologiques, mais également chez des sujets normaux soumis à des conditions environnementales inhabituelles, telle la microgravité.

Le professeur Dana Samson et son équipe étudient les fondements neuronaux du jugement moral. Les approches de la psychologie expérimentale classique incluant la mesure des activités cérébrales sont combinées à l'approche neuropsychologique de l'étude des effets de lésions cérébrales sur la cognition morale.

Le laboratoire du professeur Martin Edwards étudie les relations entre la perception et l'action dans les disciplines de la psychologie, des neurosciences et de la neuropsychologie. Les principaux objectifs de la recherche sont de comprendre comment le cerveau traite les comportements de perception et d'action, de développer des mesures d'évaluations et des outils diagnostiques dans le contexte des comportements de perception et d'action, et de développer des activités de rééducation pour améliorer ces comportements.

Le pôle clinique (NEUR) se compose de différents groupes de recherche issus des Cliniques Universitaires Saint-Luc et du CHU Dinant Godinne. La recherche est étroitement liée aux activités cliniques et utilise un large répertoire technologique. Le pôle vise

à comprendre les aspects cliniques, physiopathologiques, biochimiques, cognitifs et neuropharmacologiques de diverses maladies nerveuses.

Le service de neurologie est dirigé par le professeur Jean-Marie Maloteaux. Des projets de recherche universitaires y sont menés par la plupart des neurologues dans leur domaine d'intérêt et grâce à de nombreuses collaborations avec des groupes impliqués dans un travail de recherche plus fondamental. C'est la contribution des médecins de ce pôle qui est tout particulièrement présentée dans ce numéro de la revue *Louvain Médical*. Une grande partie de la recherche menée à l'hôpital consiste dans les essais cliniques de nouveaux traitements médicamenteux. Ces quinze dernières années ont été caractérisées par de nombreuses nouvelles possibilités thérapeutiques dans les maladies neurologiques dégénératives, mais aussi dans la sclérose en plaques, l'épilepsie et, plus récemment l'accident vasculaire cérébral aigu.

Le Centre de référence neuromusculaire, dirigé par le professeur Peter Van den Bergh, vise à accueillir des patients souffrant de maladies neuromusculaires. Les méthodes les plus modernes sont utilisées pour les examens cliniques, biologiques, électrodiagnostics et génétiques de manière à établir un diagnostic rapide et précis permettant d'offrir un programme de traitement complet.

Les différentes composantes de la mémoire permettent à l'être humain d'apprendre en se rappelant d'une information complexe faite d'éléments disparates qu'il faut resituer dans un contexte spatio-temporel spécifique. Le professeur Adrian Ivanoliu est responsable de la clinique de la mémoire. Son équipe de recherche est spécialisée dans l'analyse de la mémoire à l'aide de tests neuropsychologiques combinés à une imagerie cérébrale de pointe permettant de détecter des déficits cognitifs légers dont certains vont évoluer vers la maladie d'Alzheimer.

L'équipe de recherche des professeurs Eric Constant et Philippe de Timary s'intéresse à la toxicomanie et en particulier à l'exploration du cerveau face à des problèmes liés à l'alcool par une approche combinant la neuropsychologie multidisciplinaire, la neuro-imagerie, l'électrophysiologie et les outils biologiques. De manière plus générale, l'équipe s'intéresse également à l'influence de facteurs biologiques impliqués dans les phénomènes de dépendance.

Les intérêts de recherche du professeur Marie-Pierre de Partz comprennent l'évaluation des troubles du langage chez des patients neurologiques adultes atteints de lésions focales ou dégénératives. Son équipe développe en particulier des traitements basés sur une approche cognitive.

Le département d'Oto-rhino-laryngologie (ORL) est dirigé par le professeur Philippe Rombaux. Il offre une vaste gamme de services pour toutes les maladies ORL. En otologie, les recherches se concentrent sur le développement de prothèses auditives implantables, sur la réhabilitation des patients ayant des implants cochléaires, sur les acouphènes et sur l'étude du fonctionnement vestibulaire chez les enfants présentant des retards de développement. En rhinologie, les recherches se concentrent sur la fonction chimiosensorielle (goût, odeur et les fonctions du trijumeau).

L'unité de radiodiagnostic est dirigée par le professeur Thierry Duprez. Cette unité vise à développer les outils performants en imagerie par résonance magnétique (IRM) et les méthodes de calcul adéquates permettant de faire progresser la neuroradiologie.

Le service de neurologie du CHU Dinant Godinne accueille plusieurs programmes de recherche, et en particulier ceux consacrés aux pathologies neuro-vasculaires comprenant le traitement de l'accident vasculaire cérébral aigu et la prévention des accidents vasculaires cérébraux. Ces recherches sont menées par les équipes des professeurs Patrice Laloux et Yves Vandermeeren. Le service de neurologie participe également à de nombreux essais thérapeutiques multicentriques internationaux en collaboration avec l'industrie pharmaceutique et d'autres centres neurologiques.

Au sein du CHU Dinant Godinne, le professeur Etienne Masquellier développe de nouveaux outils d'évaluation psycho-physique et thérapeutiques chez des patients souffrant de douleur neuropathique chronique. Le défi du professeur Thierry Deltombe est de promouvoir une approche interdisciplinaire du traitement de la spasticité permettant d'améliorer la démarche, la douleur et la qualité de vie des patients porteurs de lésions cérébrales.



Cette présentation de l'Institut repose sur les rapports d'activités 2013-2014 fournis par les chercheurs. La présentation n'est pas exhaustive. Par ailleurs, les articles dans ce numéro du Louvain Médical concernent essentiellement les médecins et chercheurs du pôle clinique neurologique. Nous ne pou-

vons pas citer ici les nombreux chercheurs qui travaillent à l'Institut. Nous renvoyons pour plus de détails concernant les personnes et les activités aux rapports d'activités, en particulier celui de 2013-14 disponible sur le site www.uclouvain.be/ions.

SUMMARY

Our Institute of NeuroScience (IoNS) encompasses over 250 researchers supported by approximately 35 technical and administrative staff members. The experimental and clinical research programs are integrated within the divisional groupings of Cellular & Molecular Neuroscience, Systems & Cognitive Neuroscience, and Clinical Neuroscience, allowing our research to span all of the different organizational levels of the nervous system. The IoNS specifically aims to provide a high-quality research environment in order to conduct long-term projects that bear the potential to truly advance our knowledge of normal brain function and develop new treatments for neurological and psychiatric diseases

KEY WORDS

Cellular and Molecular Neuroscience, Systems and Cognitive Neuroscience, Clinical Neuroscience

ARTHUR VAN GEHUCHTEN, AUX ORIGINES DES NEUROSCIENCES

G. Aubert, A. Jeanjean*

Cette année 2014 marque le centenaire de la mort d'Arthur Van Gehuchten (1861-1914), professeur d'anatomie et de neurologie à l'Université catholique de Louvain (UCL). Arthur Van Gehuchten a jeté les bases des différentes disciplines des neurosciences à Louvain et en Belgique. Partant d'études microscopiques au niveau cellulaire, il va progressivement s'intéresser à la clinique des maladies nerveuses et va proposer des approches neurochirurgicales originales, dans une véritable recherche translationnelle. Un autre aspect de son héritage est l'usage qu'il a fait des nouvelles techniques d'illustration de son temps, particulièrement la cinématographie, ce qui fait de lui un pionnier de l'enseignement multimédia.

Cette année 2014 marque le centenaire de la mort d'Arthur Van Gehuchten. Arthur Van Gehuchten est une personnalité extraordinairement riche, qui a jeté les bases des différentes disciplines des neurosciences à Louvain et en Belgique. Il a fait toute sa carrière d'étudiant, de chercheur, de professeur et de médecin à l'Université catholique de Louvain (UCL) où il fut professeur d'anatomie et de neurologie.

Arthur Van Gehuchten est né à Anvers en 1861. Après des études secondaires dans sa ville natale, il entreprend des études de biologie à l'université catholique de Louvain. Très tôt, il entre dans le laboratoire de Jean-Baptiste Carnoy, botaniste et microscopiste. Ce père de la biologie cellulaire est un véritable éveillé de talents. Son laboratoire est équipé des derniers développements techniques. Carnoy noue des contacts étroits avec Carl Zeiss, opticien auprès de l'université d'Iéna et acquiert pour son laboratoire ses dernières nouveautés en matière de microscopie. C'est dans cet environnement extrêmement stimulant que le jeune Van Gehuchten commence sa carrière de chercheur. Parmi les différentes cellules que Carnoy lui propose d'étudier, Van Gehuchten s'attelle d'abord à l'étude de la cellule musculaire et très vite, au contact de Santiago Ramón y Cajal, il va s'intéresser à la cellule nerveuse.

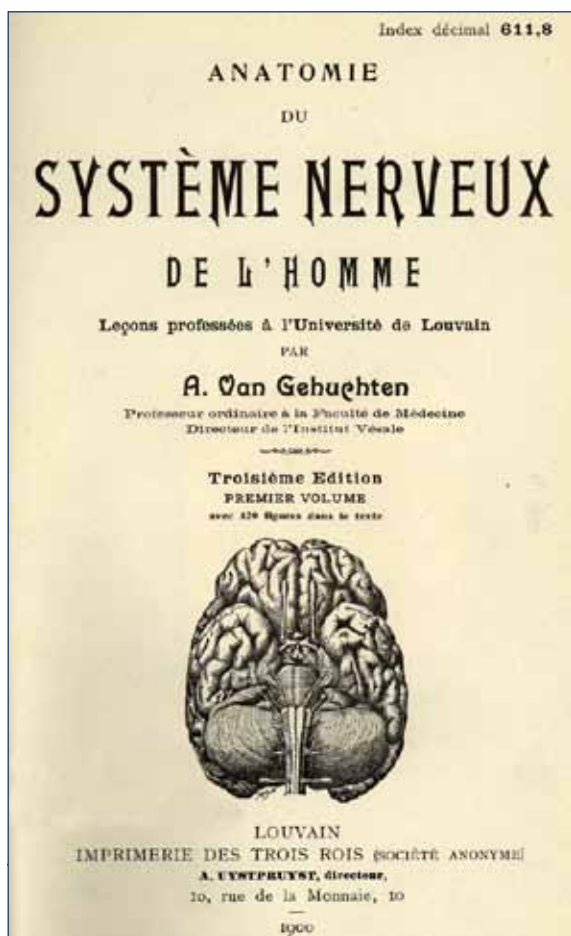
En 1887, il est docteur en sciences naturelles et devient suppléant à la chaire d'anatomie. Il est nommé

professeur et chargé de l'enseignement théorique et pratique de l'anatomie à la faculté de médecine, alors qu'il n'est pas encore médecin lui-même. Il fait un séjour d'études d'abord à Berlin, et ensuite à Francfort-sur-le-Main, auprès de deux chercheurs de premier plan, Ludwig Edinger et Carl Weigert. Le premier l'initie à la neuroanatomie comparée et à la neurologie, le second aux différentes méthodes de coloration des cellules.

En 1893, Van Gehuchten publie *Le système nerveux de l'homme*, une synthèse remarquable de ses propres recherches et des connaissances du temps. Le monde scientifique tant à son époque qu'aujourd'hui, reconnaît la part qu'il a prise dans l'élaboration de la doctrine du neurone et celle de la polarisation dynamique du neurone, aux côtés de Cajal, ce génial histologiste, qui sera prix Nobel de médecine en 1906. De la cellule, Van Gehuchten



va suivre les prolongements, et par des méthodes expérimentales originales, va tracer les différents faisceaux nerveux. Son œuvre d'anatomiste du système nerveux est immense, et le place parmi les fondateurs des neurosciences modernes.



Du système nerveux normal il n'y a qu'un pas vers le système nerveux pathologique, pas que Van Gehuchten franchit sans hésitation. Il va alors ouvrir une clinique des maladies nerveuses, à Louvain et à Bruxelles. Avec une poignée de collègues des autres universités belges, il va construire la neurologie belge, dont il est sans conteste le représentant le plus éminent de son époque. Les traitements des maladies neurologiques sont alors quasi inexistantes ; la neuropharmacologie n'existe pratiquement pas encore. Alors, avec la rigueur de l'anatomiste, il va imaginer des interventions chirurgicales sur le cerveau et sur la moelle épinière, originales et audacieuses, qu'il fera réaliser par les meilleurs chirurgiens de son temps, à Louvain, Bruxelles ou Anvers, dans une véritable recherche translationnelle.

C'est pour lui que sera ouverte, en 1908, la première chaire de neurologie à Louvain et en Belgique. Ici aussi, il innove dans l'enseignement : il illustre ses cours et ses conférences, de photographies et de films, qu'il réalise lui-même. On peut vraiment parler

ici d'un pionnier de l'enseignement multimédia. Ce qui est extraordinaire, c'est que tout ce matériel photographique et cinématographique a survécu. Cette collection unique au monde constitue un patrimoine scientifique et culturel exceptionnel. Les pellicules nitrates originales ont été restaurées dans les laboratoires de la cinémathèque royale de Belgique. C'est là qu'ils sont désormais conservés.

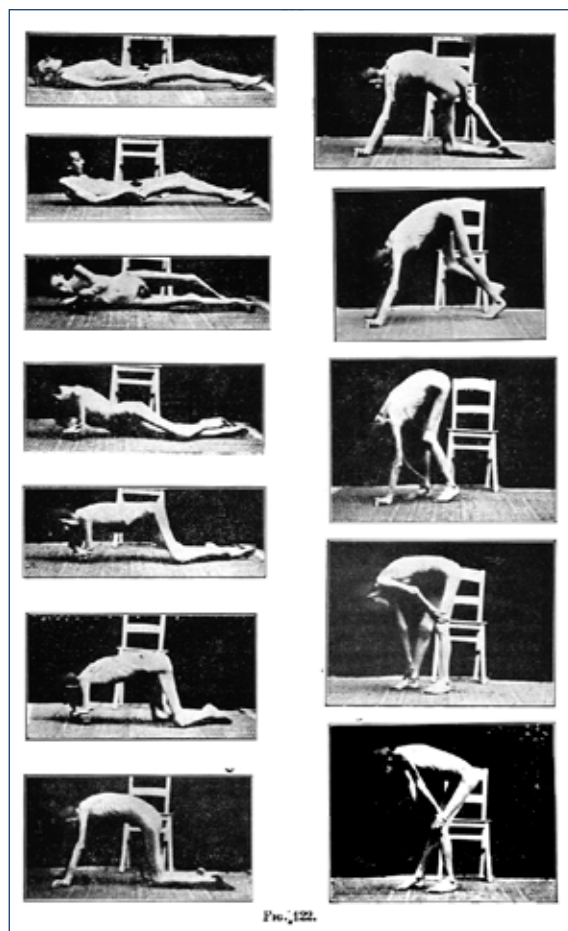


Figure extraite du livre "Les Maladies nerveuses", 4e Edition, 1936.

Lorsque la guerre éclate en août 1914, Van Gehuchten est en vacances à la côte belge. Il apprend que Louvain a été ravagé par les Allemands, qu'il ne reste rien de la bibliothèque universitaire, ni de sa maison. Comme de nombreux autres professeurs de Louvain, il est généreusement accueilli en Angleterre et dès septembre il se remet au travail comme pathologiste au Research Institute à Cambridge. Il y décède quelques mois plus tard d'une embolie pulmonaire, suite à une banale intervention chirurgicale. Il avait 53 ans. Il venait de terminer son traité clinique, *Les maladies nerveuses*, dont il relisait les épreuves. L'ouvrage sera publié en 1920 par les soins de son fils Paul.

Arthur Van Gehuchten a été un grand européen - à l'époque l'Amérique n'a pas encore la place qu'elle occupe aujourd'hui dans le monde scientifique et médical. Il a participé activement à tous les congrès d'anatomie et de médecine de l'époque, de Berlin à Madrid, de Paris à Moscou. On est frappé quand on examine les références bibliographiques de ses articles qu'il lit non seulement le français et le néerlandais, sa langue maternelle, mais aussi l'allemand, l'anglais, et souvent d'autres langues encore. Il entretenait des liens étroits avec tous les chercheurs de son époque et il gardera toute sa vie des contacts avec ses mentors en Allemagne : Edinger et Weigert et bien sûr avec Cajal.

Au début du 20^e siècle, le développement extraordinaire de l'étude du système nerveux s'accompagne de la création en Europe de nombreux « Brain Research Institutes », institutions de recherche dont la vocation est d'étudier le système nerveux, de façon multidisciplinaire, avec également l'idée d'un réseau de recherche à un niveau international. Dans ce contexte, plusieurs instituts fameux ont vu le jour, comme ceux de Francfort, Amsterdam ou Zurich. C'était un des rêves d'Arthur Van Gehuchten de créer un tel institut à Louvain. Un siècle plus tard, à l'UCL, l'Institute of Neuroscience (IoNS) concrétise ce rêve.

RÉFÉRENCES

1. Papez, J W. (1970). Arthur Van Gehuchten (1861-1914). In : *The Founders of Neurology. One Hundred and Forty-Six Biographical Sketches By Eighty-Eight Authors, 120-123*. Eds W. Haymaker and F. Schiller. Publisher Charles C. Thomas Springfield, Ill, USA, 1970.
2. Aubert G. Arthur Van Gehuchten takes neurology to the movies. *Neurology* 2002 ; 59: 1612-1618.
3. Jeanjean, A, Aubert G. Moving pictures of Parkinson's disease. *Lancet* 2011 ; 378: 1773-1774.
4. Site WEB : arthurvangehuchten.be

SUMMARY

The current year 2014 marks the centenary of the premature death of Arthur Van Gehuchten (1861-1914), Professor of anatomy and neurology at the Université catholique de Louvain (UCL). This paper evokes the life and career of this Belgian pioneer in the neurosciences field, highlighting his thinking and work, from a basic biological study at a cellular level to clinical and therapeutic applications, in a genuine translational research, from bench to bedside.. Another aspect of his legacy was his use of all the new illustration techniques of his time, and particularly cinematography, which made him a pioneer of multimedia teaching.

KEY WORDS

Arthur Van Gehuchten, history, neurosciences

AFFILIATIONS

*Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles & Institute of Neuroscience (IoNS), B-1200 Bruxelles, Belgique

Correspondance :
Pr. GENEVIÈVE AUBERT

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de pneumologie et Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Institute of Neuroscience (IoNS),
B-1200 Bruxelles, Belgique

E-mail : genevieve.aubert@uclouvain.be

LES MYOPATHIES CONGÉNITALES

F. Christiaens^{1,3}, P.Y.K. Van den Bergh^{2,3}

Les myopathies congénitales sont des pathologies musculaires généralement révélées dès la naissance qui se caractérisent par une faiblesse musculaire et une hypotonie de sévérité variable et dont l'évolution est lentement progressive. Leur pronostic est lié à la gravité de la faiblesse musculaire. Elles sont définies par des anomalies morphologiques ou structurelles spécifiques (bâtonnets, « cores », « multi-minicores », à noyaux centralisés, avec disproportions de type de fibres et à corps hyalins) mises en évidence dans le muscle squelettique par microscopie optique et/ou électronique.

Les caractéristiques cliniques, para-cliniques et anatomopathologiques de six entités de myopathies congénitales sont présentées dans cet article.

INTRODUCTION

Les myopathies de l'enfant sont presque toujours d'origine génétique. Quatre grands groupes de myopathies génétiques sont définies : les dystrophies musculaires, les syndromes myotoniques, les myopathies métaboliques et les myopathies congénitales.

Les myopathies congénitales sont des pathologies musculaires généralement révélées dès la naissance qui se caractérisent par une faiblesse musculaire et une hypotonie de sévérité variable et dont l'évolution est lentement progressive. Leur pronostic est lié à la gravité de la faiblesse musculaire. Elles sont définies par des anomalies morphologiques ou structurelles spécifiques (exemples : bâtonnets, centralisation des noyaux, « cores ») mises en évidence dans le muscle squelettique par microscopie optique et/ou électronique (1). Ces particularités structurelles ne sont pas pathognomoniques des myopathies congénitales, elles peuvent s'observer dans d'autres atteintes musculaires.

Ces myopathies sont consécutives à un dysfonctionnement de protéines de la myofibrille, du réticulum sarcoplasmique ou plasmatiques et ces vingt-cinq

dernières années, de nombreuses anomalies génétiques ont été identifiées dans les gènes codant pour ces protéines (1). Ces pathologies neuromusculaires sont rares, leur prévalence est estimée à 1 à 9 /100000 (2). Leur diagnostic est basé sur la reconnaissance d'une association de signes cliniques et des résultats des examens anatomopathologiques et génétiques.

CLINIQUE DES MYOPATHIES CONGÉNITALES

Dans ces myopathies congénitales bien qu'hétérogènes, les signes cliniques prépondérants concernent une faiblesse musculaire d'intensité variable et une hypotonie. Il existe une variation importante de la sévérité de la présentation clinique et de l'âge de début de la maladie. Typiquement, les signes de la maladie sont présents dès la naissance (« myopathies congénitales ») ou apparaissent dès les premières années de vie, mais pour certains patients, les signes cliniques ne se manifesteront pas avant l'âge adulte (1).

L'hypotonie en période néonatale peut se retrouver dans un grand nombre d'autres maladies neuromusculaires (dystrophies musculaires congénitales, dystrophie myotonique congénitale de Steinert, amyotrophie spinale, myasthénie néonatale et syndromes myasthéniques congénitaux), de pathologies du système nerveux central (encéphalomalacie multikystique, malformations cérébrales étendues) ou de syndromes génétique (exemple syndrome de Prader Willi) (3). Néanmoins, l'existence de certains signes cliniques comme une faiblesse faciale, un ptosis ou l'atteinte des muscles respiratoires et des muscles bulbaires orientent vers un diagnostic de myopathie congénitale. Faiblesse musculaire et hypotonie ne sont pas faciles à distinguer et peuvent coexister chez un même patient.

Le degré de sévérité de la faiblesse musculaire est très variable. Certains nouveau-nés présentent une faiblesse musculaire sévère, d'autres enfants vont présenter une hypotonie néonatale modérée associée ensuite à une faiblesse musculaire responsable

d'un retard de développement neuromoteur. La faiblesse musculaire est le plus souvent généralisée mais elle peut être seulement proximale ou peut prédominer sur la musculature axiale ou au niveau des muscles respiratoires (4).

Une amyotrophie est souvent présente dès le diagnostic. Il existe le plus souvent une hypo- ou une aréflexie et une absence de signes pyramidaux. La sévérité de l'atteinte respiratoire n'est pas toujours liée à l'atteinte de la musculature des membres.

L'ophtalmoparésie peut se voir dans certaines formes de myopathies congénitales.

La morbidité et la mortalité sont liées à l'insuffisance respiratoire et aux complications orthopédiques (scoliose, rétractions musculaires) dont l'importance varie en fonction du type de myopathies congénitales et dans un même groupe, en fonction de la sévérité et de la précocité des symptômes. Si l'enfant survit à la période néonatale, il pourra progresser au niveau neuromoteur, la maladie continuera d'évoluer très lentement.

Dans les myopathies congénitales, l'atteinte cardiaque est rare et l'intelligence de ces patients est le plus souvent normale. Ils ne présentent pas de déficit sensitif.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

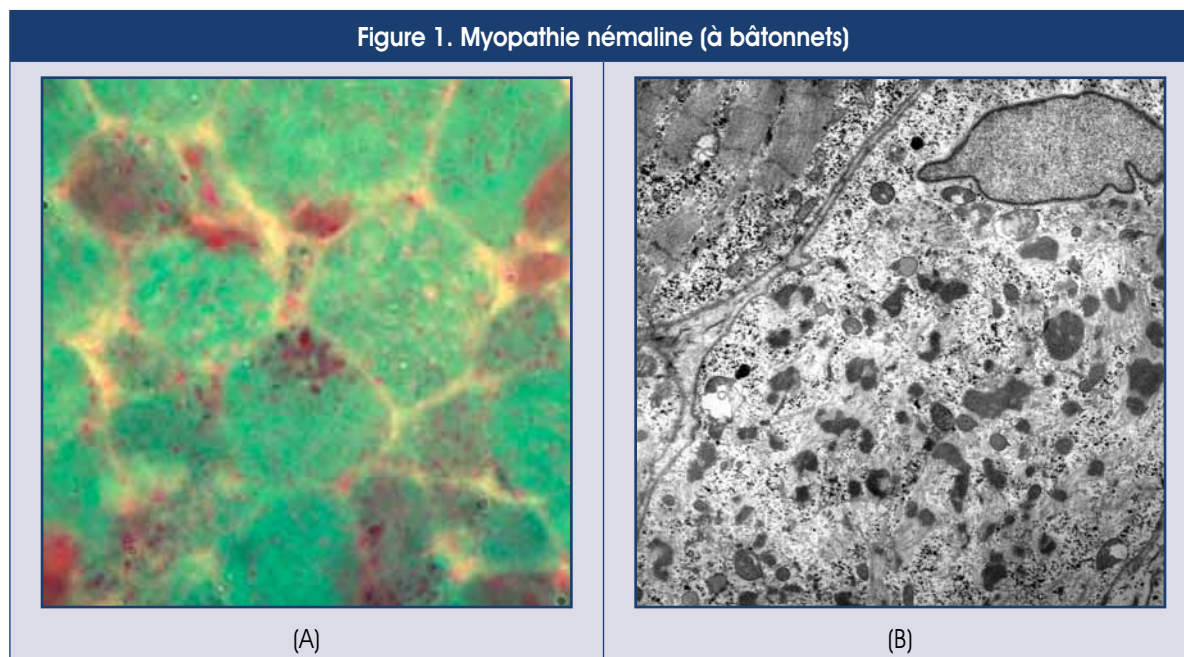
Le diagnostic est posé par l'analyse de la biopsie musculaire. Les examens de laboratoires sont peu utiles. Les enzymes musculaires dans le sérum (créatine kinase ou CK) sont normales. Les examens électrophysiologiques comme l'électromyographie et l'étude des vitesses de conduction sont normaux mais permettent d'exclure une amyotrophie spinale, une polyneuropathie, une myotonie ou une myasthénie.

L'utilisation de l'imagerie musculaire (imagerie par résonance magnétique (IRM) ou CTscan musculaire) permet d'aider au diagnostic de différentes formes de myopathies. Elle est utile non pas tant pour les anomalies elles-mêmes qui sont aspécifiques (atrophie et dégénérescence graisseuse), que pour leur localisation et les muscles préservés faisant évoquer certains types de myopathies (Tableau 1) (5, 6).

BIOPSIE MUSCULAIRE

Les myopathies congénitales forment un groupe hétérogène de pathologies neuromusculaires qui sont réparties en sous-groupes selon l'aspect pathologique prédominant à la biopsie musculaire (1).

Figure 1. Myopathie némaline (à bâtonnets)



DIFFÉRENTS ASPECTS PATHOGNOMONIQUES DE LA BIOPSIE MUSCULAIRE DANS LES MYOPATHIES CONGÉNITALES

A. Bâtonnets ou corps némalins

Ces corps à némalines (*nema* en grec signifie filament) ou bâtonnets correspondent à des inclusions éosinophiliques, vues au microscope optique notamment par la coloration du Trichrome de Engel-Gomori et parfaitement bien visualisées au microscope électronique (Figure 1) (7). Ces bâtonnets représentent des agrégats de matériel provenant des disques Z et de protéines associées aux fins filaments telles que l' α -actinine, l' α -actine et les protéines associées.

B. « Central core »

On observe au niveau des fibres musculaires un « core » correspondant à une zone focale claire, bien délimitée, mise en évidence par des techniques de coloration oxydative. Cette zone claire est secondaire à une réduction d'activité oxydative à ce niveau par absence de mitochondries. On constate à cet endroit une désorganisation ou une disparition des sarcomères (Figure 2).

C. « Multi-minicores »

On observe au niveau des fibres musculaires des « minicores » correspondant à de multiples zones focales claires, bien délimitées, secondaires à une réduction d'activité oxydative à ce niveau par absence de mitochondries et on constate à cet endroit une désorganisation des sarcomères (Figure 3).

D. Centralisation nucléaire

Les noyaux des fibres musculaires ne sont pas disposés sous le sarcolemme comme il se faut mais en rangées au centre de la fibre musculaire.

Dans les myopathies centronucléaires, les fibres musculaires manquent de différenciation et gardent un aspect immature (aspect de myotube, ces myopathies sont parfois appelées myotubulaires) (Figure 4).

E. Corps hyalins

On observe des corps hyalins par endroits en dessous du sarcolemme dans des fibres de type 1. Le plus souvent ces corps hyalins sont composés de myosine (8).

F. Disproportion congénitale de type de fibres

Les fibres musculaires sont de taille inégale. Le diamètre des fibres de type 1 est plus petit que le diamètre des fibres de type 2 de 30 à 40 %. Ceci est une observation peu spécifique car l'atrophie des fibres de type 1 est fréquente dans les myopathies congénitales.

LES CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET PARACLINIQUES DES DIFFÉRENTES MYOPATHIES CONGÉNITALES

Le tableau 1 (5) reprend la clinique, l'imagerie musculaire et les anomalies génétiques retrouvées dans les divers types de myopathies congénitales.

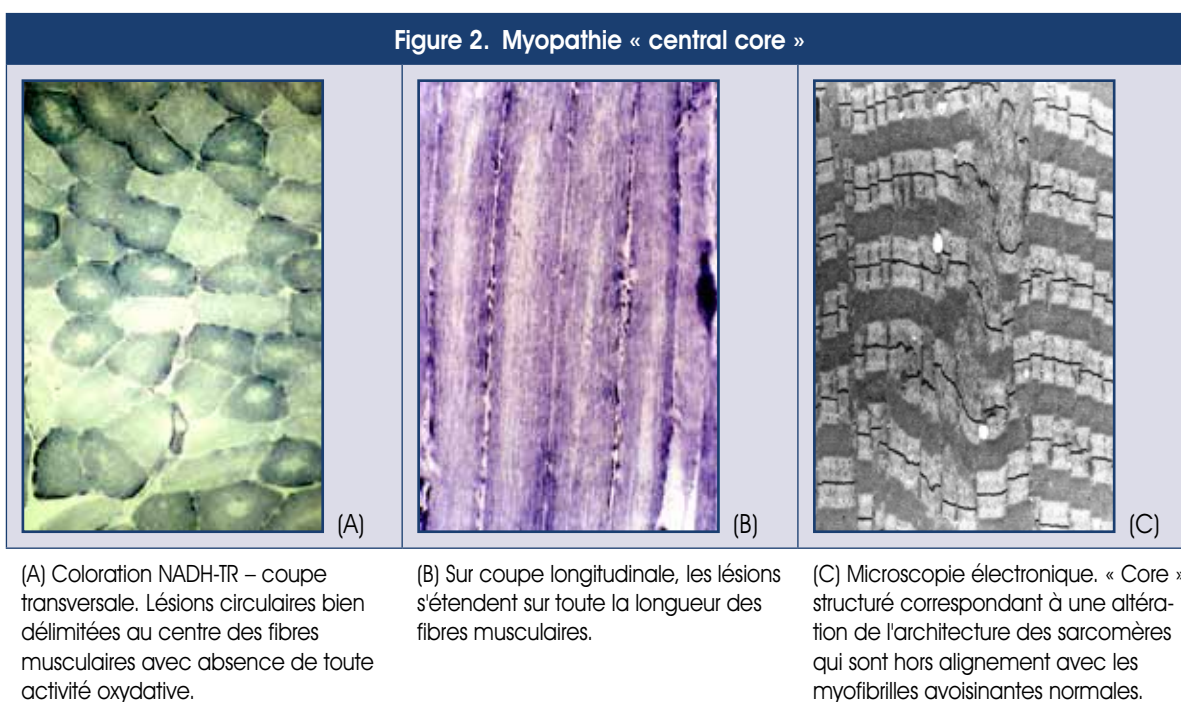
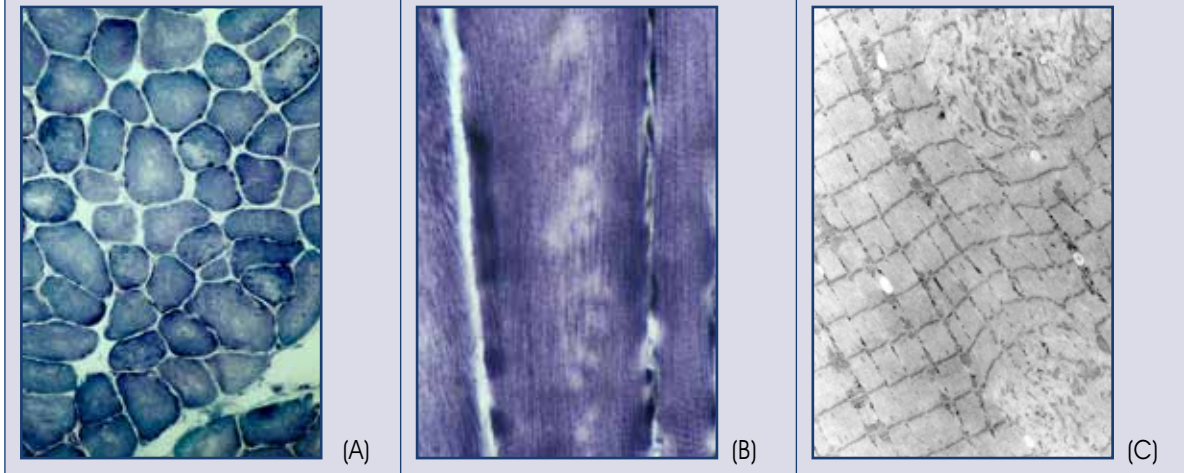


Figure 3. Myopathie « multi-minicore »

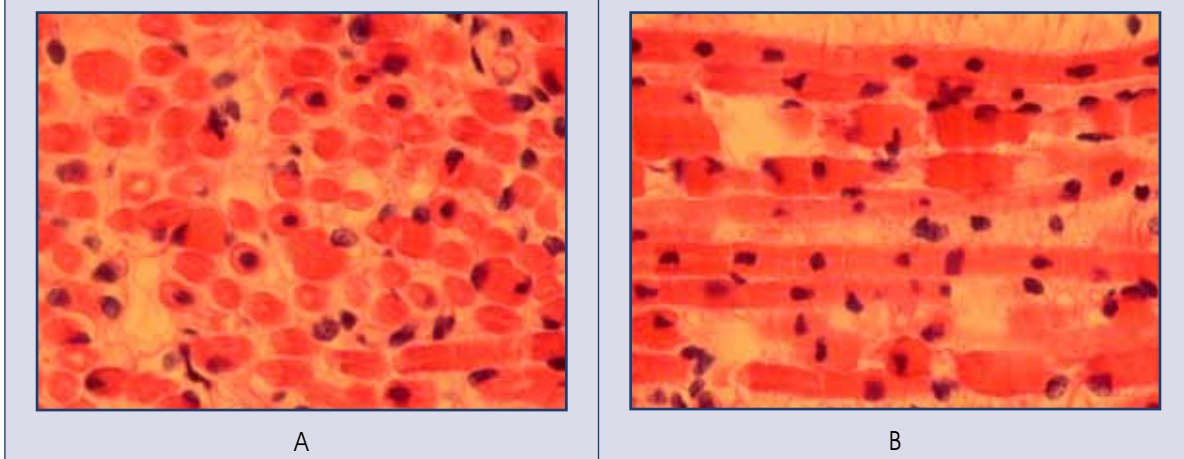


(A) Coloration NADH-TR – coupe transversale. Foyers multiples d'activité oxydative réduite au sein des fibres musculaires.

(B) Sur coupe longitudinale il est clair que ces foyers sont bien délimités.

(C) La microscopie électronique montre des zones de désintégration myofibrillaire se situant entre des sarcomères avoisinants normaux.

Figure 4. Myopathie myotubulaire liée à l'X.



Coloration hématoxyline-éosine. De nombreuses fibres musculaires contiennent un noyau à localisation centrale ou une zone centrale claire correspondant à un espace entre des noyaux avoisinants (B, coupe longitudinale) en dehors du plan de la coupe (A, coupe transversale).

La majorité des myopathies congénitales sont hétérogènes au niveau génétique. Par exemple, pour les myopathies némalines, des mutations dans dix gènes différents ont, à ce jour, été répertoriées comme responsables d'un tableau clinique comparable et des mêmes anomalies structurales visibles à la biopsie musculaire (9,10). Par ailleurs, des mutations dans un même gène peuvent conduire à des myopathies congénitales différentes. Par exemple, une mutation dans le gène de l' α -actine squelettique peut donner une myopathie némaline, une myopathie avec accumulation de filaments d'actine ou une myopa-

thie avec disproportion de type de fibres. Ces observations peuvent faire suggérer que différentes mutations dans un même gène, entraînent l'apparition d'isoformes protéiques ou de protéines tronquées responsables de mécanismes physiopathologiques différents au niveau de la fibre musculaire (9).

Des mutations dans le gène *SEPN1*, par exemple, peuvent donner des tableaux de myopathie congénitale (myopathie à « multi-minicores ») ou de dystrophie musculaire congénitale (« rigid spine muscular dystrophy »). Chez les membres d'une famille, une

même mutation génétique peut conduire à des manifestations cliniques et physiopathologiques différentes et chez un même individu, les anomalies structurelles observées peuvent se modifier avec l'âge.

A. Les myopathies némalines ou à bâtonnets

Elles se caractérisent cliniquement par une faiblesse musculaire et histologiquement par une désorganisation des disques ou bandes Z aboutissant à une accumulation de bâtonnets ou corps à némalines dans le sarcoplasme des fibres musculaires (7). L'incidence de ces pathologies est estimée 1/50000 (11).

Au niveau clinique, quatre formes sont décrites :

- 1) forme congénitale sévère : le nouveau-né présente une faiblesse généralisée majeure avec absence de motricité spontanée, absence de respiration spontanée, déformations articulaires et fractures ;
- 2) forme congénitale intermédiaire : à quelques mois de vie, l'enfant présente une hypotonie, une faiblesse musculaire généralisée puis un important retard de développement neuromoteur. La station debout ou parfois même la station assise ne sera pas acquise. Une insuffisance respiratoire s'installe précocement ainsi que des rétractions musculaires et une scoliose ;
- 3) forme typique : l'enfant présente un retard neuromoteur et dans la petite enfance apparaît une faiblesse musculaire marquée surtout au niveau facial, bulbaire et au niveau des muscles intercostaux et dans une moindre mesure au niveau de la musculature proximale. L'évolution est très lentement progressive ;
- 4) forme débutant dans l'enfance ou l'adolescence : apparition tardive d'une faiblesse musculaire, souvent proximale, rarement distale ou faciale.

Des mutations dans dix gènes ont été identifiées chez des patients atteints de myopathies némalines. Ces gènes codent pour la nébuline (NEB), l' α -actine squelettique (ACTA1), l' α -tropomyosine (TPM3), la β -tropomyosine (TPM2), la troponine T lente (TNNT1), la cofiline (CLF2), Kelch repeat abd BTP (POZ) domain containing 13 (KBTBD13), Kelch-like family member 40 (KLHL 40), Kelch-like family member 41 (KLHL 41) et leiomodine-3 (LMOD3).

Les gènes perturbés codent pour des protéines composant les fins filaments ou pour des protéines régulant le turn-over des fins filaments telles que la nébuline qui joue un rôle important dans l'assemblage et

l'organisation des disques. Ceci suggère un mécanisme possible pour la formation de bâtonnets ou corps à némalines (9,10).

La nébuline est une protéine géante (600 à 900 kDa) localisée dans le sarcomère des fibres musculaires des muscles striés et associée aux autres filaments fins. Au niveau du sarcomère, elle se lie à l' α -actine. Les mutations du gène de la nébuline sont récessives et responsables de divers types de myopathies némalines (allant des formes sévères aux formes tardives).

L' α -actine est présente dans le sarcomère de toutes les fibres musculaires. Quand elle est polymérisée (sous forme de F-actine), elle constitue une partie essentielle du cytosquelette et interagit avec d'autres protéines contractiles du sarcomère comme la myosine. Le rôle de l' α -actine dans le sarcomère requiert des interactions avec de nombreuses autres protéines. Les mutations dans le gène ACTA-1 sont responsables de pathologies récessives ou dominantes.

Les mutations dans le gène de l' α -actine sont la seconde cause de myopathie némaline, après les mutations dans le gène de la nébuline et représentent environ 20% des cas décrits (Vignette 1).



Vignette 1 ► Patient de 5 ans qui s'est présenté à la consultation de neurologie pédiatrique pour un retard neuromoteur et des troubles de prononciation. L'examen neurologique a mis en évidence une diplégie faciale légère, un ptosis bilatéral, des troubles articulaires, une faiblesse musculaire proximale et une hyporéflexie ostéotendineuse. En période néonatale, il avait présenté une importante hypotonie et des difficultés d'alimentation ayant nécessité pendant la première année de vie une alimentation par sonde naso-gastrique. Les divers examens réalisés en période néonatale (IRM cérébrale, recherches génétiques, bilan électrophysiologique) s'étaient avérés normaux. La biopsie musculaire a permis de poser un diagnostic de myopathie némaline. Une mutation *de novo* dans le gène ACTA-1 a été identifiée.

Les tropomyosines font partie des filaments fins des sarcomères des fibres musculaires et forment une famille de protéines liant l' α -actine, codées par 4 différents gènes (TPM1, TPM2, TPM3 et TPM4). Les tropomyosines jouent un rôle dans la contraction musculaire en libérant les sites de liaison de l'actine à la myosine.

Des mutations dans le gène TPM3 codant pour l' α -tropomyosine donnent une forme à début tardif avec faiblesse des muscles de la nuque et des membres inférieurs.

Des mutations dans le gène TPM2 codant pour la β -tropomyosine ont aussi été décrites en association avec la forme typique (12).

Les troponines font partie des filaments fins des sarcomères des fibres musculaires et jouent un rôle important dans la contractilité musculaire. Une mutation dans le gène encodant la troponine T lente ou TNNT1 a été mise en évidence dans l'« Amish nemaline myopathy », myopathie némaline transmise selon le mode récessif, retrouvée dans la communauté Amish. Au niveau du phénotype, il s'agit d'une forme congénitale sévère ou intermédiaire (13).

La cofiline 2 est encodée par un gène « CFL2 ». La cofiline 2 fait partie d'un groupe de protéines comprenant la cofiline 1 et la destrine qui régule les modifications dynamiques de l'actine (5). Deux cas ont été décrits associés à un tableau typique de myopathie à bâtonnets.

Une mutation dans le gène Kelch repeat and BTP (POZ) domain containing13 (KBTBD13) est responsable d'une forme à début dans l'enfance ou l'adolescence, de transmission dominante et se manifestant par une faiblesse surtout proximale et des muscles de la nuque associée typiquement à une lenteur des mouvements (5).

Une mutation dans le gène Kelch-like member family 40 (KLHL 40) est responsable d'une forme congénitale sévère de transmission récessive (5).

La mutation dans le gène Kelch-like member family 41 (KLHL 41) est associée à une forme typique à transmission récessive (5).

Des mutations récessives dans le gène encodant la leiomodine-3 (LMOD3) ont été identifiées chez 21 patients appartenant à 14 familles; elles sont responsables d'une forme très sévère de myopathie némaline, souvent fatale dans la période néonatale (10) (Vignette 2).

Deux variants de la myopathie à bâtonnets ont été décrits :



Vignette 2 ► Petit garçon né de parents consanguins au 1^{er} degré à 31 semaines par césarienne pour position en siège. La mère avait signalé une pauvreté des mouvements du fœtus in utéro. A la naissance, il présentait une hypotonie axiale majeure, une diplégie faciale, une ophtalmoplégie ainsi que des rétractions musculaires au niveau des hanches, genoux, coudes, chevilles et poignets. Gavage par sonde naso-gastrique et ventilation assistée n'ont pas empêché que l'enfant décède à 44 semaines. La biopsie musculaire a montré la présence de bâtonnets dans de nombreuses fibres musculaires (Figure 1). Une mutation homozygote a été identifiée dans le gène LMOD3 (10).

- « cap myopathy » : cette myopathie est caractérisée au niveau histologique par la présence d'une « coiffe » à la périphérie des fibres musculaires consistant en un réarrangement anormal des filaments fins avec élargissement des disques Z. Les patients décrits présentent un tableau clinique d'une forme typique de myopathie némaline. Des mutations dans les gènes de la α et β tropomyosine et de l' α -actine sont décrites (5).
- une myopathie associant bâtonnets et « cores », secondaire à une mutation dans le gène du récepteur à la ryanodine (RYR1) ou les gènes NEB ou KBTBD13, qui se manifeste cliniquement par l'apparition tardive d'une faiblesse proximale (5).

B. Les myopathies à « central core » (CCD)

Cliniquement, une forme typique (66 à 90% des cas) et une forme rare et sévère sont décrites.

Dans la forme typique, le patient a présenté une hypotonie en période néonatale puis, dans l'enfance, un retard de développement neuromoteur. À l'âge adulte, il présente une faiblesse musculaire de la ceinture pelvienne, des complications orthopédiques sous forme d'une scoliose et des rétractions musculaires. L'atteinte des nerfs crâniens et l'insuffisance respiratoire ne sont pas constantes.

La forme sévère se manifeste très précocement par une akinésie foetale et une hypotonie néonatale sévère (15).

Au niveau génétique dans 45 à 90% des cas, une mutation est mise en évidence dans le gène RYR1, codant pour le récepteur à la ryanodine, correspondant à un canal calcium situé au niveau des citernes du réticulum sarcoplasmique et impliqué dans le couplage excitation – contraction musculaire (16). Les mutations sont le plus souvent autosomales dominantes (avec expression variable), rarement récessives notamment pour les formes sévères.

Des mutations dans ce même gène RYR1 sont associées au syndrome d'hyperthermie maligne. Ce syndrome d'hyperthermie maligne peut survenir pendant une anesthésie lors d'utilisation d'anesthésiques halogénés ou de relaxants musculaires comme la succinylcholine. Il est secondaire à une libération importante de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique ce qui entraîne des contractures musculaires, une hyperthermie sévère, une hyperlactacidémie, une hyperkaliémie et une arythmie ventriculaire souvent fatales si un traitement rapide n'est pas instauré (dantrolène) (16) (Vignette 3).

C. Myopathies à « multi-minicores » (MmD)

Au niveau clinique, on observe trois formes. La forme classique, la plus fréquente (50% des cas), se caractérise par une hypotonie néonatale, un retard de développement neuromoteur, une faiblesse généralisée avec amyotrophie prédominant en axial avec épargne des muscles quadriceps, une raideur du rachis, une scoliose et une atteinte respiratoire précoce et sévère. Dans cette forme, les analyses génétiques montrent le plus souvent des mutations récessives dans le gène SEPN1, codant pour la sélénoprotéine N, impliquée dans le développement précoce des myoblastes. Cette protéine serait nécessaire pour l'activité normale du récepteur à la ryanodine (17).

Une forme plus modérée se caractérise par un retard neuromoteur dans l'enfance, une faiblesse distale et



Vignette 3 ► Patiente qui a présenté, dans le décours d'une opération pour scoliose, un arrêt respiratoire à l'âge de 16 ans. Un diagnostic de syndrome respiratoire restrictif sévère a été posé et la patiente a, par la suite, bénéficié d'une ventilation non-invasive nocturne. La biopsie musculaire a mis en évidence une myopathie à « central core » (Figure 2). A l'âge de 30 ans (photo), la musculature est grêle, les paires crâniennes sont normales, elle présente une faiblesse musculaire des ceintures et des muscles fléchisseurs et extenseurs de la nuque. La marche est possible. Les réflexes ostéotendineux sont faibles. Il persiste une scoliose et un syndrome respiratoire restrictif sévère appareillé.

une hyperlaxité ligamentaire. Des mutations dans le gène RYR1 peuvent être mises en évidence.

Enfin, une forme ophtalmologique qui associe la forme classique et atteinte oculomotrice secondaire également à des mutations dans le gène RYR1.

D. Myopathies centro-nucléaires

Les myopathies centro-nucléaires débutent dans l'enfance ou parfois plus tard à l'âge adulte et se manifestent par une faiblesse généralisée ou prédominant en proximal et associée le plus souvent à une ophtalmoplégie ou à un ptosis (5). On retrouve des anomalies génétiques dans le gène DNM2 codant pour une protéine la dynamine 2, de transmission autosomale dominante ou d'apparition de novo, dans le gène BIN1 codant pour l'amphiphysine, de transmission autosomale récessive et également dans le gène RYR1 de transmission autosomale récessive

La myopathie centro-nucléaire appelée myopathie myotubulaire, liée au chromosome X, se manifeste par un tableau clinique très sévère avec hypotonie néonatale majeure, diplégie faciale, atteinte de l'oculomotricité, insuffisance respiratoire nécessitant intubation et troubles de déglutition impliquant une alimentation par sonde nasogastrique. Un diagnostic différentiel avec la forme congénitale de la dystrophie myotonique de Steinert doit être fait. Les enfants décèdent le plus souvent en période néonatale. Au niveau génétique, des mutations dans le gène MTM1 codant pour la myotubularine (phosphatase) et situé sur le chromosome X sont décrites (5). De rares mutations au niveau du gène DNM2, ont également été observées dans cette forme néonatale sévère (Vignette 4).

E. Myopathie congénitale et disproportion de type de fibres

La faiblesse musculaire est déjà présente en période néonatale ou apparaît dans la petite enfance et s'accompagne d'un retard de développement neuromoteur.

La faiblesse musculaire est généralisée et sévère et s'accompagne d'une insuffisance respiratoire modérée à sévère. On observe le plus souvent une atteinte faciale, bulbaire et des signes d'ophtalmoplégie. Rapidement, des rétractions musculaires et une scoliose apparaissent. Les gènes impliqués dans cette myopathie sont ACTA-1, SEPN1, TPM3, RYR1. (18)

F. Myopathie congénitale et accumulation de myosine : myosinopathie ou myopathie à corps hyalins

Dans cette myopathie, la faiblesse musculaire apparaît entre 5 et 40 ans. Elle est généralisée mais plus marquée au niveau scapulo-huméral. L'existence d'une cardiomyopathie est possible. Des agrégats



Vignette 4 ► Petit garçon de 5 jours admis aux soins intensifs pour hypotonie majeure, amyotrophie, faiblesse généralisée, ptosis bilatéral, diplégie faciale, hyporéflexie généralisée et insuffisance respiratoire. La biopsie musculaire a montré des noyaux centralisés au niveau des fibres musculaires ce qui a orienté le diagnostic vers une myopathie myotubulaire (Figure 4). L'analyse génétique a mis en évidence une mutation dans le gène MTM1 codant pour la myotubularine. Cette mutation a été retrouvée chez la mère (conductrice). L'enfant décéda à 45 jours de vie.

de myosine dans les fibres de type 1 sont observés lors de la biopsie musculaire.

Au niveau génétique, des mutations dans le gène MYH7 qui code pour une chaîne lourde de la myosine, de transmission autosomale dominante, sont rapportées (5).

CONCLUSIONS

Les myopathies congénitales sont des pathologies rares. Le diagnostic implique encore actuellement la réalisation d'une biopsie musculaire.

Elles sont définies par des anomalies morphologiques ou structurelles spécifiques (bâtonnets, centralisation des noyaux, « cores ») mises en évidence dans le muscle squelettique par microscopie optique et/ou électronique.

On observe une grande variabilité de la présentation clinique de cette pathologie, de même qu'une grande diversité des anomalies génétiques qui peuvent être à l'origine de ces myopathies.

Le diagnostic de myopathie congénitale doit être évoqué devant une hypotonie néonatale ou devant l'apparition d'une faiblesse musculaire généralisée ou plus limitée (en proximal, distal, facial ou axial)

notamment si tous les examens complémentaires restent négatifs.

Les gènes impliqués dans les myopathies congénitales codent pour des protéines qui font partie des filaments fins des sarcomères, pour des protéines du sarcoplasme ou du réticulum sarcoplasmique.

La réalisation de grandes études cliniques d'une part et d'études fondamentales étudiant la structure et le fonctionnement du grand nombre d'isoformes normales et des formes mutantes des protéines du sarcomère, du sarcoplasme ou du réticulum sarcoplasmique d'autre part, permettraient de préciser les corrélations entre génotype et phénotype et de proposer également des thérapies spécifiques pour ces pathologies. L'étude plus systématique du génome permet actuellement de découvrir de nouvelles mutations génétiques à l'origine de ces myopathies congénitales.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Les myopathies congénitales font partie du diagnostic différentiel de l'hypotonie néonatale
- Le diagnostic de myopathie congénitale nécessite une biopsie musculaire
- Les imageries musculaires peuvent orienter les recherches génétiques
- Certaines myopathies congénitales prédisposent au syndrome d'hyperthermie maligne

Table 1. Classification des myopathies congénitales d'après K.N. North *et al.* (5)

Myopathies	Némalines
Génétique	Clinique et IRM musculaire
Nébuline (NEB) AR	Cause génétique la plus fréquente, 50% des cas Formes sévères néonatales à formes à début adulte Initialement surtout faiblesse faciale, muscles du cou et distale membres inférieurs IRM musculaire : formes légères : au début, épargne relative des muscles de la cuisse et atteinte précoce des muscles de la jambe surtout muscle tibial antérieur. formes sévères : atteinte diffuse muscles membres inférieurs, épargne des muscles jumeaux
Actine (ACTA-1) AD, AR	Formes sévères néonatales à formes à début adulte 15 à 25% des cas et 50% des formes néonatales sévères Si dominant souvent de novo Atteinte fréquente des muscles fléchisseurs nuque Rares cas d'atteinte cardiaque IRM musculaire : résultats hétérogènes
α -Tropomyosine (TPM3) AD, AR	Faiblesse distale membres inférieurs et faiblesse muscles de la nuque, pied creux
β -Tropomyosine (TPM2) AD	Forme typique Certaines mutations : arthrogrypose distale avec ou sans myopathie congénitale Cardiopathie et asymétrie de la faiblesse musculaire peuvent se voir
Troponine-T (TNNT1) AR	Surtout décrite chez les Amish. Formes néonatales sévères : hypotonie néonatale, contractures, décès précoce dans l'enfance
Cofiline (CLF2) AR	2 familles décrites
Kelch repeat and BTP (POZ) domain containing 13 (KBTBD13) AD	Début dans l'enfance, lenteur de mouvements et de déplacement Absence d'atteinte faciale ou cardiaque
Kelch-like family 40 (KLHL 40) AR	Atteinte congénitale sévère. akinésie foetale, rétractions, troubles respiratoires et d'alimentation Décès in utéro ou en période néonatale
Kelch-like family 41 (KLHL 41) AR	Forme typique
Leiomodine-3 (LMOD3)	Forme congénitale sévère

Cap disease	Variant myopathie némaline
Génétique	Clinique et IRM musculaire
β-Tropomyosine (TPM2) AD	Voir myopathie némaline
α-Tropomyosine (TPM3) AD, AR	Voir myopathie némaline
Actine (ACTA-1) AD, AR	1 cas rapporté

Myopathie bâtonnets et « cores »	
Génétique	Clinique et IRM musculaire
Nébuline (NEB) AR	Forme néonatale sévère avec atteinte respiratoire, atteinte faciale modérée, scoliose et déformations articulaires
Récepteur à la Ryanodine (RYR1) AD, AR	Voir myopathie à « central core »
Kelch repeat and BTP (POZ) domain containing13 (KBTBD13) AR	Voir myopathie némaline

Myopathie à « central core » (CCD) Myopathie à « multi-minicore » (MmD)	
Génétique	Clinique et IRM musculaire
Récepteur Ryanodine [RYR1] AD, AR	Responsable de la plupart des CCD et rares MmD – AD associé à pathologies légères à modérées : ptosis, rétractions musculaires et déformations ostéo-articulaires importantes – AR associé à pathologies sévères et néonatales : hypotonie, dysplasie de hanches, ptosis, ophtalmoplégie et hyperlaxité distale. Parfois atteinte respiratoire et bulbaire Risque élevé d'hyperthermie maligne IRM musculaire : CCD – Cuisse : atteintes des muscles vastes, grand adducteur, couturier et muscles fessiers – Jambe : atteinte soléaire et jumeaux – Aussi atteinte muscles biceps, sous-scapulaire, paravertébraux lombaires, masticateurs, et extenseurs de la nuque
Sélénoprotéine N [SEPN1] AR	Associé à MmD Faiblesse axiale avec tête tombante, amyotrophie, scoliose, atteinte respiratoire dans l'enfance. Musculature des membres assez épargnée, patients ambulants jusqu'à l'âge adulte IRM musculaire : – Atteinte principalement muscle couturier – Sinon similaire à RYR1
Actine [ACTA-1] AD	Rares causes
Titine [TTN] AR	Myopathie progressive et cardiomyopathie sévère Core et noyaux internalisés

Myopathies centro-nucléaires	
Génétique	Clinique et IRM musculaire
Myotubularine [MTM] lié à X	Forme sévère congénitale chez garçon. Souvent aucun mouvement volontaire, ptosis, diplégie faciale, limitations mouvements oculaires, pectus carinatum, micrognathie, rétractions musculaires. Souvent macrocéphalie et grande taille à la naissance, face allongée
Dynamine 2 (DNM2) AD	Faiblesse sévère (congénitale) à plus modérée (début âge adulte). Faiblesse muscles fléchisseurs nuque, ophtalmoplégie externe, ptosis IRM musculaire : – Atteinte surtout muscles distaux membres inférieurs – Atteinte muscle ptérygoïdien, paraspinaux lombaires et petit fessier
Amphiphysine 2 (BIN1) AR	Rares patients
Récepteur à la Ryanodine [RYR1] AR	Idem CCD secondaire à RYR1

Myopathies avec accumulation de myosine	ou à corps hyalins
Génétique	Clinique et IRM musculaire
Slow/ β cardiac myosin heavy chain (MYH7) AD	Faiblesse scapulaire et des muscles péroniers ou faiblesse des ceintures, hypertrophie mollets, scoliose et insuffisance respiratoire. Pour certaines mutations : atteinte cardiaque associée

Disproportion congénitale de type de fibres	
Génétique	Clinique et IRM musculaire
α tropomyosine (TPM3) AD	Voir myopathie némaline secondaire à TPM3 Étiologie la plus fréquente Tous les patients sont ambulants à l'âge adulte
Récepteur à la Ryanodine (RYR1) AR	Voir MmD secondaire à RYR1
α -Actine (ACTA-1) AD	Faiblesse sévère, rare
β Tropomyosine (TPM2) AD	Rare, voir myopathie némaline secondaire à TPM2
Sélnoprotéine (SEPN1) AR	Voir MmD secondaire à SEPN1
Xp22.13 à Xq22.1	Garçon, faiblesse congénitale sévère, ptosis, diplégie faciale et détresse respiratoire

RÉFÉRENCES

1. Laing NG. Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 2007 ; 20 : 583-9.
2. <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>.
3. Jeannot P-Y. Lausanne. Hypotonie du nourrisson. *Paediatrica* 2006;17:19-21.
4. Iannaccone S, Castro D. Congenital muscular dystrophies and congenital myopathies. *Continuum* 2013; 6, 1509-34.
5. North K, Wang C, Clarke N, Jungbluth H, Vainzof M, Dowling J, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscul Disord* 2014;24:97-116.
6. Quijano-Roy S, Avila-Smirnow D, Cartier Y. Whole body muscle MRI protocol: pattern recognition in early onset. *NM disorder* 2012; 22, S68-84.
7. Ryan MM, Ilkovski B, Strickland CD, Schnell C, Sanoudou D, Midgett C, et al. Clinical course correlates poorly with muscle pathology in nemaline myopathy. *Neurology* 2003 ; 60 : 665-73.
8. Tajshargi H, Thornell L, Lindberg C, Lindvall B, Henriksson K, Oldfors A. Myosin storage myopathy associated with a heterozygous missense mutation in MYH7. *Ann Neurol* 2003; 54 :494-500.
9. North K. What's new in congenital myopathies ? *Neuromuscul Disord* 2008 ; 18 : 433-42.
10. Kreissl M, Sandaradura SA, Dowling JJ, Kostyukova AS, Moroz N, Quinlan K, et al. Mutations in IMOD3 cause nemaline myopathy and show leiomodien 3 is an essential regulator of actin thin filaments in skeletal muscle. *Nat Genet* (in press).
11. Lehtokari VL, Pelin K, Sandbacka M, Ranta S, Donner K, Muntoni F, et al. Identification of 45 novel mutations in the nebulin gene associated with autosomal recessive nemaline myopathy. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 946-56.
12. Donner K, Ollikainen M, Ridanpää M, Christen HJ, Goebel HH, de Visser M, et al. Mutations in the beta-tropomyosin (TPM2) gene - a rare cause of nemaline myopathy. *Neuromuscul Disord* 2002 ; 12 : 151-8.
13. Johnston JJ, Kelley RI, Crawford TO, Morfon DH, Agarwala R, Koch T, et al. A novel nemaline myopathy in the Amish caused by a mutation in troponin T1. *Am J Hum Genet* 2000 ; 67 : 814-21.
14. Brislin RP, Theroux MC. Core myopathies and malignant hyperthermia susceptibility: a review. *Paediatr Anaesth* 2013; 23(9):834-41.
15. Wu S, Ibarra MC, Malicdan MC, et al. Central core disease is due to RYR1 mutations in more than 90% of patients. *Brain* 2006;129:1470-80.
16. Robinson R, Carpenter D, Shaw MA, Halsall J, Hopkins P. Mutations in RYR1 in malignant hyperthermia and central core disease. *Hum Mutat* 2006;27:977-89.
17. Juryneć M, Xia R, Mackrill J, Gunther D, Crawford T, Flanigan K, et al. Selenoprotein N is required for ryanodine receptor calcium release channel activity in human and zebrafish muscle. *PNAS* 2008 ; 105 :12485-90.
18. Lawlor M, DeChene E, Roumm E, Geggel A, Moghadazadeh B, Beggs A. Mutations of tropomyosin 3 (TPM3) are common and associated with type 1 myofiber hypotrophy in congenital fiber type disproportion. *Hum Mutat* 2010; 31, 176-83.

SUMMARY

Congenital myopathies are muscle disorders, which often present at birth with muscle weakness and hypotonia of variable severity. The disease course is slowly progressive, and its prognosis depends on the severity of muscle weakness. These myopathies are characterized by specific morphological abnormalities within the muscle fibers (rods, cores, multi-minicores, and central nuclei), detected using light and electron microscopy. The clinical, laboratory, and pathological hallmarks of six categories of congenital myopathy are described in this article.

KEY WORDS

Hypotonia, congenital myopathies.

AFFILIATIONS

¹ Service de Neurologie pédiatrique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

² Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles

³ Centre de Référence Neuromusculaire des Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles

Correspondance :

Dr. FLORENCE CHRISTIAENS

Cliniques universitaires Saint Luc
Service de Neurologie pédiatrique
Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles
Centre de référence neuromusculaire des
Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles
E-mail : florence.christiaens@uclouvain.be

LES TREMBLEMENTS

A. Jeanjean

Le tremblement est un motif fréquent de consultation en médecine générale. Le tremblement n'est pas toujours pathologique ; en effet, il existe un tremblement physiologique, exacerbé dans certaines conditions.

Les tremblements secondaires à la prise de certains médicaments sont fréquents.

Le tremblement primaire le plus fréquent est le tremblement essentiel, souvent familial. Le tremblement associé à la maladie de Parkinson est nettement moins fréquent. On distingue ces deux types de tremblements sur base clinique : fréquence, circonstances d'apparition et distribution anatomique. Le diagnostic différentiel est important car le traitement est spécifique de l'un ou l'autre type de tremblement.

EST-CE UN TREMBLEMENT ?

Par définition, le tremblement est une activation rythmique, alternante et involontaire de muscles agonistes et antagonistes. Il existe différents types de tremblement. On distingue, sur le plan clinique, d'abord le tremblement de repos, ensuite le tremblement postural ou d'attitude et enfin le tremblement cinétique ou intentionnel ou d'action. Ces différents types de tremblement sont parfois associés entre eux et sont parfois associés à d'autres types de mouvements involontaires.

Les tremblements doivent être distingués des myoclonies qui sont des mouvements brefs et parfois alternants mais non rythmiques, de la dystonie ou des dyskinésies dans lesquelles il existe toujours des co-contractions. Les tremblements doivent également être distingués des clonies épileptiques ou encore de frissons.

Le tremblement n'est pas toujours pathologique. Il existe un tremblement physiologique. La classification des tremblements que nous utilisons est celle de la « Movement Disorder Society ».

QUELLE EST LA NATURE DU TREMBLEMENT ?

À côté du tremblement physiologique, les deux tremblements les plus fréquents sont le tremblement essentiel (classique et orthostatique) et le tremblement de la maladie de Parkinson. Il existe également des formes plus rares de tremblement : dystonique, cérébelleux, rubral, psychogène. En outre, certains tremblements sont secondaires, soit à des lésions cérébrales, mais surtout à la prise de certains médicaments.

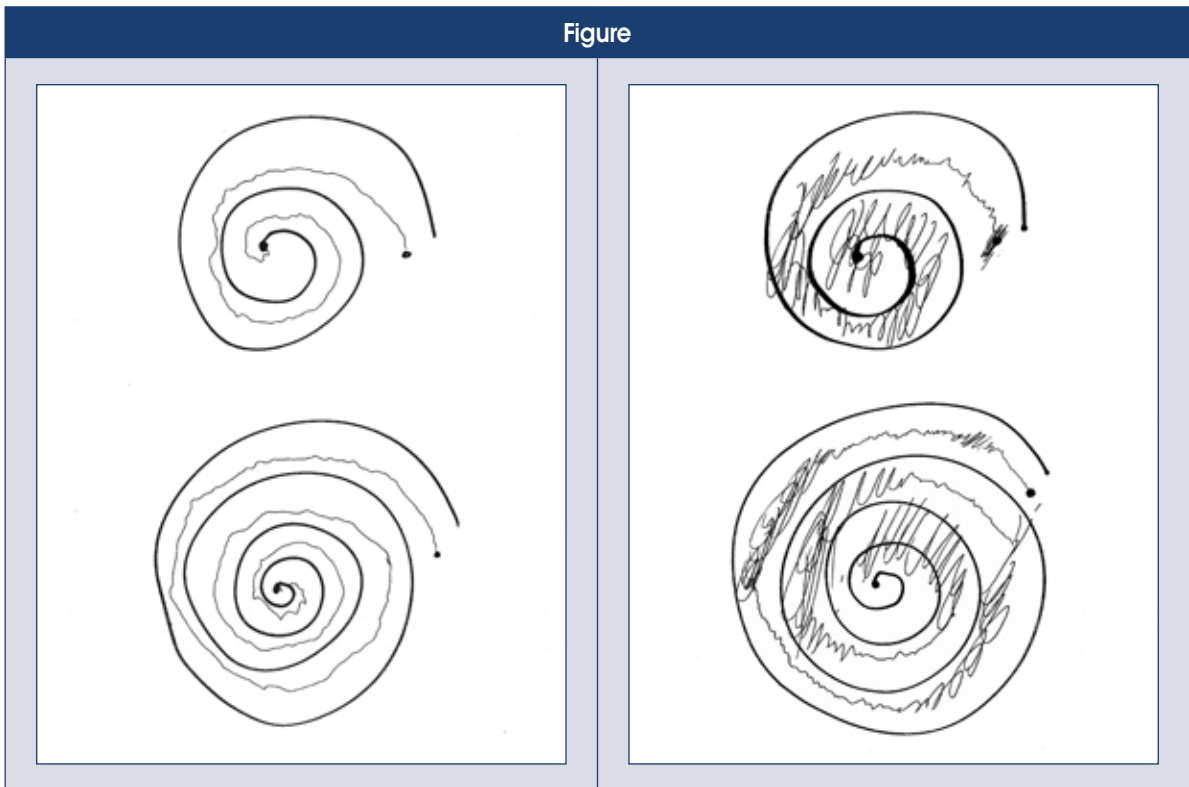
Le diagnostic différentiel du tremblement se fait largement sur base clinique. Il est important, à l'anamnèse ainsi qu'à l'examen clinique, de déterminer les différents éléments suivants : les circonstances d'apparition (le tremblement apparaît-il au repos, au maintien d'attitude ou à l'action), sa fréquence est-elle ultralente, lente ou rapide ? En ce qui concerne sa localisation, s'agit-il d'un tremblement unilatéral, bilatéral, symétrique ou asymétrique ? Entreprit-il le menton, la langue et la tête ?

À l'examen orienté, de façon à pouvoir préciser ces différents aspects, on réalise d'abord une observation du patient au repos, on observera la manœuvre du bretteur, la manœuvre de Barré, le test du verre d'eau, un test d'écriture, le dessin de la spirale (Figure).

Le tremblement physiologique est un tremblement d'attitude et intentionnel qui apparaît surtout à la manœuvre de Barré ou à la manœuvre doigt-nez. Il s'agit d'un tremblement à haute fréquence (10 Hz) qui entretient les membres supérieurs exclusivement, qui est bilatéral et symétrique. Ce tremblement est intermittent et il est surtout présent en cas de fatigue, de stress, d'abus de café entre autres.

Le tremblement de la maladie de Parkinson est un tremblement de repos à basse fréquence (3 à 5 Hz). Il est le plus souvent unilatéral ou asymétrique. Il peut toucher les 4 membres, mais également la langue et le menton, et en principe pas la tête ; il peut être associé à de l'akinésie et de la rigidité. Dans la mesure

Figure



où il s'agit d'un tremblement de repos qui s'atténue à l'action, il est souvent peu invalidant dans les activités de la vie quotidienne.

Cette description correspond au tremblement classique de la maladie de Parkinson. Il faut toutefois noter qu'au-delà du classique tremblement de repos ou de l'association d'un tremblement de repos et postural de même fréquence, on a décrit dans la maladie de Parkinson des tremblements de repos et postural de fréquences différentes, du tremblement postural pur. Dans certains cas, un tremblement de repos comme seul et unique symptôme de la maladie de Parkinson a également été rapporté.

Le tremblement essentiel est un tremblement postural et d'action à haute fréquence (5-9 Hz) qui concerne les membres supérieurs dans 95 % des cas, les membres inférieurs dans 20 % des cas, la tête dans 34 % des cas, la voix dans 12 % des cas et le tronc dans 5 % des cas. Il peut être associé au tremblement orthostatique, à savoir un tremblement qui survient uniquement dans les membres inférieurs, en position debout et qui a une fréquence tout à fait spécifique de 18 Hz. Le tremblement essentiel est en principe une affection bénigne mais la gêne sociale et fonctionnelle induite peut être majeure. Il concerne de 0,5 à 5 % de la population avec une incidence qui augmente progressivement avec l'âge ; 5 % des tremblements essentiels débutent

chez les enfants. Les critères de diagnostic principaux du tremblement essentiel sont un tremblement d'action bilatéral, même s'il est parfois asymétrique, des mains et des avant-bras, sans tremblement de repos, sans aucun autre signe neurologique. Le tremblement isolé de la tête est rapporté dans 1 à 10 % des cas. Il existe une histoire familiale dans la moitié des cas et une sensibilité à l'alcool dans $\frac{3}{4}$ des cas.

Il faut également rappeler que l'existence d'un tremblement essentiel chez le sujet lui-même ou chez un proche au premier degré est associée à une augmentation de risque statistique de développer également la maladie de Parkinson. Il n'est donc pas exceptionnel de suivre régulièrement un patient pour tremblement essentiel et de voir apparaître, après un certain nombre d'années, une modification du tremblement, évoluant alors vers un tremblement de repos ou vers une majoration unilatérale du tremblement ainsi que l'association à d'autres signes parkinsoniens (hypertonie et akinésie).

Le tremblement orthostatique est probablement proche du tremblement essentiel. Il est plus rare, est insensible à l'alcool, n'est pas familial. Il touche plus fréquemment les femmes que les hommes, en particulier au-delà de 40 ans. Il s'agit d'un tremblement qui survient dans les membres inférieurs à la station debout ; il peut être suffisamment sévère que pour résulter en une impossibilité pour les patients de rester debout immobiles et dès lors, un diagnostic psychia-

trique d'agoraphobie est souvent évoqué. L'anamnèse précise permet d'en faire le diagnostic.

Le tremblement cérébelleux est un tremblement très lent, à moins de 5 Hz, intentionnel, uni- ou bilatéral ; il touche les membres, la tête et le tronc et est associé aux autres signes du syndrome cérébelleux (hypotonie, dysmétrie et troubles de l'équilibre).

Le tremblement rubral est habituellement secondaire (lésionnel) à une lésion de la région du noyau rouge ; il apparaît après un certain délai de quelques semaines ou quelques mois après la récupération motrice. Il s'agit d'un tremblement de très basse fréquence (2 à 3 Hz), de repos, d'attitude et d'action, également appelé tremblement de Holmes ou mid-brain tremor. C'est un tremblement que l'on observe en association avec des lésions du tronc cérébral par exemple après traumatisme crânien grave ou encore dans la sclérose en plaques.

Le tremblement dystonique est controversé. Il s'agit d'un tremblement surtout postural qui pourrait être simplement associé à la dystonie tels qu'en témoignent certains pseudo-tremblements observés dans le torticolis spasmodique ou du tremblement associé à la dystonie dans certaines lésions du tronc cérébral.

Un tremblement tâche-spécifique a été décrit tel le tremblement isolé de l'écriture mais il existe également d'autres tremblements spécifiques d'un schéma moteur particulier. Il pourrait s'agir d'une expression clinique particulière de dystonie mais éventuellement d'une forme focale de tremblement essentiel.

Le tremblement psychogène n'est certainement pas exceptionnel. En effet, le domaine des mouvements anormaux est un champ d'expression important de la pathologie psychosomatique. Sur le plan clinique, il se caractérise par un début brutal, une progression rapide, des schémas de tremblement tout à fait atypiques avec une grande variabilité, une distractibilité. Il est également associé à d'autres signes cliniques et répond aux critères psychiatriques de diagnostic des troubles somatoformes.

BILAN COMPLÉMENTAIRE PARACLINIQUE EN CAS DE TREMBLEMENT

Le diagnostic différentiel du tremblement est essentiellement clinique. A l'anamnèse, il faut faire préciser le caractère récent (éventuellement secondaire) ou ancien du tremblement, les circonstances d'apparition, la fréquence du tremblement, la distribution anatomique. Une anamnèse médicamenteuse (y compris les patchs, puffs et formes galéniques alternatives) extrêmement soignée est impérative.

À l'examen clinique, on veillera à préciser la fréquence lente ou rapide du tremblement, les conditions d'apparition (repos, attitude, action) et on réalisera un examen neurologique complet systématique à la recherche d'autres signes neurologiques (troubles de la marche, ataxie, akinésie, dystonie).

Parmi les examens complémentaires, la recherche d'une hyperthyroïdie est parfois utile si l'anamnèse et/ou l'examen clinique le suggèrent. Lorsqu'il est difficile, sur le plan clinique, de savoir s'il s'agit d'un tremblement ou d'un autre type de mouvements involontaires, une EMG avec électrodes de surface permet parfois d'apporter des précisions cliniques et en particulier, de définir d'une part la fréquence du tremblement et d'autre part, de confirmer qu'il s'agit bien de contractions strictement alternantes des agonistes et des antagonistes.

Le DAT-scan peut être utile mais il faut insister sur le fait qu'il est remboursé une seule fois au cours de la vie d'un patient.

Enfin, dans des cas de tremblement tout à fait atypique, une imagerie complémentaire se justifie. De même, les autres anomalies éventuelles de l'examen clinique peuvent justifier à elles seules un bilan complémentaire.

QUELLE ORIENTATION THÉRAPEUTIQUE ?

Qu'il s'agisse de tremblement de la maladie de Parkinson ou de tremblement d'attitude, le traitement est strictement symptomatique et nécessite donc d'évaluer la gêne fonctionnelle. L'abstention thérapeutique sera préconisée en cas d'absence de gêne fonctionnelle ou sociale. Il est évident que les facteurs favorisants doivent être évités et que les traitements médicamenteux associés au tremblement doivent voir leur indication rediscutée à la lumière de la gêne fonctionnelle occasionnée par le tremblement.

En ce qui concerne le traitement du tremblement essentiel, deux médicaments sont enregistrés en Belgique : le Propranolol et la Mysoline. Le Propranolol est le seul traitement approuvé par la FDA pour le tremblement essentiel ; il fait l'objet d'une recommandation de niveau A pour le tremblement des membres et B pour le tremblement de la tête. Une douzaine d'études ont documenté son efficacité. Il permet de réduire le tremblement de 50 % à une dose moyenne de 185 mg par jour (entre 60 et 320 mg). Des effets secondaires sont retrouvés dans 12 à 66 % des cas : essentiellement bradycardie et hypotension, rarement impuissance. Il n'y a pas de données cliniques concernant les autres bêta-bloquants.

La primidone (Mysoline) est également recommandée en A ; quatre études de classe I démontrent son

efficacité. Elle permet également de réduire l'amplitude du tremblement de 50 % à une dose comprise entre 50 et 1000 mg par jour. La primidone a des effets secondaires importants, en particulier de la somnolence qui nécessite une augmentation très lente et très progressive de la posologie. Il est parfois intéressant de faire préparer des gélules à 25 mg en préparation magistrale pour initier le traitement de façon progressive.

La Gabapentine n'est pas enregistrée dans l'indication de tremblement essentiel ; néanmoins, selon la Cochrane Library, elle est recommandée en B. Une étude de classe I a mis en évidence son efficacité au-delà de plusieurs études de cas et petites séries. La Gabapentine permet de réduire l'amplitude du tremblement de 77% à une dose qui est comprise entre 1200 et 1800 mg par jour. Dans une étude, elle s'est révélée équivalente au Propranolol.

La Gabapentine est également le traitement de choix du tremblement orthostatique.

Pour d'autres médicaments, en particulier le lévétiracétam, le zonizamide, le topiramate, la tiagabine, on a mis en évidence un bénéfice thérapeutique sur le tremblement essentiel. Ceci demande néanmoins confirmation. Dans certains cas, la chirurgie de stimulation cérébrale profonde se révèle extrêmement efficace avec un risque marginal.

En ce qui concerne le tremblement de la maladie de Parkinson, il n'y a pas d'étude spécifique au tremblement. La lévodopa et les agonistes dopaminergiques sont certainement efficaces. Les anti-cholinergiques sont également efficaces. On a suggéré qu'ils étaient plus efficaces que la lévodopa sur le tremblement ; ceci n'a pas été retrouvé dans une analyse réalisée pour la Cochrane Library. De la même façon, parmi les agonistes dopaminergiques, on a suggéré que le pramipexole était plus efficace sur le tremblement que les autres agonistes. Ceci est probablement vrai dans des cas particuliers, mais

n'a pas été démontré sur une grande population de patients.

En ce qui concerne le traitement du tremblement rubral, la lévodopa est exceptionnellement efficace si la lésion affecte la substance noire. Sur le plan chirurgical, ces patients peuvent être aidés par une neurostimulation dans le noyau VIM du thalamus ; cela représente néanmoins chez ces patients cérébrésés, un risque assez important.

EN CONCLUSION

Devant un tremblement en consultation, une anamnèse extrêmement soignée s'impose. Il faut d'une part chercher à préciser les causes éventuelles d'un tremblement secondaire. L'anamnèse s'attachera d'autre part à faire préciser les caractéristiques cliniques du tremblement pour en déterminer l'étiologie.

L'examen clinique consiste en une observation du tremblement au repos, la réalisation de différentes manœuvres dont la manœuvre de Barré, la manœuvre du bretteur, l'écriture, le dessin de la spirale, de façon à préciser la fréquence, la localisation et les conditions d'apparition du tremblement. Des signes extrapyramidaux seront recherchés soigneusement, quelque soit le type de tremblement observé. Un examen neurologique général sera également réalisé.

S'il s'agit d'un tremblement d'attitude essentiel classique ou d'un tremblement parkinsonien classique, le traitement peut être initié en fonction de la gêne fonctionnelle ou sociale. Si il ne s'agit pas d'un tremblement secondaire et que le tremblement est atypique et ne correspond ni au tremblement essentiel ni au tremblement de la maladie de Parkinson, il est probablement utile d'adresser le patient au neurologue.

RÉFÉRENCES

1. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors : Review. *Lancet Neurol* 2005; 4 : 866-876.
2. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13 (suppl) 2-23.
3. Louis ED. Clinical practice : essential tremor. *N Eng J Med* 2001; 345 : 887-891.
4. Louis ED. Essential tremor. *Lancet Neurol* 2005; 4 : 100-110.
5. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor : review article. *Brain* 2007; 130 : 1456-1464.
6. Zesiewicz TA et al. Practice parameter : Therapies for essential tremor. Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005 ; 64 : 2008-2020.

SUMMARY

Tremor is a frequent reason for consultation in general practice. Tremor is not always a pathological condition. Indeed, there is a physiological tremor, exacerbated under some conditions.

Secondary tremor, induced by some medications is common. The most common primary tremor is essential tremor, often familial. Tremor associated with Parkinson's disease is much less common than essential tremor.

These two types of tremors may be distinguished on clinical characteristics: frequency of tremor (Hz), circumstances of occurrence and anatomical distribution. The etiological diagnosis is important because the treatment is specific to one or the other type of tremor.

KEY WORDS

Tremor, essential, Parkinson's disease

Correspondance :
Pr. ANNE JEANJEAN
Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Institute of Neuroscience (IoNS),
B-1200 Bruxelles, Belgique
E-mail : anne.jeanjean@uclouvain.be

LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

A. Ivanoiu

La maladie d'Alzheimer est une des affections parmi les plus dévastatrices pour l'être humain. Elle touche une proportion significative et croissante de personnes du troisième âge, au point de constituer aujourd'hui un problème majeur de santé publique. Dans cet article nous allons expliquer, tout d'abord, le concept de « diagnostic précoce » appliqué à la maladie d'Alzheimer pour explorer ensuite les nouvelles méthodes d'évaluation des modifications cérébrales associées à cette maladie que l'on a appelé « biomarqueurs ».

INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est régulièrement présentée par les médias et perçue par une partie de la population comme le fléau du XXI^{ème} siècle, potentiellement responsable d'une « épidémie » dévastatrice (1). Cette maladie est synonyme d'une perte irréversible des neurones, de la mémoire, des capacités fonctionnelles de l'individu, mais également de ce qu'il a de plus profondément humain en lui, à savoir sa personnalité. Depuis la fin des années quatre-vingt, avec l'introduction de consultations spécialisées de type « Cliniques de la Mémoire » (2) et les espoirs nés des premiers essais thérapeutiques à l'aide de médicaments cholinergiques (3), le nombre de patients qui consultent pour savoir s'ils sont atteints de la MA ne cesse de grandir. À cet égard, certains s'insurgent contre cet état de fait qu'ils jugent artificiellement créé par ceux à qui une médicalisation de la vieillesse et un culte de la « pilule miracle » pourraient profiter à des fins mercantiles (4). Qui plus est, le scepticisme en la matière n'est pas étranger à la profession médicale, comme en témoigne cette assertion publiée dans le prestigieux *British Medical Journal* en 1981 suivant laquelle le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est posé "when the patient was older and less intelligent than the doctor." (5). Certains motifs amenant les patients à consulter deviennent récurrents : l'anxiété à l'idée d'être atteint par cette maladie, la confiance dans les avancées médicales et thérapeutiques relayées dans les médias et le désir de planifier le futur en tenant compte d'une éventuelle détérioration. La question de savoir si ces demandes sont légitimes et non instrumentalisées fait partie d'un débat qui dé-

passé le cadre du présent article. Dès lors, seuls les aspects médicaux se verront aborder à travers l'analyse du concept actuel de « diagnostic précoce » et l'état des lieux sur les méthodes censées permettre de poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à ce stade.

LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Pendant pratiquement un siècle, depuis la description de la première patiente par Aloïs Alzheimer lui-même en 1907 (6) et jusqu'à très récemment, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer s'est basé sur la reconnaissance de signes indubitables de détérioration cognitive et comportementale chez des patients qui, par définition, montraient un déclin fonctionnel significatif pour les activités quotidiennes nécessitant l'assistance des proches ou des professionnels. La maladie était dès lors assimilée au concept de « démence » utilisé depuis l'antiquité pour désigner une forme de maladie mentale. Dans ces conditions, le diagnostic clinique était considéré comme incertain (« possible » ou « probable » tout au plus), la seule preuve définitive de la maladie étant celle fournie par l'analyse du cerveau *post-mortem* et la mise en évidence de deux lésions mentionnées par Aloïs Alzheimer. Celles-ci sont décrites comme les plaques séniles constituées par les dépôts de peptide amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires formées avec les enchevêtrements d'une protéine neurofibrillaire altérée par hyperphosphorylation appelée *tau* (7). La situation a commencé à évoluer à partir du début des années quatre-vingt-dix lorsque la pratique des Cliniques de la Mémoire d'une part, et les études épidémiologiques longitudinales d'autre part, ont montré qu'il était possible d'identifier des sujets à risque, développant un tableau de démence plusieurs années après, parmi ceux qui avaient au départ des performances mnésiques considérées comme faibles. Le concept de « mild cognitive impairment » (MCI) est apparu et s'est progressivement imposé parmi les spécialistes (8). À la même période, les avancées technologiques ont contribué à l'émergence de nouvelles méthodes d'évaluation des modifications cérébrales associées à la maladie d'Alzheimer, permettant la mise en évidence de ces modifications du vivant du patient. Il s'agit de ce

que l'on appellera plus tard les « biomarqueurs » (9). Cette évolution a amené les experts à s'interroger sur les critères de diagnostic de la maladie et à élaborer récemment de nouveaux critères, aussi bien pour le diagnostic clinique (10,11) que neuropathologique (12). Pour l'essentiel, ces critères permettent de mettre en évidence des signes discrets d'atteinte cognitive ainsi que des modifications biologiques chez des sujets normaux qui ne développeront un tableau clinique de démence que bien plus tard (de quinze à vingt-cinq ans plus tard). Les auteurs reconnaissent qu'à l'heure actuelle, il reste impossible de prédire avec suffisamment de précision l'évolution future des sujets asymptomatiques portant des lésions cérébrales de type Alzheimer et ne recommandant pas de dépistage systématique ni de diagnostic clinique à ce stade appelé « préclinique » (11). Par contre, ils considèrent qu'il est acceptable de poser le diagnostic de « maladie d'Alzheimer pré-démentielle » chez des patients qui consultent le médecin avec un tableau de troubles cognitifs légers (MCI), et chez qui l'on peut mettre en évidence des modifications biologiques en analysant les biomarqueurs (13). Dès lors, la maladie d'Alzheimer n'est plus considérée comme synonyme de « démence », à tout le moins à ses stades précoces. Par ailleurs, le terme même de « démence », considéré comme connoté et péjoratif à l'heure actuelle, tend à être remplacé par d'autres appellations telles que celles récemment proposées par le DSM V : « Troubles cognitifs majeurs » (TCM) au lieu de « démence » et « Troubles cognitifs légers » (TCL) pour les patients MCI (14). Il est important de remarquer le changement d'attitude par rapport à l'interprétation de l'examen neuropathologique du cerveau. Depuis sa première description, la maladie d'Alzheimer était considérée, du moins implicitement, comme un concept anatomoclinique unitaire. En effet, la maladie impliquait la présence de lésions caractéristiques correspondant à un tableau clinique suggestif et des symptômes cliniques apparaissaient lorsque le cerveau du sujet présentait ces mêmes lésions. Cette position est devenue intenable à partir du moment où l'on a démontré la présence de lésions chez des sujets asymptomatiques (supposés être dans la phase préclinique) dont le devenir reste incertain au vu des connaissances actuelles (15). Dès lors, selon un consensus récent de la part des experts neuropathologistes, il convient de bien distinguer le diagnostic clinique de la « maladie d'Alzheimer », de celui neuropathologique de « lésions de type Alzheimer » (12). Suivant cette distinction, la maladie d'Alzheimer peut être définie comme l'ensemble des signes et symptômes de troubles cognitifs et comportementaux qui sont typiques pour les patients chez qui l'on démontre des lésions neuropathologiques significatives de type Alzheimer. *A contrario*, la présence de lésions de type Alzheimer à l'examen neuropathologique ne présume en rien du statut clinique du patient. En d'autres termes, les cliniciens sont les seuls à pouvoir poser le diagnostic

de la « maladie » d'Alzheimer, les neuropathologistes quant à eux se limitent à décrire les lésions observées. Cela engendre des conséquences importantes dans la pratique, notamment le fait qu'il n'existe plus de « gold standard » pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (16). Ainsi, il convient de reconnaître que seule une probabilité de diagnostic de la maladie se fondant sur un faisceau d'indices à la fois cliniques et biologiques peut être donnée.

LES MARQUEURS DE LA PRÉSENCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AU STADE PRÉDÉMENTIEL

1. Marqueurs cognitifs

Lorsque l'on évoque les marqueurs de la MA, l'on fait habituellement référence aux marqueurs biologiques (biomarqueurs). Toutefois, l'évaluation de la cognition à l'aide de tests neuropsychologiques comporte également des « marqueurs » (cognitifs cette fois) de la présence d'un dommage cérébral. Cela concerne la conséquence clinique de la présence de lésions, et il s'agit d'une information précieuse quant à l'impact des modifications biologiques sur le fonctionnement de l'individu. Les études longitudinales telles que la cohorte Paquid en France ont clairement démontré la présence de performances faibles aux tests cognitifs chez des sujets qui, bien plus tard (plus de dix ans après), ont développé une démence (17). Dans notre expérience sur une cohorte de 236 patients non déments ayant consulté notre Clinique de la Mémoire et ayant été suivis pendant plusieurs années, la prédiction de la présence d'une démence de type Alzheimer dans un délai de dix ans à partir de leur performance aux tests cognitifs initiaux a une sensibilité de 68%, une spécificité de 81%, un pouvoir prédictif positif de 63%, et un pouvoir prédictif négatif de 84% (18). Cela tend à confirmer le fait que les performances cognitives sont prédictives de l'évolution vers la démence ou de l'absence de celle-ci. Il convient toutefois de reconnaître que la validité de la méthode n'est pas optimale à cause de la présence d'un nombre non négligeable de faux négatifs, à savoir des patients ayant des performances normales aux départ mais qui sont néanmoins devenus déments par la suite, et, surtout, de faux positifs, à savoir des patients chez qui des déficits cognitifs ont été constatés mais qui n'ont pas évolué et ce, même après dix ans. L'explication réside dans le fait que, dans le but de déceler des déficits chez des patients au stade pré-déméntiel avec des troubles très légers, la limite normal/pathologique est moins restrictive, souvent à -1,5 déviations standard (DS) par rapport à la moyenne d'un groupe contrôle apparié pour l'âge, le sexe et l'éducation (alors qu'habituellement en clinique, elle est établie à -2,0 DS). Par conséquent, des « low performers » d'une population normale (estimés dans ce cas à

environ 8% de la population générale, mais probablement plus nombreux à une consultation spécialisée) peuvent être à tort considérés comme « à risque » (19). À l'inverse, des sujets d'un niveau supérieur peuvent masquer leurs déficits plus longtemps et montrer des performances cognitives qui apparaissent encore comme normales (20).

2. Marqueurs biologiques

À la suite des avancées techniques, il est devenu possible de mesurer les paramètres biologiques au niveau cérébral qui indiquent directement ou indirectement la présence de modifications neuropathologiques associées à la MA. Selon les experts de la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA&AA)* à l'origine des nouveaux critères de diagnostic de la MA, cinq biomarqueurs sont considérés comme suffisamment valides à l'heure actuelle pour être recommandés comme aide diagnostique pour le clinicien (11). Ces biomarqueurs sont classés en deux catégories : ceux permettant de mettre en évidence des dépôts anormaux d'amyloïde dans le cerveau, et ceux témoignant d'un dommage neuronal et synaptique de type neurodégénératif (Tableau 1). L'évaluation des biomarqueurs implique alors une ponction lombaire avec analyse du liquide céphalorachidien, ou bien une imagerie cérébrale fonctionnelle par PET scanner ou SPECT, ou encore une imagerie cérébrale morphologique par IRM. Ces différentes méthodes sont développées ci-dessous.

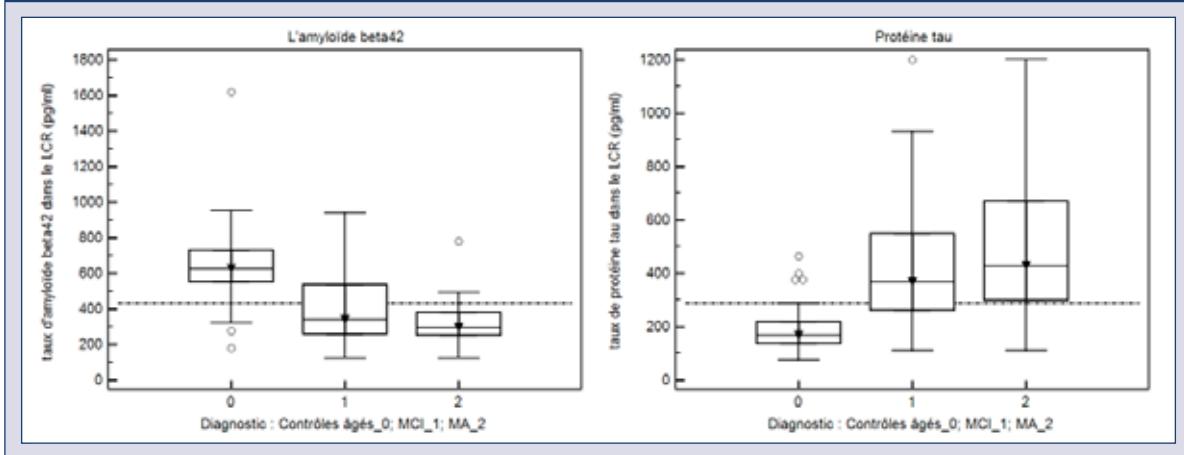
L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) : il s'agit de la méthode la plus complète car elle permet l'analyse à la fois des marqueurs de dépôt d'amyloïde (l'amyloïde β 42), et de ceux d'une neurodégénérescence (protéines tau et phosphotau). Typiquement, dans la MA, les protéines tau et phosphotau sont élevées dans le LCR (suite à une destruction

neuronale et axonale accrue), tandis que le taux d'amyloïde β 42 est anormalement bas (probablement suite au dépôt d'amyloïde dans le tissu cérébral et/ou à un clearance diminué) – voir la Figure 1 (21,22). Cette méthode s'apparente en quelque sorte à une biopsie, en ce sens que les deux modifications neuropathologiques caractéristiques de la MA (les dépôts d'amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires) sont directement accessibles. Il s'agit cependant d'une méthode invasive qui n'est pas toujours aisément acceptée par les patients, surtout dans le cadre d'un diagnostic précoce et en l'absence de traitement spécifique et ce, même si le taux de complications reste très faible (22). Depuis son introduction à la fin des années quatre-vingt-dix, les études ont clairement montré que les marqueurs sont positifs dès le stade prédéméntiel de MCI et ce, aux niveaux rencontrés chez les patients MA dans la phase de démence (23). Leur utilisation comme outil de diagnostic précoce est dès lors validée et la prédiction de l'évolution vers une démence chez des patients MCI ayant des marqueurs LCR positifs est élevée (24). La meilleure sensibilité/spécificité est atteinte lorsque l'on utilise une combinaison de deux marqueurs (21,24), l'un étant l'amyloïde β 42, et l'autre étant soit la protéine tau, soit la variante phosphorylée de celle-ci, à savoir la phosphotau (phtau). Cette dernière s'avère plus intéressante lorsqu'il s'agit de faire un diagnostic différentiel d'autres causes de destruction axonale sans phosphorylation de la protéine tau, par exemple dans le cadre de la maladie de Creutzfeld-Jacob où la phtau est normale, contrastant avec une protéine tau très élevée. Dans notre expérience sur une cohorte de 68 patients MCI suivis pendant dix ans, le ratio tau/amyloïde β 42 prédit l'évolution vers la démence de type MA avec une excellente sensibilité (89%), mais avec une spécificité nettement plus faible (67%), les valeurs prédictives positive et négative étant respectivement de 74% et

Tableau 1 : Marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer

Biomarqueurs	Modifications dans la maladie d'Alzheimer
Marqueurs de dépôts cérébraux d'amyloïde (Aβ)	
Traceurs d'amyloïde au PET scanner	Dépôts \uparrow d'A β
Dosage dans le liquide céphalorachidien	Taux \downarrow d'A β
Marqueurs de dégénérescence neuronale et de dommage cérébral	
Dosage dans le liquide céphalorachidien	Taux \uparrow des protéines tau et phosphotau
Métabolisme au PET scanner [18]FDG	Métabolisme \downarrow dans des aires spécifiques (zones d'association temporo-pariétales, gyrus cingulaire postérieur)
Atrophie cérébrale à l'IRM	Atrophie dans des aires spécifiques (hippocampus, cortex entorhinal, gyrus cingulaire postérieur)

Figure 1 : L'amyloïde beta 42 et la protéine tau dans le liquide céphalorachidien (LCR)



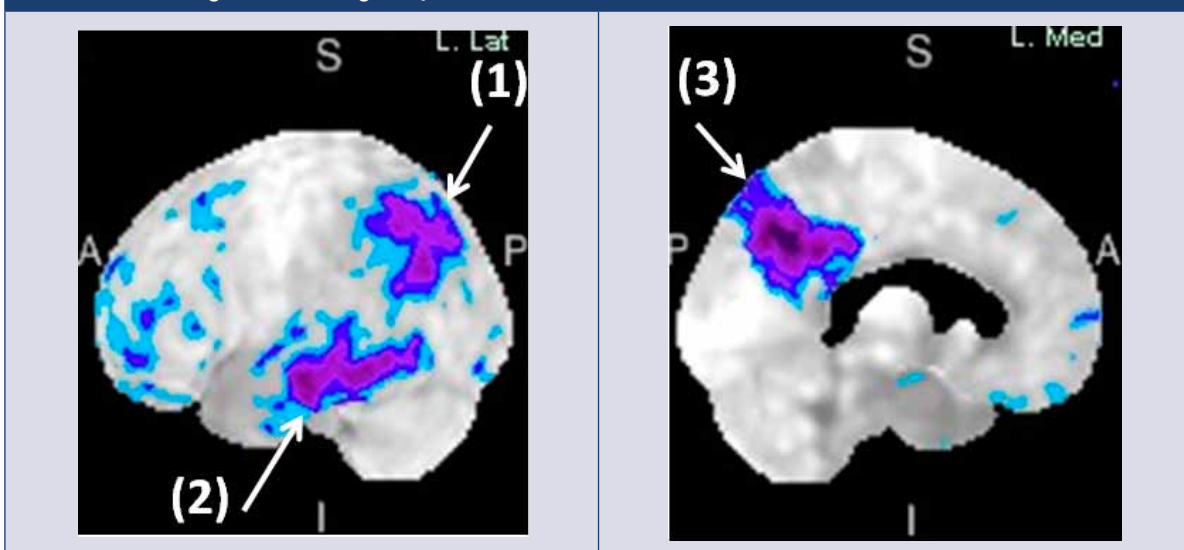
Les valeurs sont médianes (percentiles 25-75) ; MCI = mild cognitive impairment ; MA = maladie d'Alzheimer ; la ligne pointillée indique le score seuil (≤ 430 pg/ml pour l'amyloïde beta 42 et > 287 pg/ml pour la protéine tau).

85% (18). La spécificité plus faible de la méthode s'explique par le fait qu'un nombre significatif de personnes âgées présentent des lésions de type MA tout en étant asymptomatiques et ce, pendant une très longue période (25). Cela a également été démontré pour les marqueurs de MA dans le LCR, positifs chez 20 % des sujets en apparence normaux à la cinquantaine, et chez 50% de ceux âgés de plus de 80 ans (24). Il convient aussi de souligner que la positivité des marqueurs d'amyloïde et des protéines tau dans le LCR n'est pas une spécificité absolue de la MA. En effet, des anomalies de ces marqueurs sont également observables dans d'autres maladies neurodégénératives ; une protéine tau élevée apparaît dans les taupathies (par exemple, dans certaines formes de démence frontotemporale), un amyloïde $\beta 42$ bas dans l'amyloïdose vasculaire cérébrale sans démence associée, ou dans certains cas de démence à corps de Lewy diffus où l'association avec

des lésions de type MA est fréquente. Enfin, la standardisation de la méthode d'analyse des marqueurs dans le LCR n'est pas encore optimale, avec des différences significatives subsistant entre les différents laboratoires qui la pratiquent (26).

Les marqueurs d'imagerie fonctionnelle : il s'agit de traceurs radioactifs dont la captation cérébrale est mesurée par des caméras de PET ou SPECT scanner. Les méthodes les plus anciennes visent à mettre en évidence un dysfonctionnement des aires cérébrales associatives qui sont typiquement atteintes par la dégénérescence de type MA (7). L'atteinte caractéristique concerne surtout les aires postérieures (pariétales et temporales) et, dans une moindre mesure, les aires frontales et ce, en contraste avec le pattern observé dans les démences frontotemporales (voyez la Figure 2 pour un exemple typique). La mise en évidence de ce trouble se base sur une évaluation

Figure 2 : L'imagerie par PET FDG dans la maladie d'Alzheimer débutante



Les images sont des reconstructions du cerveau (face latérale et médiale de l'hémisphère gauche). Les zones colorées représentent les régions corticales montrant une diminution significative du métabolisme du glucose par rapport aux sujets contrôles : les aires associatives pariétales (1), temporales (2), ainsi que les régions cingulaires postérieures (3).

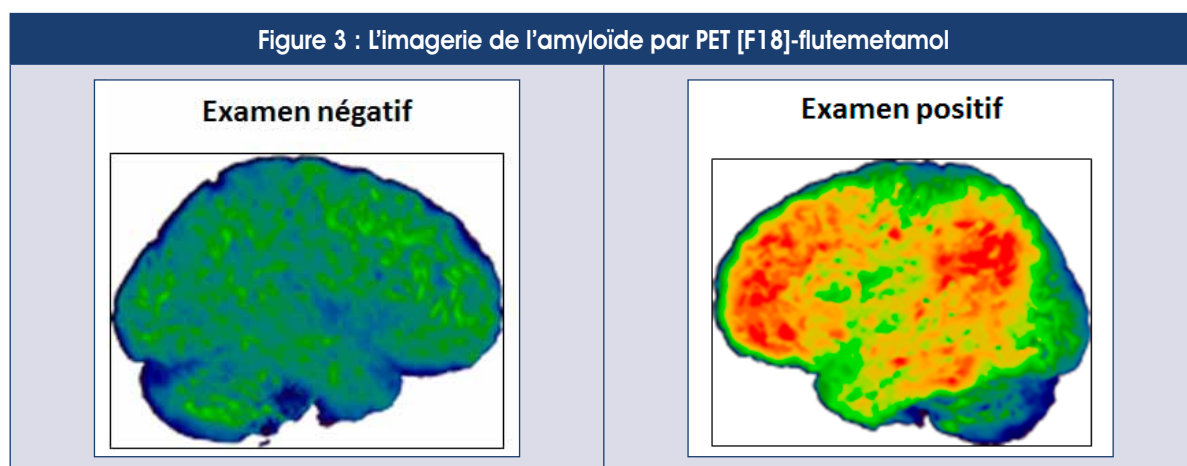
des phénomènes biologiques qui sont couplés avec le fonctionnement neuronal (surtout synaptique) : la perfusion cérébrale pour le SPECT et le métabolisme du glucose pour le PET (7). Seule cette dernière méthode est quantifiable, et il a été démontré que le PET est plus sensible que le SPECT à détecter les anomalies caractéristiques (27). Le PET scanner, contrairement au SPECT, peut aussi être utilisé pour mesurer les dépôts d'amyloïde dans le cerveau en utilisant un traceur adapté ([C11]PIB ou, plus récemment, des produits liés au [F18]) (28,29). Un exemple est présenté dans la Figure 3. La corrélation entre les mesures de l'amyloïde β 42 dans le LCR et le degré de dépôt cortical d'amyloïde mesuré par PET scanner est élevée (30).

L'imagerie morphologique par IRM : une imagerie cérébrale morphologique est requise dans le cadre du diagnostic de la MA, mais il s'agit surtout d'un diagnostic d'exclusion d'autres pathologies potentiellement à l'origine de troubles cognitifs telles que les atteintes vasculaires, certaines tumeurs, l'hydrocéphalie de l'adulte ou l'hématome sous-dural. Pour cet usage, un scanner cérébral sans contraste peut suffire. À cet égard, l'imagerie IRM offre la possibilité de mesurer avec plus de précision le degré et la topographie de l'atrophie cérébrale, renseignant sur l'impact de la présence des lésions de type MA sur le tissu cérébral et corrélant généralement bien avec la présence de troubles cliniques. L'appréciation du degré d'atrophie concerne des structures bien précises telles que les hippocampes, le gyrus cingulaire postérieur ou les aires associatives pariéto-temporales, connues pour être atteintes précocement dans la MA (31). Cette évaluation peut s'effectuer par le biais d'une inspection visuelle des images, et en utilisant des échelles spécifiques (32). L'évaluation visuelle est assez précise dans le cas des patients MA légers, avec une sensibilité/spécificité de 70-100/67-96% (32). Toutefois, pour les patients au stade prédéméntiel, le degré d'atrophie est discret, avec, par exemple, une

perte de volume de 10 à 15% pour l'hippocampe, ce qui rend l'examen visuel plus difficile (31). Des méthodes automatisées d'analyse existent (33), mais elles nécessitent l'intervention d'équipes spécialisées (ingénieurs, informaticiens), prennent plus de temps et restent difficilement applicables en dehors des cadres de recherche. Un exemple d'analyse automatique du volume de l'hippocampe chez des patients non déments, ayant consulté notre Clinique de la Mémoire, est présenté dans la Figure 4 (34).

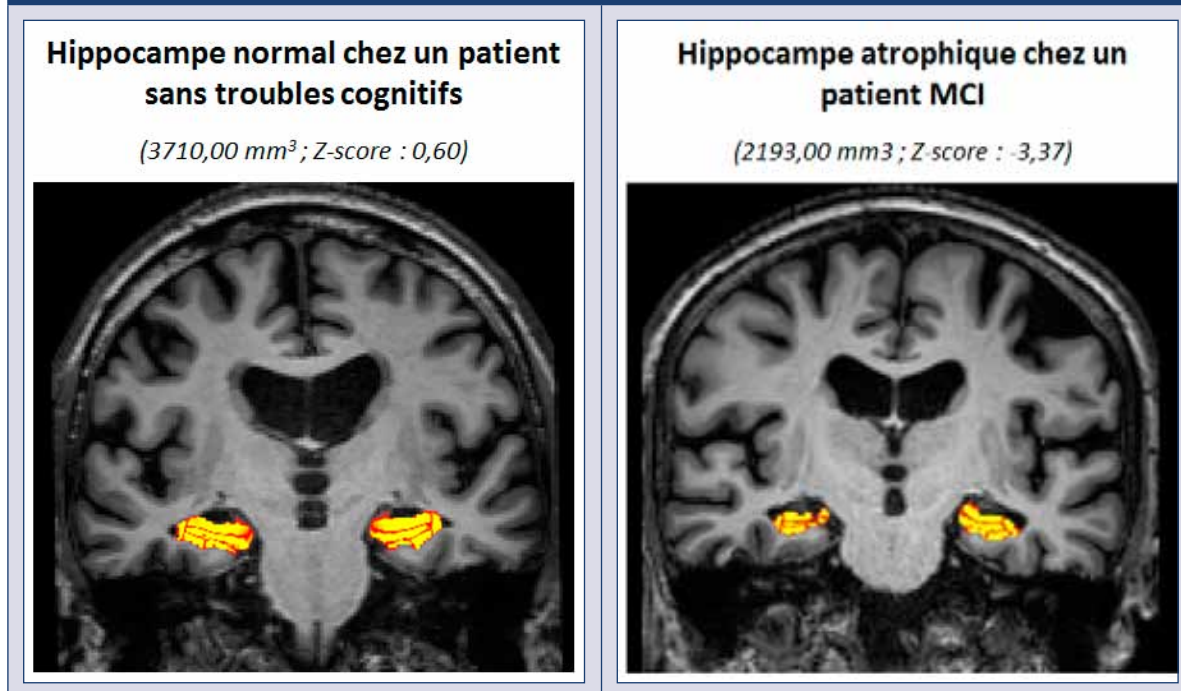
L'UTILISATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MA DANS LA PRATIQUE CLINIQUE

Les marqueurs biologiques sont encore peu utilisés dans la pratique, en dehors des centres spécialisés et des programmes de recherche. Indépendamment du débat sur l'indication médicale pour un diagnostic précoce, la possibilité d'utiliser les marqueurs biologiques de MA en clinique courante reste encore limitée par les disponibilités technologiques, mais aussi par le fait qu'aucun de ces marqueurs n'est à l'heure actuelle remboursé en Belgique. Les marqueurs dans le LCR sont cependant utilisés dans certains cas, le liquide céphalorachidien étant alors envoyé aux centres qui en Belgique peuvent effectuer cette analyse (35,36). L'examen est alors à la charge du patient. Le PET scanner FDG peut être réalisé assez facilement en Belgique, au vu du grand nombre de centres possédant la technologie requise, mais le diagnostic de la MA ne fait pas partie des indications remboursées de la méthode, ce qui limite fortement son utilisation. Les traceurs de l'amyloïde ont été récemment homologués par les autorités américaines et européennes (37), mais ils ne sont pas encore disponibles en dehors des programmes de recherche. L'analyse visuelle non quantitative de l'IRM est couramment effectuée, mais le rendement



Les images sont des reconstructions du cerveau ; la couleur rouge indique la présence d'une déposition anormale d'amyloïde dans le cortex cérébral.

Figure 4 : L'imagerie par IRM montrant l'atrophie hippocampique dans la maladie d'Alzheimer débutante



Sections coronales IRM 3 Tesla ; la section de l'hippocampe est colorée en jaune

dépend cruciallement de la disponibilité d'un examinateur neuroradiologue averti et bien entraîné. Les analyses automatiques et quantitatives ne sont pratiquement pas réalisées en dehors d'un cadre de recherche. Cependant, toutes les études cliniques en cours visant à évaluer des produits susceptibles de modifier le cours de la maladie utilisent aujourd'hui des biomarqueurs, à la fois pour sélectionner les patients présentant des lésions de type MA, et pour montrer une efficacité au niveau biologique. Ainsi, il est évident que si à l'avenir, une thérapeutique efficace est découverte, l'utilisation des biomarqueurs deviendra incontournable. Il apparaît clairement qu'une telle médication sera d'autant plus utile à condition d'être utilisée suffisamment tôt dans la maladie, avant que les dégâts ne deviennent trop importants. En attendant, la question reste de savoir s'il est pertinent d'utiliser des moyens sophistiqués pour démontrer la présence de lésions de type MA dans le cerveau des patients en phase prédéméntielle. Il semble assez clair, et les experts sont unanimes sur ce point, qu'un dépistage des sujets sains porteurs de telles lésions est inacceptable (11). À l'heure actuelle, nous ne sommes pas en mesure de savoir combien de temps il faudra à un individu donné avec de telles lésions pour devenir dément, ni s'il le deviendra dans un délai comparable à son espérance de vie. La situation est plus nuancée chez les patients au stade de MCI. En effet, ces patients présentent des troubles qui peuvent avoir des conséquences sur leur vie, et leur risque d'évolution vers la démence

est nettement plus élevé et mieux connu (environ 75% d'entre eux deviennent déments après 5 ans selon (8)). Les critères de diagnostic récents prennent cet élément en compte, et proposent dans ce cas d'utiliser des biomarqueurs pour aider au diagnostic qui reste plus difficile à poser sur des bases exclusivement cliniques (10,13). Dans la pratique, il est souvent difficile d'évaluer l'impact fonctionnel des troubles cognitifs légers, surtout en l'absence d'hétéroanamnèse et chez des patients de haut niveau. Ceux-ci risquent alors d'être considérés comme des MCI, alors qu'en réalité l'impact des déficits est plus important et apparaît compatible avec le diagnostic de démence. À titre d'exemple, voici l'historique clinique d'un patient chez qui nous n'avons pas pu apprécier au départ l'importance des défaillances sur des bases cliniques :

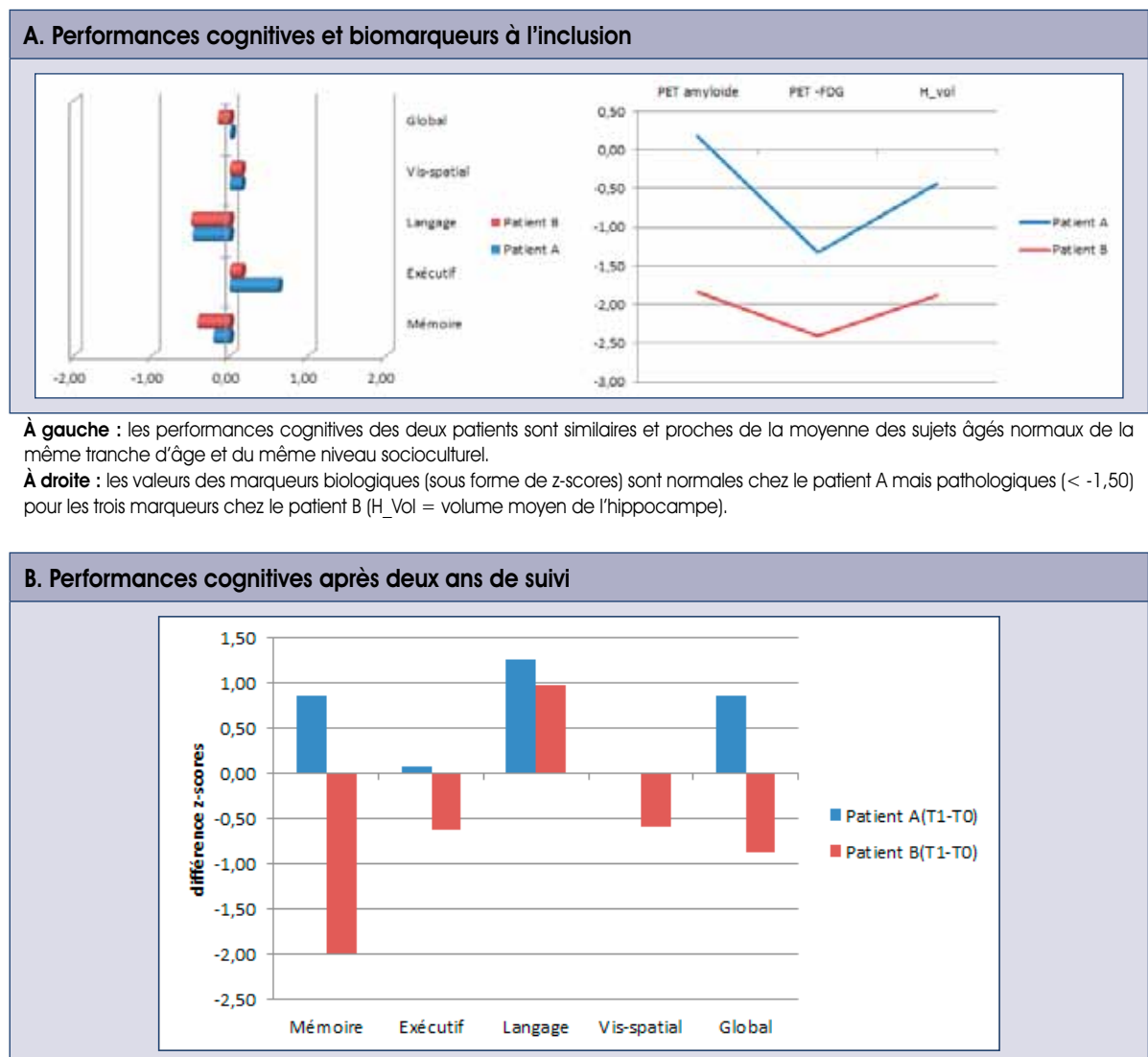
Le patient âgé de 60 ans est un ancien directeur d'une entreprise multinationale à la retraite. Il se plaint de troubles de la mémoire et ses performances aux tests cognitifs sont jugées « limitées ». Il vit seul mais il est considéré comme indépendant dans la vie quotidienne par la famille ainsi que par les cliniciens. En effet, il conduit la voiture, prend ses médicaments et respecte les rendez-vous. Il paraît nosognosique et utilise des aides mémoire pour pallier aux carences mnésiques. Lors d'une visite à son domicile dans le cadre d'un programme d'aide mis en place par la Clinique de la Mémoire, quelle ne fût pas la surprise des professionnels de trouver un grand désordre

avec du courrier éparpillé partout, incluant des paiements, rappels, amendes, etc. Ceux-ci constatent alors que le patient n'avait pas payé les lois sociales depuis deux ans, les factures de la clinique depuis 6 mois, et cinq nouvelles cartes de crédit non utilisées ont été retrouvées.

L'exemple de ce patient montre que l'impact des déficits de mémoire, même légers en apparence, sur la compétence des patients est probablement sous-estimé. Une autre situation clinique permet de comprendre l'utilité des biomarqueurs chez deux patients atteints de troubles cognitifs légers qui ont été inclus dans un programme de recherche en cours à la Clinique de la Mémoire (18,34) :

Le patient A est un médecin retraité de 74 ans qui a gardé des activités professionnelles. Il se plaint, toutefois, d'une diminution de ses capacités mnésiques avec des oublis plus fréquents au quotidien, et souhaiterait savoir s'il peut continuer ses activités ou s'il doit envisager de changer de mode de vie et prendre des dispositions pour l'avenir. Le patient B est un ingénieur de 72 ans qui travaille encore comme consultant et voyage régulièrement à l'étranger. Il a l'impression qu'il est moins « *fast on the ball* » selon son expression, qu'il perd plus souvent le fil de la conversation et qu'il a plus de difficultés à parler en public. Les deux patients ont un *Mini Mental State Exam* (MMSE) de 30/30. Leurs examens neuropsychologiques sont semblables et dans les limites de la normale (Figure 5). L'examen des marqueurs biologiques

Figure 5 : Performances cognitives et marqueurs biologiques de deux patients ayant consulté la Clinique de la Mémoire



montre néanmoins un tableau bien différent. Alors que pour le patient A, les valeurs des marqueurs biologiques sont strictement normales, pour le patient B, elles sont pathologiques ou « borderline » (voir Figure 5). Par ailleurs, un examen de la cognition effectué deux ans plus tard montre une baisse significative des capacités du patient B contrastant avec une stabilité, voire une amélioration chez le patient A.

L'examen des marqueurs biologiques chez les patients de l'exemple précédent a permis de donner les conseils adéquats dans chaque cas. Même s'il n'existe pas de thérapie dont l'efficacité soit prouvée à ce stade, ces patients pourront mieux planifier l'avenir, au moment où leurs capacités de raisonnement et de décision ne sont pas encore altérées. Les patients ayant des marqueurs positifs pourront éventuellement bénéficier d'études cliniques avec de nouvelles molécules. Par ailleurs, au vu de l'excellent pouvoir prédictif négatif des biomarqueurs, les patients chez qui ces biomarqueurs sont dans les limites de la normale pourront être pleinement rassurés, non seulement à court-terme mais aussi à plus long terme.

CONCLUSION

Les marqueurs biologiques de la MA commencent à être utilisés à l'heure actuelle par des centres spécialisés, souvent dans le cadre de la recherche et ce, afin de poser un diagnostic précoce de la maladie

à un stade prédéméntiel. Les nouveaux critères de diagnostic de la MA recommandent une utilisation clinique, même si plusieurs obstacles subsistent à leur usage (disponibilité, standardisation, remboursement). Même si l'usage clinique des biomarqueurs est défendable chez les patients MCI ayant consulté une Clinique de la Mémoire, il apparaît à ce stade pertinent de restreindre l'utilisation de ces méthodes aux centres spécialisés dans le diagnostic précoce. En outre, en dehors du diagnostic précoce, les marqueurs biologiques sont utiles dans le diagnostic différentiel entre la MA et d'autres maladies neurodégénératives telles que les démences fronto-temporales ou celles à corps de Léwy. Comme les mesures thérapeutiques à envisager sont différentes, l'apport des biomarqueurs est utile afin d'éviter les traitements inappropriés, voire potentiellement dangereux (par exemple, les neuroleptiques dans la démence à corps de Léwy). Enfin, dans la pratique, l'on rencontre des patients de langue et/ou culture différentes de celles des autochtones (ceci est notamment le cas à Bruxelles). Dans ces circonstances, il est souvent très difficile, voire impossible de pratiquer une évaluation neuropsychologique valide, et l'hétéroanamnèse peut également apparaître délicate, en ce sens que les proches n'interprètent pas forcément les troubles comme des défaillances, et par conséquent, le diagnostic est posé plus tardivement (38). Dans un tel cas, l'on a tendance à employer les biomarqueurs afin de pouvoir établir le diagnostic et ce, même après le stade précoce.

RÉFÉRENCES

1. <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/alzheimer/quest-ce-que-cest>
2. Jolley D, Benbow SM, Grizzell M. Memory clinics. *Postgrad Med J* 2006 ; 82(965):199-206.
3. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 2013; 36(4):375-99. doi: 10.1007/s12272-013-0036-3.
4. Whitehouse PJ, George D. *Le mythe de la maladie d'Alzheimer : Ce qu'on ne vous dit pas sur ce diagnostic tant redouté*. Solal Editeurs, 2009.
5. Mariani SM. Conference Report: Unraveling the Origin of Alzheimer's Disease. 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; July 17-22, 2004; Philadelphia, Pennsylvania.
6. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie* 1907 ; 64, 146-148.
7. Ivanoiu A. Etiopathogenie et semiologie des démences. In Eds. Seron X and Van der Linden M. *Traité de neuropsychologie clinique tome 1* ; Solal Editeurs; Édition : 2e édition (6 novembre 2013) ; 543-573.
8. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-308.
9. Consensus report of the Working Group on : " Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease ". The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute of Aging Working Group. *Neurobiol Aging* 1998;19:109-16.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J *et al*. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6(8), 734-746.
11. Jack CR, Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, Sperling RA, Carrillo MC *et al*. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 ; 7, 257-262.

RÉFÉRENCES

12. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, *et al.* National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8(1):1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
13. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7, 270-279.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
15. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly J F, Aggarwal NT, Shah RC *et al.* Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006; 66(12), 1837-1844.
16. Scheltens P, Rockwood K. How golden is the gold standard of neuropathology in dementia? *Alzheimers Dement* 2011; 7(4):486-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.04.011.
17. Dartigues JF, Helmer C, Letenneur L, Péres K, Amieva H, Auriaud S, *et al.* Paquid 2012: illustration and overview. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10(3):325-331.
18. Ivanoiu A. *The biomarkers assessment in a Memory Clinic: is there any added value?* The 2014 Alzheimer's Disease Congress, 2014; London, UK, June 23rd - 25th.
19. Lezak MD. Evaluation of neuropsychological examination data. In: *Lezak MD, ed. Neuropsychological assessment-3rd ed.* Oxford University Press, New York. 1995; 152-157.
20. Amieva H, Mokri H, Le Goff M, Meillon C, Jacqmin-Gadda H, Foubert-Samier A, *et al.* Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease: a study of 20 years of cognitive decline. *Brain* 2014; 137(Pt 4):1167-75. doi: 10.1093/brain/awu035.
21. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, *et al.* Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* 1999;52: 1555-62.
22. Blennow K. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: use in early diagnosis and evaluation of drug treatment. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5(5):661-72.
23. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2003; 2(10):605-13.
24. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, *et al.* Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2009; 8(7):619-27. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70139-5.
25. Nelson PT, Braak H, Markesbery WR. Neuropathology and cognitive impairment in Alzheimer disease: a complex but coherent relationship. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68(1):1-14. doi: 10.1097/NEN.0b013e3181919a48.
26. Henry MS, Passmore AP, Todd S, McGuinness B, Craig D, Johnston JA. The development of effective biomarkers for Alzheimer's disease: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013; 28(4):331-40. doi: 10.1002/gps.3829.
27. Herholz K. Perfusion SPECT and FDG-PET. *Int Psychogeriatr* 2011; 23 Suppl 2:S25-31. doi: 10.1017/S1041610211000937.
28. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP *et al.* Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of Neurology* 2004; 55(3), 306-319.
29. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, Bastin C, Triau E *et al.* 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010; 68, 319-329.
30. Weigand SD, Vemuri P, Wiste HJ, Senjem ML, Pankratz VS, Aisen PS, *et al.* Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Transforming cerebrospinal fluid A β 42 measures into calculated Pittsburgh Compound B units of brain A β amyloid. *Alzheimers Dement* 2011; 7(2):133-41. doi: 10.1016/j.jalz.2010.08.230.
31. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6, 67-77.
32. Scheltens P, van der Pol L. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* published online May 7, 2012.
33. FreeSurfer, Martinos Center for Biomedical Imaging, Boston, MA, USA, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
34. Ivanoiu A, Dricot L, Gillis N, Grandin C, Lhommel R, Quenon L, Hanseeuw B. Classification of non-demented patients attending a Memory Clinic using the new diagnostic criteria for Alzheimer's with disease-related biomarkers. *J Alzheimer's disease* – in press

35. Ivanoiu A, Sindic CJ. Cerebrospinal fluid TAU protein and amyloid beta42 in mild cognitive impairment: prediction of progression to Alzheimer's disease and correlation with the neuropsychological examination. *Neurocase* 2005;11(1):32-9.
36. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Casteele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, *et al.* Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging* 2008; 29(8):1143-59.
37. Yang L, Rieves D, Ganley C. Brain amyloid imaging--FDA approval of florbetapir F18 injection. *N Engl J Med* 2012; 367(10):885-7. doi: 10.1056/NEJMp1208061.
38. Segers K, Benoit F, Colson C, Kovac V, Nury D, Vanderaspoilden V. Pioneers in migration, pioneering in dementia: first generation immigrants in a European metropolitan memory clinic. *Acta Neurol Belg* 2013; 113(4):435-40. doi: 10.1007/s13760-013-0245-z.

SUMMARY

A considerable bulk of research has shown that mild cognitive impairment (MCI) patients are at a greater risk of developing dementia and, particularly Alzheimer's disease (AD), than control subjects of the same age. It is, however, acknowledged that MCI is a heterogeneous condition, with some patients evolving to dementia and others remaining stable or even recovering normal cognition. It remains difficult for the clinician to distinguish with sufficient accuracy those patients at high risk of developing AD solely on the basis of clinical and cognitive examinations. Early diagnosis of AD could be improved by using biological markers (biomarkers) related to the disease process and evolution. A first class of AD biomarkers aims to disclose abnormal deposition of the peptide β 42 amyloid in the brain. A second class represents the early modifications related to the neurodegeneration process (particularly neuronal and synaptic damage), resulting in cortical metabolism decline and brain atrophy. Biomarkers can be obtained either by lumbar puncture and dosage of amyloid β 42, tau and phosphotau proteins in the cerebrospinal fluid (CSF) or by imaging methods. Among the last ones, three methods are available : the positron emission tomography (PET) scan with [18 F]-glucose measuring the cortical metabolism, the PET scan with amyloid tracers evaluating the cortical amyloid load and the magnetic resonance imaging (MRI) aiming to measure the degree of atrophy in specific regions. Biomarkers are a promising tool to help the clinician to get a more accurate diagnosis in non-demented patients attending a Memory Clinic.

KEY WORDS

Alzheimer's disease, Mild Cognitive Impairment, Early diagnosis, Biomarkers

Correspondance :
Pr ADRIAN IVANOIU
 Cliniques universitaires Saint-Luc
 Neurologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles
 E-mail : adrian.ivanoiu@uclouvain.be

SYNDROME DE DOWN ET DÉMENCE DÉGÉNÉRATIVE DE TYPE ALZHEIMER

J.M. Maloteaux

Une démence dégénérative de type Alzheimer survient très fréquemment chez les patients atteints de syndrome de Down. On connaît la trisomie 21 depuis 1959 et divers gènes du chromosome 21 sont étroitement liés aux manifestations de la maladie, en particulier le gène du peptide précurseur (APP) de la protéine β -amyloïde. Cette protéine β -amyloïde s'accumule dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer mais aussi chez les sujets âgés atteints de syndrome de Down. Le mécanisme en est probablement lié à une hyperexpression mais aussi à des désordres intra-cellulaires du trafic des vésicules et en particulier des endosomes. Il y a beaucoup de recherche ces dernières années sur la démence associée à la trisomie 21, en bonne partie parce que les chercheurs y trouvent le moyen de mieux comprendre la pathophysiologie des deux affections.

LE SYNDROME DE DOWN ET LA DÉCOUVERTE DE LA TRISOMIE 21

La description initiale du syndrome de Down fut réalisée en 1838 par le célèbre psychiatre français Jean-Etienne Esquirol qui décrit la morphologie des patients, l'aspect cutané particulier et le déficit mental. Le psychiatre anglais John Langdon Down (1828-1896) publia avec une grande précision les symptômes et caractéristiques de la maladie en 1866 (1), il fut le premier à parler d'aspect facial « mongol ». L'étiologie était inconnue, on parla donc de mongolisme mais Down considérait que la cause était dégénérative. On évoqua quelques années plus tard des causes infectieuses (tuberculose, syphilis) ou encore l'alcoolisme... Il fallut attendre 1959 pour qu'une publication indique l'origine génétique. Cette publication du Docteur Jérôme Lejeune, en tant que premier auteur, aura une répercussion mondiale mais entraînera aussi une polémique qui se poursuit en ce début de XXI^{ème} siècle. Jérôme Lejeune publia en janvier 1959, avec une jeune collègue, Marthe Gautier et son chef de service, le Professeur Raymond Turpin, les premiers articles démontrant la trisomie 21

comme cause du syndrome de Down (2, 3). Jérôme Lejeune connaîtra alors une carrière exceptionnelle. Il fut très vite nommé Professeur, Responsable de laboratoire de génétique à Paris, médaillé et maître de recherches au CNRS, membre de l'Académie Pontificale. Il recevra des prix et des distinctions internationales et découvrira d'autres maladies génétiques mais son rôle dans la découverte de la trisomie 21 est contesté depuis plusieurs années par Marthe Gautier qui se dit être la « découvreuse oubliée » (4)

Marthe Gautier (1925-), médecin pédiatre, entama en 1955 des recherches en génétique avec les faibles moyens techniques de l'époque. Avec le soutien du Professeur Robert Debré, Directeur de département de pédiatrie aux Hôpitaux de Paris, elle partit pour une formation aux Etats-Unis dont elle revint avec un intérêt pour la recherche en génétique médicale, discipline tout à fait nouvelle. Avec des méthodes assez rudimentaires mais au prix d'énormément de travail (cultures cellulaires, identifications chromosomiques, microscopie), elle découvrit l'existence d'une trisomie 21 chez des patients atteints de syndrome de Down. Marthe Gautier ne disposait pas d'appareil photographique adaptable à son microscope et elle confia les plaques microscopiques à photographeur au Docteur Jérôme Lejeune. Ce dernier aurait alors utilisé les photographies pour présenter une communication internationale où il se serait présenté comme l'auteur de la découverte. Il publia alors en urgence, avec l'appui de son patron, les résultats début 1959 (2,3) car il connaissait les progrès d'autres équipes de recherche dans ce domaine. Il faillit obtenir un prix Nobel en 1961, reçu des honneurs multiples en particulier aux Etats-Unis et en URSS. Plus tard, opposé à l'interruption de grossesse lors de découverte de trisomie 21 par diagnostic prénatal il fut proche du pape Jean-Paul II et fut un de ses conseillers scientifiques. Une fondation scientifique porte son nom. Marthe Gautier qui entretemps avait quitté le service de génétique en 1960 et s'était réorientée vers la cardiopédiatrie, décida beaucoup plus tard de se plaindre d'avoir été injustement écartée de la découverte (4). Les responsables des Assises de Génétique Médicale et Humaine de Bordeaux où Marthe Gautier aurait dû

recevoir un prix pour sa découverte en janvier 2014 décidèrent en dernière minute de ne pas lui donner la parole, face aux menaces de la famille et de la Fondation Lejeune. Un groupe d'experts et une commission de l'INSERM examine encore actuellement le rôle de Marthe Gautier dans la découverte de la trisomie 21. Beaucoup s'accordent à dire que le rôle de Marthe Gautier, à une époque où les femmes médecins ou chercheurs avaient peu de place, fut injustement réduit, mais il n'est pas certain que l'on puisse finalement conclure des mérites de chacun car si divers témoignages existent, les principaux médecins concernés dans les publications initiales, J. Lejeune (1926-1994) et R. Turpin (1895-1988) sont décédés.

LE SYNDROME DE DOWN, LE DÉCLIN COGNITIF ET L'ÉVOLUTION VERS UNE DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

Le syndrome de Down est une cause fréquente de déficit intellectuel associé à une morphologie caractéristique et à diverses atteintes organiques (cardiaques, digestives, respiratoires, ...). Avec une incidence de l'ordre de 1/800, c'est une affection génétique fréquente dont la cause est liée à l'expression anormale de gènes du chromosome 21, sans que l'on sache exactement quels sont les gènes vraiment impliqués.

Les progrès de la prise en charge et le traitement des complications les plus fréquentes, dont les troubles et malformations cardio-vasculaires, ont amené un allongement très important de l'espérance de vie de ces patients qui en moyenne dépasse maintenant l'âge de 50 ans dans beaucoup de pays européens (5). En Europe occidentale, l'espérance de vie moyenne des personnes trisomiques était de 9 ans en 1929, 18 ans en 1961, 55 ans en 1991, 58 ans en 2000. Les raisons en sont principalement les soins médicaux et chirurgicaux (la correction des malformations cardiaques sévères en particulier dans les années 1970), l'encadrement social et la pratique de sport qui ont beaucoup progressé. Cet allongement de l'espérance de vie a révélé de façon indiscutable chez ces patients trisomiques, relativement jeunes encore, une fréquence accrue de démences dégénératives de type Alzheimer (5). Une large étude de cohorte réalisée au Radboud University Medical Center, Nijmegen (communication récente, Wellcome Trust SC, 2014) montre que dans une population comparable de sujets âgés de 44 à 80 ans, 1.6% des sujets de la population générale souffrent de démence tandis que 21% des patients atteints de syndrome de Down en sont atteints. Les crises épileptiques sont également très fréquentes chez les patients âgés atteints du syndrome de Down, de même que la dépression, l'hypothyroïdie et les troubles auditifs dont il faut tenir compte dans l'éva-

luation des troubles cognitifs. Les études du Radboud University Center montrent également que les affections respiratoires sont beaucoup plus fréquentes chez les trisomiques (2.2% dans la population générale contre 41% des patients trisomiques) ce qui les fragilise particulièrement lorsqu'ils sont âgés.

Le syndrome de Down est caractérisé par un retard mental qui dès l'enfance porte sur les fonctions cognitives mais dont l'importance est variable. Il existe aussi des formes mosaïques où les atteintes cognitives peuvent être discrètes. Le plus souvent, les capacités d'apprentissage sont limitées et les patients présentent un QI situé entre 20 et 80, en moyenne 55. Lorsque les patients sont plus âgés, vers 40 à 50 ans, un déclin cognitif apparaît, peu évident au début, marqué plutôt par une perte de l'autonomie acquise et une dégradation des capacités relationnelles.

Dans les syndromes démentiels de type Alzheimer des adultes non trisomiques, le QI avant la maladie est normal voire élevé, et la perte progressive des fonctions cognitives survient vers 60 à 70 ans. Diverses échelles peuvent être utilisées pour quantifier la dégradation intellectuelle : MMSE (*mini-mental scale examination*), ADAS-COG et d'autres tests neuropsychologiques. Il est évident que les échelles et tests mis au point pour l'évaluation d'un syndrome démentiel de type Alzheimer ne sont pas applicables au syndrome de Down car le niveau de départ n'est en aucun cas le même. Des échelles d'évaluation plus appropriées ont été développées telle l'échelle de Gedye (6) ou d'autres destinées à évaluer les signes du déclin cognitif chez les patients trisomiques (7).

Ces dernières années sont apparus des marqueurs prédictifs de la maladie d'Alzheimer tels que les dosages dans le liquide céphalo-rachidien des protéines tau et amyloïde ou encore l'imagerie par IRM ou des scintigraphies avec marqueurs de la charge amyloïde cérébrale. Ces derniers sont aussi étudiés dans le syndrome de Down et indiquent tout comme dans la maladie d'Alzheimer, que les troubles biologiques, en particulier le dépôt de substance amyloïde dans le cerveau, précèdent de plusieurs années l'atteinte clinique (8, 9)

LA NEUROBIOLOGIE DU SYNDROME DE DOWN ET LES LIENS AVEC LA MALADIE D'ALZHEIMER.

C'est en 1956 qu'on découvrit que l'espèce humaine était caractérisée par 46 chromosomes et rapidement des anomalies de ces chromosomes associées à de nombreuses maladies génétiques et/ou héréditaires furent identifiées. La trisomie 21 fut décrite en 1959 (2-4) ; on parlera désormais de trisomie 21 ou de syndrome de Down pour définir cette pathologie

fréquente. Le chromosome 21 est le plus petit des chromosomes, il comporte environ 250 gènes mais la physiopathologie du syndrome de Down reste largement méconnue. Le mécanisme responsable de la maladie n'est actuellement pas élucidé ; la trisomie entraîne une surexpression génique mais aussi des modifications protéiques et enzymatiques complexes. Des chercheurs ont formulé l'hypothèse que quelques gènes surnuméraires du chromosome 21, présents dans une trisomie 21 partielle, pourraient constituer une région critique (DSCR, *Down Syndrome Critical Region*). Celle-ci comporterait 33 gènes et des modèles de souris ont été élaborés en ce sens pour la recherche fondamentale (9). Divers travaux suggèrent cependant plutôt des interactions complexes avec d'autres gènes et probablement même des gènes localisés sur d'autres chromosomes (11). Un gène retient cependant beaucoup d'attention : le gène du précurseur du peptide amyloïde (APP) se trouve sur le chromosome 21, or, le précurseur du peptide amyloïde est un élément central de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Les autopsies de patients trisomiques 21 montrent que les anomalies histo-pathologiques de type Alzheimer sont précoces et extrêmement fréquentes : 80 à 100% des trisomiques de plus de 60 ans ont des lésions cérébrales de type Alzheimer même s'ils n'ont pas encore de symptômes nets de dégradation cognitive. Il y a donc une relation très probable entre les deux pathologies.

L'analyse histo-pathologique du tissu cérébral montre chez les patients atteints de trisomie et de troubles de type démentiels, des modifications tout à fait similaires à celles que l'on observe chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer typique. On retrouve en effet des plaques séniles en grand nombre, des dégénérescences neuro-fibrillaires, une perte neuronale qui accompagne l'atrophie cérébrale, en particulier hippocampique et une gliose diffuse. Ceci survient chez les trisomiques à un âge plus précoce que la maladie d'Alzheimer typique. Peu après l'identification du gène du précurseur de la protéine amyloïde, localisé sur le chromosome 21, plusieurs chercheurs ont évoqué l'hypothèse d'une micro-duplication de ce gène dans la maladie d'Alzheimer et dès lors une transcription accrue et une production et un dépôt de substance amyloïde typique de la maladie. Cet « effet génique » n'a cependant pas été confirmé dans la maladie d'Alzheimer. Une grande part de l'intérêt des scientifiques et des industries pharmaceutiques pour la trisomie 21 vient du fait que c'est en quelque sorte un modèle physiopathologique susceptible d'éclairer les causes de la maladie d'Alzheimer, la neurobiologie des cascades métaboliques conduisant au dépôt de substance amyloïde et peut-être une voie de développement d'un traitement efficace qui fait toujours défaut.

Le métabolisme du précurseur du peptide amyloïde peut se faire par une voie amyloïdogène ou une voie non amyloïdogène. L'accumulation de peptide amyloïde, et le dépôt dans les plaques séniles, peut être liée à un déficit d'élimination du peptide A β 42 ou à une surexpression par effet génique (trisomie). Les travaux en biologie cellulaire ont montré que dans les modèles animaux de la trisomie 21 (modèle murin Ts65DN), et dans le tissu de patients atteints de trisomie 21 ou de démence dégénérative, la surcharge en peptide amyloïde entraînait une augmentation de l'activité de la protéine Rab5, une augmentation de la taille des endosomes et une diminution du transport axonal rétrograde du peptide amyloïde et de facteurs trophiques comme le BDNF ou le NGF (12-14). Les protéines de la famille « Rab » sont des protéines G monomériques dont plusieurs sous-types existent. Ces protéines Rab-GTPases contrôlent l'amarrage des vésicules aux membranes cibles. Elles sont pour la plupart impliquées dans le trafic vésiculaire intracellulaire et on les retrouve à la surface des membranes, dans les segments membranaires riches en clathrine, dans les vésicules d'endocytose ou endosomes précoces, dans le réticulum endoplasmique et les vésicules recyclées et les lysosomes. Rab 5 est l'une de ces protéines régulatrices essentielles de l'endocytose, du trafic intracellulaire des endosomes, du transport axonal et de la phagocytose de débris cellulaires (15). Ces troubles du transport (« APP trafficking ») et du métabolisme du peptide amyloïde débouchent sur une dégénérescence neuronale progressive et la constitution de plaques séniles extra-cellulaires riches en protéine β -amyloïde. Dans des modèles expérimentaux *in-vitro*, ceci est réversible, par exemple en inhibant l'activité Rab5 ou en diminuant la charge amyloïde (A β 42) par immunisation, tout comme on l'a envisagé pour le traitement par vaccin thérapeutique ou par utilisation d'anticorps monoclonaux dans la maladie d'Alzheimer. Un dysfonctionnement du trafic intracellulaire des vésicules et endosomes existe donc à la fois dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence du même type qui apparaît chez les patients trisomiques 21. Dans ce dernier cas, il est associé à l'hyper-expression du précurseur du peptide amyloïde et résulte en un trouble du transport axonal et une dégénérescence neuronale (16). Le rôle des Rab-GTPases dans le trafic membranaire et le rôle de l'autophagie et de la dégradation lysosomiale d'agrégats protéiques sont évoqués dans plusieurs maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson, Sclérose latérale amyotrophique, Huntington...) et pourraient représenter un mécanisme physiopathologique commun au niveau cellulaire (17,18).

D'autres produits de gènes présents sur le chromosome 21 ont peut-être un rôle important également dans la survenue de la démence : la superoxyde dismutase 1 (SOD1), impliquée dans le métabolisme des radicaux libres et dans certaines formes de sclé-

rose latérale amyotrophique ; les protéines DSCR1 (DSCR1, ZAK14, DSCR1L2...) fortement exprimées dans le système nerveux central et importantes pour les fonctions synaptiques et de signalisation intracellulaire (19) ; la protéine S100B qui est synthétisée par les astrocytes et qui intervient dans la régulation neuronale, la croissance nerveuse et la neuro-inflammation (20) ; la protéine SorCS1 (*sortilin related VPS10 domain containing receptor 1*) qui régule l'activité γ -sécrétase et dès lors le métabolisme de l'APP et la formation de peptide A β 42 (21) ...

Il y a donc beaucoup d'arguments pour suggérer que la démence qui s'installe progressivement chez les patients atteints de syndrome de Down est très proche de celle qui caractérise la maladie d'Alzheimer avec une physiopathologie partiellement commune où le métabolisme du précurseur du peptide amyloïde et des troubles du transport neuronal sont déterminants. Ceci conduit dès lors aux mêmes perspectives de traitement et de prévention de la dégradation intellectuelle dans la trisomie 21 et dans la maladie d'Alzheimer (22)

LE TRAITEMENT DU DÉCLIN COGNITIF DES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROME DE DOWN

Une question essentielle est celle du traitement médicamenteux éventuel pour freiner ou prévenir la dégradation mentale chez les patients trisomiques âgés.

Des perspectives de traitement symptomatique existent. La maladie d'Alzheimer est caractérisée en matière de neurotransmission par une atteinte importante, mais non sélective, des neurones cholinergiques des noyaux de Meynert et un déficit cholinergique cortical. Il y a effondrement des taux de l'enzyme choline-acétyl transférase, diminution de la transmission cholinergique nicotinique et muscarinique corticale. Ceci a conduit à un traitement symptomatique au moyen de médicaments anticholinestérasiques. Ces derniers, commercialisés depuis plus de dix ans, ne montrent qu'un effet bénéfique modeste au début de la maladie d'Alzheimer.

Très peu d'études ont été réalisées avec les médicaments anticholinestérasiques dans le syndrome de Down mais les résultats sont contradictoires et globalement décevants (23,24). Par ailleurs, d'autres stimulants cognitifs sont en cours d'étude avec des modes d'actions divers dont certains très originaux. C'est le cas d'un agoniste partiel du récepteur GABA-ergique de type 5, ou GABRA5-récepteur. On sait en effet que le récepteur GABA-benzodiazépine est formé de 5 sous-unités différentes dont certaines sont impliquées plus sélectivement dans les fonctions d'attention et de rétention mnésique, alors que d'autres sous-unités

sont importantes pour les propriétés anxiolytiques ou soporifiques. Le récepteur GABRA5 est impliqué dans les troubles mnésiques post-anesthésie par des dérivés tels l'isoflurane. Des antagonistes ou inhibiteurs partiels du récepteur GABRA5 ont été identifiés, en particulier dans les laboratoires de la société Roche (surnommée « the GABA-ergic company » tant leur expérience est grande dans ce domaine) et ces médicaments pourraient aussi s'avérer utiles dans d'autres types de troubles cognitifs. Ce sont potentiellement des activateurs cognitifs. Un agoniste inverse des récepteurs de type α 5-GABAergiques de type A, le RG1662, est en cours d'étude chez des patients atteints de syndrome de Down avec atteinte cognitive (25). Les études cliniques BP2561, BP25612 et BP25543 dans le syndrome de Down sont en cours et s'accompagnent de diverses études pharmacocinétiques et d'études de marqueurs biologiques et pharmacodynamiques (CSF-A β 42, (C¹¹)PIB-PET, FDG-PET, fMRI, études de doses entre 80 et 370 mg/j., ...). C'est un domaine particulièrement intéressant car il est en rapport avec les plus récentes et les plus passionnantes découvertes en neuropharmacologie dans le domaine de l'apprentissage, de la mémoire et de la cognition.

Il y a par contre à l'heure actuelle très peu de perspectives en matière de traitement susceptible d'enrayer la progression de la démence. On rejoint ici les échecs et le pessimisme qui, ces dernières années, ont marqué la recherche de traitement dans la maladie d'Alzheimer malgré les réels progrès en ce qui concerne la connaissance de la physiopathologie. Un ambitieux projet vient de débuter pour étudier l'évolution de bio-marqueurs chez des patients atteints du syndrome de Down (22) (ClinicalTrials.gov id. NCT02141971). Ce projet est proche de celui qui est en cours pour suivre l'évolution des marqueurs biologiques (charge amyloïde cérébrale, marqueurs dans le liquide céphalo-rachidien, évolution neuropsychologique) chez des patients non symptomatiques mais porteurs de mutations génétiques caractéristiques de formes héréditaires (DIAN – Dominantly inherited Alzheimer Network- observational study. ClinicalTrials.gov id. NCT00869817). Dans ce dernier cas, les anomalies biologiques surviennent de nombreuses années avant les premiers symptômes cliniques et l'objectif d'une étude récente complémentaire de phase II/III portant sur 210 patients est d'évaluer l'effet d'un traitement médicamenteux (anticorps monoclonaux dirigés contre la substance amyloïde) administré dès cette phase pré-symptomatique (DIAN-TU trial ; A study of potential disease modifying treatments (Gantenerumab or Solanezumab versus placebo) in individuals at risk for or with a type of early onset Alzheimer's disease caused by a genetic mutation. ClinicalTrials.gov. id. NCT01760005). Récemment, des expérimentations *in vitro* ont montré la possibilité de « réduire au silence » le chromosome 21 supplémentaire dans des

cellules en culture provenant de patients trisomiques. C'est par l'insertion d'un large gène inactivateur (XIST) par transgénèse (26) que ce gène du chromosome X, qui normalement inactive la seconde copie du chromosome X chez les femmes, inhibe la lecture du chromosome 21 supplémentaire. Cette insertion du gène XIST réprime en particulier la transcription du gène de l'APP, qui code pour le précurseur de la protéine β -amyloïde. Ces travaux très médiatisés sont remarquables mais on est très loin encore d'une application thérapeutique de ce que l'on appelle déjà la « thérapie chromosomique » (26). Ces approches fondamentales ouvrent cependant d'importantes perspectives pour mieux comprendre les anomalies précoces du développement cérébral qui surviennent chez les patients trisomiques (27).

Soulignons encore l'importance des traitements non médicamenteux, en particulier de l'exercice physique et du sport. En Hollande, plus de 80% des patients trisomiques de moins de 30 ans sont intégrés dans des programmes d'activité physique et de sport adaptés à leurs difficultés et à leurs antécédents (A. Coppus, communication). Une méta-analyse récente conclut aussi à un effet bénéfique sur la motricité et l'équilibre des patients (28) et le bénéfice psychologique est connu de tous les soignants qui accompagnent des patients trisomiques.

RÉFÉRENCES

- Down J.L.H. Observations of an Ethnic Classification of Idiots. *London Hospital Reports* 1866; 3: 259-262.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *CR Acad Sci (Paris)* 1959 ; 248 : 602-603.
- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *CR Acad Sci (Paris)* 1959 ; 248 : 1721-1722.
- Gautier M. Cinquantenaire de la trisomie 21. Retour sur une découverte. *Med Sci* 2009 ; 25 : 311-316.
- Coppus A, Evenhuis H, Verbene GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, van Duijn C. Dementia and mortality in persons with down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006; 50: 768-777.
- Gedye A. Dementia scale for Down syndrome Manual. Vancouver, Gedye Research and Consulting, 1995
- Beciani S, Vetro E, Barisnikov K, Detraux JJ, Van der Linden M. Elaboration d'une batterie d'évaluation des signes du vieillissement dans la trisomie 21. *Rev Francoph Deficience Intellect* 2011 ; 22: 129-140.
- D'Abrera JC, Holland AJ, Landt J, Stocks-Gee G, Zaman S. A neuroimaging proof of principle study of Down's syndrome and dementia; ethical and methodological challenges in intrusive research. *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 105-118.
- Nelson LD, Siddarth P, Kepe V, Scheibel KE, Huang SC, Barrio JR, *et al.* Positron emission tomography of brain β -amyloid and tau levels in adults with Down syndrome. *Arch Neurol* 2011; 68: 768-774.
- Richtmeier JT, Baxter LL, Reeves RH. Parallels of craniofacial maldevelopment in Down syndrome and Ts65DN mice. *Dev Dyn* 2000; 217: 137-145.
- Olson LE, Richtmeier JT, Leszl J, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific DS phenotypes. *Science* 2004; 306: 687-690.
- Cataldo A, Rebeck G, Ghetti B, Hulette C, Lippa C, Van Broeckhoven, C, *et al.* Endocytic disturbances distinguish among subtypes of Alzheimer's disease and related disorders. *Ann Neurol* 2001; 50: 661-665.
- Cataldo A, Petanceska S, Terio N, Peterhoff C, Durham R, Mercken M, *et al.* Ab localization in abnormal endosomes : association with earliest Ab elevation in AD and Down Syndrome. *Neurobiol Aging* 2004; 58:1263-1272.
- Ginsberg SD, Mufson E, Alldred MJ, Counts SE, Wu J, Nixon R. Upregulation of select rab-GTPases in cholinergic basal forebrain neurons in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Chem Neuropathol* 2011; 42:102-110.
- Zeigerer A, Gilleron G, Bogorad R, Marisco G, Nonaka H, Seifert S, *et al.* Rab5 is necessary for the biogenesis of the endolysosomal system in vivo. *Nature* 2012; 485:465-470.
- Jiang Y, Mullaney K, Peterhoff C, Che S, Schmidt S, Boyer-Boiteau A, *et al.* Alzheimer's-related endosome dysfunction in Down syndrome is A β -independent but requires APP and is reversed by BACE-1 inhibition. *Proc Nat Acad Sci USA* 2010; 107: 1630-1635.
- Hutagalung AH, Novick PJ. Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology; *Physiol Rev* 2011, 91: 119-149.
- Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative diseases. *Nature Med* 2013; 19:983-994.

RÉFÉRENCES

19. Fuentes JJ, Genesca L, Kingsbury T, Cunningham K, Perez-Riba M, Estivill X, *et al.* DSCR1, overexpressed in Down Syndrome, is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. *Human Mol Genet* 2000; 11:1681-1690.
20. Wilcock DM, Griffin ST. Down's syndrome, neuroinflammation and Alzheimer neuro-pathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013; 10: 84-94.
21. Reitz C, Tokuhiro S, Clark LN, Conrad C, Vonsattel JP, Hazrati LN, *et al.* SORCS1 alters amyloid precursor protein processing and variants may increase Alzheimer's disease risk. *Ann Neurol* 2011. 69: 47-64.
22. Ness S, Fafii M, Aisen P, Krams M, Silverman W, Manji H. Down's syndrome and Alzheimer's disease : towards secondary prevention. *Nature review* 2012; 11:655-656.
23. Mohan M, Carpenter PK, Bennett C. Donepezil for dementia in people with Down syndrome. *Cochrane database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD OO7178, PMID19160328.
24. Kishani PS, Heller JH, Spiridigliozzi GA, Lott I, Escobar L, Richardson S, *et al.* Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10-17. *Am J Med Genet* 2010; 152: 3028-3035.
25. Zurek AA, Bridgwater EM, Orser BA. Inhibition of $\alpha 5$ g-aminobutyric acid type A receptors resptores recognition memory after general anestheasia. *Anesth Analg* 2012; 114: 845-855.
26. Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang JC, Kolpa HJ, Cotton AM, *et al.* Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature* 2013; 500: 296-300.
27. Haydar TF, Reeves RH. Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci* 2012; 35: 81-91.
28. Li C, Chen S, How YM, Zhang AL. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome : a systematic review of randomized-controlled trials. *Int J Rehab Res* 2013; 36: 187-195.

SUMMARY

Degenerative dementia of Alzheimer type is very common in elderly patients with Down's syndrome. In 1959, trisomy 21 was identified as the cause of Down's syndrome, and several genes on chromosome 21 have been closely associated with this disease. The amyloid peptide precursor (APP) gene encodes β -amyloid protein, which has been shown to accumulate in the brain of Alzheimer's disease patients but also in that of those suffering from Down's syndrome. While this accumulation may be due to APP overexpression, it may also be linked to intracellular vesicular trafficking abnormalities and especially disruption of retrograde endosome transport. In recent decades, there has been increasing research on Down's syndrome-associated dementia, because researchers know that this condition would likely enable a better pathophysiological understanding of both trisomy 21 and Alzheimer's disease

KEY WORDS

Down's syndrome, trisomy 21, Alzheimer

Correspondance :

Pr. JEAN-MARIE MALOTEAUX

Cliniques universitaires Saint-Luc (1080)
Service de neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

Université catholique de Louvain (UCL),
Institute of Neuroscience (IoNS), Neuropharmacology
(5437), B-1200 Brussels, Belgium.

E-mail: jean-marie.maloteaux@uclouvain.be

AVANCÉES RÉCENTES DANS LA COMPRÉHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

N.G.V. Muls¹, S. El Sankari², V. van Pesch¹⁻²

La sclérose en plaques peut actuellement être définie comme une affection inflammatoire chronique, démyélinisante et neurodégénérative du système nerveux central associée à une dérégulation de l'immunité systémique. Cette affection résulte de l'interaction entre une susceptibilité multigénique complexe et des facteurs environnementaux variés, encore incomplètement élucidés. Dans les formes progressives de la maladie, elle se caractérise également par une inflammation compartimentalisée au sein du système nerveux central. Cette revue synthétise les connaissances actuelles concernant la physiopathologie de la sclérose en plaques.

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) se définit comme une affection inflammatoire multifocale chronique démyélinisante du système nerveux central (SNC) (1). Les premières descriptions anatomo-cliniques de cette maladie furent publiées en 1868 par le neurologue français Jean-Marie Charcot. Il fut le premier à rapporter le cas de patients présentant des dysfonctionnements neurologiques intermittents, associés à des infiltrats inflammatoires périvasculaires dans la substance blanche du cerveau et de la moëlle épinière. Il nomma cette entité « sclérose en plaques disséminées ». Il est actuellement reconnu que la SEP se caractérise également par des lésions de destruction axonale et un défaut des mécanismes de réparation intrinsèques au SNC (2,3). Il est aussi actuellement démontré que la SEP est associée à une dérégulation immunitaire systémique (4).

La SEP est caractérisée par la survenue de symptômes et/ou de signes cliniques compatibles avec une atteinte de la substance blanche du SNC, après exclusion d'autres étiologies, notamment infectieuses ou auto-immunes systémiques. Son diagnostic repose actuellement sur des critères cliniques et radiologiques, démontrant une dissémination spatiale et temporelle de l'affection (5).

FORMES DE SEP

L'évolution clinique d'un patient n'est pas prévisible. Dans 85% des cas, la maladie débute sous la forme de poussées suivies de périodes de rémission. Les poussées sont caractérisées par la survenue de nouveaux symptômes neurologiques ou par l'exacerbation d'anciens symptômes. Les poussées reflètent la survenue d'un processus inflammatoire aigu focal au sein du SNC, tandis que l'accumulation du handicap est liée à une perte axonale irréversible. La répétition de poussées entrecoupées de périodes de rémission définit la forme récurrente-rémittente de la maladie. La récupération du déficit neurologique après chaque poussée n'est pas toujours complète. Après 10-15 ans de maladie, la détérioration neurologique devient progressive pour la moitié des patients. Il s'agit alors de la forme secondaire progressive de la SEP. Dans 15% des cas, l'évolution clinique est d'emblée progressive, caractérisée par la détérioration continue des facultés neurologiques. Dans ce cas, on parle de forme primaire progressive.

La progression du handicap est évaluée à l'aide de l'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (6). Cette échelle s'étend de 0 à 10 et quantifie le handicap de huit systèmes fonctionnels (pyramidal, cérébelleux, tronc cérébral, sensitif, sphinctérien, visuel, mental et enfin les capacités ambulatoires).

DIAGNOSTIC ET SUIVI DE LA SEP. RÔLE DE L'IMAGERIE

À ce jour, il n'existe aucun critère pathognomonique permettant de poser le diagnostic de SEP. Par conséquent, son diagnostic repose sur la démonstration d'une dissémination spatiale et temporelle selon les critères de McDonald (5).

Bien que le diagnostic de SEP reste basé sur des caractéristiques cliniques, la place de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est devenue prépondérante, et cette technique joue aujourd'hui un rôle fondamental dans le diagnostic précoce de la maladie et son suivi. En effet, les différents paramètres

de suivi IRM (lésions en séquence T2/FLAIR, lésions en séquence T1, et enfin lésions rehaussantes après injection de gadolinium) correspondent chacun à un aspect de la pathologie. Les lésions hyperintenses T2/FLAIR correspondent à des foyers de démyélinisation. Les lésions hypointenses T1 reflètent une perte de substance et la destruction axonale. Enfin, les lésions rehaussantes après injection intraveineuse de gadolinium sont appelées communément des « plaques actives », car elles correspondent à des foyers de rupture aiguë de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Ces lésions dites « actives » sont un reflet de l'activité inflammatoire de la maladie et leur détection joue un rôle dans les décisions thérapeutiques actuelles.

Outre l'usage de l'IRM comme outil qualitatif pour visualiser l'activité inflammatoire liée à la SEP, la volumétrie par IRM pour le suivi de l'atrophie cérébrale, comme reflet de la perte axonale est en cours d'évaluation. Cette atrophie progresse plus rapidement chez les sujets atteints de SEP que chez les sujets normaux du même âge (7). La mesure de l'atrophie cérébrale pourrait constituer dans un futur proche un outil supplémentaire dans le suivi des patients atteints de SEP.

La ponction lombaire reste un outil précieux dans le cadre du diagnostic différentiel. En effet, la présence de bandes d'immunoglobulines G oligoclonales spécifiques du liquide céphalo-rachidien (LCR) est retrouvée dans 95% des cas de SEP.

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA SEP

Avec une prévalence de 1/1000, la SEP constitue la 1^{ère} cause non traumatique de handicap de l'adulte jeune entre 20 et 40 ans. La SEP peut être invalidante non seulement du point de vue physique, mais également cognitif, psychologique, social et familial. Deux millions et demi de personnes en sont atteintes au niveau mondial (MS atlas online). En Belgique, 12 000 individus en sont atteints et son incidence est de 450 nouveaux cas par an environ. La SEP touche 2 femmes pour 1 homme. L'incidence de l'affection a tendance à augmenter dans la population féminine tant en Europe du nord qu'en Amérique du Nord (8,9). À ce jour, ce phénomène n'a pas encore trouvé d'explication, mais suggère l'implication de facteurs environnementaux liés au sexe non encore élucidés.

FACTEURS PRÉDISPOSANTS

Bien qu'elle ait été décrite depuis plus d'un siècle par Jean-Martin Charcot, l'étiologie précise de l'affection reste inconnue. La SEP ne découle pas d'une cause

unique mais résulte de l'influence de composantes génétiques et environnementales.

1. Vitamine D et SEP

La prévalence de la SEP varie considérablement à travers le monde. Elle augmente avec la distance par rapport à l'équateur. Ainsi, elle est accrue en Europe et autour du bassin méditerranéen tandis qu'elle est très faible en Afrique et en Asie. La vitamine D a des propriétés immunomodulatrices pouvant théoriquement avoir des effets bénéfiques dans des affections dysimmunitaires telles que la SEP (10,11). Des études réalisées dans différents pays (France, Royaume-Uni) ont en effet mis en évidence une corrélation inverse entre la prévalence de la SEP et le niveau d'irradiation solaire (comme marqueur du niveau d'ensoleillement) (12,13). Le degré d'irradiation solaire est corrélé au taux sanguin de vitamine D (14). Or, c'est le degré d'exposition aux ultraviolets B qui catalyse la transformation du 7-déhydrocholestérol en cholécalférol ou vitamine D₃. Une étude de cas-témoins réalisée sur une cohorte de sept millions de militaires américains a mis en évidence que des niveaux sanguins élevés de 25-hydroxy (25-OH) vitamine D₃ (> 99 nmol/L), surtout avant l'âge de 20 ans chez les caucasiens sont associés à un risque moindre (-60%) de développer la SEP (15). Par incrément de 10 ng/ml de 25-OH vitamine D₃, certaines études ont montré une diminution de 15% du risque d'avoir une nouvelle lésion T2 à l'IRM cérébrale et de 32% du risque d'avoir une lésion « active » à l'IRM (16). Lorsque le taux sanguin en 25-OH vitamine D₃ double, cela diminue de 27% le risque d'avoir une poussée sur une période de 6 mois (17). Plusieurs questions restent cependant encore en suspens : Peut-on prévenir le risque de SEP en supplémentant des groupes à risques en vitamine D ? Y a-t-il un bénéfice pour un patient atteint de SEP à prendre des suppléments de vitamine D ? Est-ce que le taux de vitamine D influence la réponse aux traitements immunomodulateurs ? Des études de supplémentation en vitamine D sont actuellement en cours pour tenter d'y répondre.

2. Facteurs de risques cardio-vasculaires et SEP

Le tabagisme est associé à un risque accru (+50%) de développer la SEP, indépendamment de l'âge de début du tabagisme. Il existe une relation dose-réponse et le risque lié au tabagisme persiste jusque 10 ans après arrêt de la consommation. Le tabagisme est associé à un risque accru de deuxième poussée après un syndrome cliniquement isolé (1^{ère} poussée de SEP). Il est par ailleurs un facteur de risque d'évolution vers la phase secondaire progressive de la maladie. Il est corrélé à une charge lésionnelle majorée à l'IRM ainsi qu'à une atrophie cérébrale plus marquée (18).

Par ailleurs, plus récemment, certaines études épidémiologiques ont mis en évidence que la surcharge pondérale constituait un facteur de risque indépendant pour la SEP (19).

3. Virus Epstein-Barr et SEP

L'implication de plusieurs agents infectieux dans le développement de la SEP a été suggérée, mais les preuves scientifiques de causalité sont restées équivoques, exception faite du virus Epstein-Barr (EBV), qui cause la mononucléose. Dans la population générale, le taux d'infection pour le virus EBV est élevé (94,2%). Toutefois, on constate que la quasi-totalité (99,5%) des patients atteints de SEP est séropositive pour ce virus (20). Certaines études ont montré que le risque de développer une SEP est plus élevé en cas de survenue de mononucléose infectieuse (x2,3). Ce risque est corrélé au taux d'anticorps anti-EBNA-1.

4. Susceptibilité génétique et SEP

Alors que le risque de la population générale est estimé à 0,1%, le risque de développer une SEP parmi les membres d'une famille au premier degré atteint environ 3%. Cependant, la concordance entre jumeaux monozygotes n'atteint que 20-30% (21). Cette observation implique que la composante génétique seule n'est pas suffisante pour induire la maladie. Le facteur principal impliqué dans cette hérédité est l'allèle HLA-DRB1*15 du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Dans les pays à forte prévalence pour la SEP, 14-30% de la population en est porteuse. Cet allèle représente à lui seul 10% de la susceptibilité génétique à la SEP. Sa fréquence est plus importante dans la population féminine et sa pénétrance augmente au cours du temps (22,23).

Les progrès en séquençage du génome humain ont permis d'identifier plus de 110 variants génétiques supplémentaires, dont la majorité sont impliqués dans le fonctionnement de l'immunité cellulaire²¹. Ceux-ci expliquent jusqu'à 28% de l'hérédité au sein d'une fratrie.

IMMUNOPATHOLOGIE DE LA SEP

La caractéristique principale de la SEP est la survenue de lésions (appelées « plaques ») multifocales de démyélinisation au sein du SNC. Ces plaques ont une taille pouvant aller de quelques millimètres à plus d'un centimètre. Historiquement, il était considéré que ces lésions n'affectaient que la substance blanche. Il est aujourd'hui reconnu que des lésions démyélinisantes intra-corticales peuvent également survenir. L'infiltrat inflammatoire périvasculaire se compose de macrophages, de lymphocytes T et B ainsi que de cellules microgliales et de macrophages.

La SEP se caractérise également par une composante de dégénérescence axonale (2). Celle-ci peut-être détectée dès les stades précoces de la maladie (24). Elle est liée au dysfonctionnement mitochondrial induit par la réaction inflammatoire (25).

DÉRÉGULATION IMMUNITAIRE DANS LA SEP

Le SNC a longtemps été considéré comme un site immunologiquement privilégié protégé des agressions extérieures par la BHE. L'activation en périphérie de lymphocytes mémoires auto-réactifs entraîne notamment la sécrétion de médiateurs inflammatoires appelés cytokines et chémokines. Celles-ci altèrent la BHE, permettant la migration des lymphocytes et d'autres cellules immunitaires dans le parenchyme du SNC. La réactivation des lymphocytes in situ déclenche une cascade de réactions inflammatoires qui détruisent la gaine de myéline entourant les axones du SNC. En particulier, les lymphocytes produisant de l'interleukine-17 (IL-17) sont impliqués dans la physiopathologie des poussées de SEP (26,27). D'autres cellules du système immunitaire sont également impliquées dans la cascade inflammatoire, tels que les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes CD8⁺ ou les lymphocytes B. Les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ sont impliqués dans la dégénérescence axonale aiguë (28). Les lymphocytes B se différencient en plasmoblastes dans le LCR et sont responsables de la production des bandes d'IgG oligoclonales détectées à la ponction lombaire (29). Au fur et à mesure que progresse l'affection, l'inflammation devient compartimentalisée au sein du SNC, avec activation diffuse de la microglie et formation de follicules méningés ectopiques de lymphocytes B (30). Ceux-ci entraînent, par sécrétion de facteurs neurotoxiques, des lésions de démyélinisation sous-piale, extrêmement spécifiques de la SEP ainsi que de la destruction axonale.

CONCLUSIONS

Malgré plusieurs décennies de recherches intensives dédiées à l'étude de la SEP, les facteurs déclenchants précis de cette affection ne sont que partiellement résolus. La compréhension de la physiopathologie de la SEP a néanmoins beaucoup évolué ; on sait aujourd'hui qu'elle résulte de l'interaction entre une susceptibilité multigénique complexe et de facteurs environnementaux variés. Maladie considérée jadis comme purement démyélinisante, la SEP peut actuellement être définie comme une affection inflammatoire chronique, démyélinisante ET neurodégénérative du SNC, atteignant non seulement la substance blanche sous corticale mais également le cortex. Elle est associée à une dérégulation immunitaire systémique. Dans les formes progressives de

la maladie, elle se caractérise également par une inflammation compartimentalisée au sein du SNC, sans rupture de la BHE.

Les défis futurs à relever par la recherche sont : l'identification des facteurs déclenchants inauguraux, la meilleure compréhension des corrélations entre génotype et phénotype, l'élucidation précise

des mécanismes immunitaires impliqués et de leurs liens avec la neurodégénérescence, et enfin la mise au point de biomarqueurs à usage diagnostique, de suivi ou de pronostic. De cette manière, de nouveaux traitements, plus ciblés et plus efficaces, pourront être mis au point afin de vaincre la SEP.

RÉFÉRENCES

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359(9313):1221-31.
2. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338(5):278-85.
3. Fancy SP, Kotter MR, Harrington EP, Huang JK, Zhao C, Rowitch DH, *et al.* Overcoming remyelination failure in multiple sclerosis and other myelin disorders. *Exp Neurol* 2010; 225(1):18-23.
4. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:683-747.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69(2):292-302.
6. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11):1444-52.
7. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 2002; 125(Pt 8):1676-95.
8. Trojano M, Lucchese G, Graziano G, Taylor BV, Simpson S, Jr., Lepore V, *et al.* Geographical variations in sex ratio trends over time in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012; 7(10):e48078.
9. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, *et al.* Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006; 5(11):932-6.
10. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9(6):599-612.
11. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. *Brain* 2009; 132(Pt 5):1146-60.
12. Orton SM, Wald L, Confavreux C, Vukusic S, Krohn JP, Ramagopalan SV, *et al.* Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011; 76(5):425-31.
13. Ramagopalan SV, Handel AE, Giovannoni G, Rutherford Siegel S, Ebers GC, Chaplin G. Relationship of UV exposure to prevalence of multiple sclerosis in England. *Neurology* 2011; 76(16):1410-4.
14. Pierrot-Deselligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010; 133(Pt 7):1869-88.
15. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296(23):2832-8.
16. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, *et al.* Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012; 72(2):234-40.
17. Runia TF, Hop WC, de Rijke YB, Buljevac D, Hintzen RQ. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(3):261-6.
18. Jafari N, Hintzen RQ. The association between cigarette smoking and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2011; 311(1-2):78-85.
19. Hedstrom AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, *et al.* Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology* 2014; 82(10):865-72.
20. Lucas RM, Hughes AM, Lay ML, Ponsonby AL, Dwyer DE, Taylor BV, *et al.* Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82(10):1142-8.
21. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol* 2014; 13(7):700-9.
22. Chao MJ, Herrera BM, Ramagopalan SV, Deluca G, Handunnetthi L, Orton SM, *et al.* Parent-of-origin effects at the major histocompatibility complex in multiple sclerosis. *Hum Mol Genet* 2010; 19(18):3679-89.
23. Irizar H, Munoz-Culla M, Zurriain O, Goyenechea E, Castillo-Trivino T, Prada A, *et al.* HLA-DRB1*15:01 and multiple sclerosis: a female association? *Mult Scler* 2012; 18(5):569-77.
24. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, Schuchardt J, Bruck W. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002; 125(Pt 10):2202-12.
25. Witte ME, Mahad DJ, Lassmann H, van Horssen J. Mitochondrial dysfunction contributes to neurodegeneration in multiple sclerosis. *Trends Mol Med* 2014; 20(3):179-87.

RÉFÉRENCES

26. Muls N, Jnaoui K, Dang HA, Wauters A, Van Snick J, Sindic CJ, *et al.* Upregulation of IL-17, but not of IL-9, in circulating cells of CIS and relapsing MS patients. Impact of corticosteroid therapy on the cytokine network. *J Neuroimmunol* 2012; 243(1-2):73-80.
27. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, *et al.* T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol* 2009; 65(5):499-509.
28. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain* 2000; 123 (Pt 6):1174-83.
29. von Budingen HC, Gulati M, Kuenzle S, Fischer K, Rupprecht TA, Goebels N. Clonally expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system autoimmune demyelination produce "oligoclonal bands". *J Neuroimmunol* 2010; 218(1-2):134-9.
30. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, *et al.* Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4):1089-104.

SUMMARY

Multiple sclerosis is currently defined as a chronic inflammatory disease of the central nervous system, characterized by demyelination and axonal loss. It is associated with a systemic immune dysregulation. The condition results from the interaction between a complex multigenic susceptibility and various environmental factors, which are still incompletely elucidated. This review summarizes our current knowledge about the physiopathology of multiple sclerosis.

KEY WORDS

Multiple Sclerosis, physiopathology, immunology, epidemiology, genetics

AFFILIATIONS

- ¹ Unité de Neurochimie, Institute of Neuroscience, Université catholique de Louvain
- ² Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc

A focus on MS



Benefits today and tomorrow



L.BE.10.2013.1521

 **BETAPLUS[®]**
my support programme



We're steadfast in our commitment to the MS community, with experts dedicated to delivering new approaches for confronting this disease now and in the future.

Genzyme is committed to working harder so patients can live better—because in the fight against MS, we're all in this together. And, guess what? We're not backing down.

Multiple sclerosis is not just a disease—it's a challenge

Challenge accepted.

LES TRAITEMENTS DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES : ACTUALITÉS ET PERSPECTIVES

S. El Sankari et V. van Pesch⁽¹⁾

L'arsenal thérapeutique contre la SEP s'est remarquablement enrichi ces dernières années. Nous disposons aujourd'hui de traitements de 2nde ligne, plus efficaces que les traitements immunomodulateurs injectables, mais nécessitant des précautions d'emploi spécifiques. D'ici fin 2015, deux traitements de 1^{ère} ligne par voie orale seront commercialisés en Belgique, permettant, à efficacité identique aux injectables, d'améliorer la compliance en évitant les effets secondaires (syndromes pseudo-grippaux/réactions cutanées). De nombreuses nouvelles molécules, aux mécanismes d'action encore plus spécifiques, sont en développement. La définition de stratégies thérapeutiques adaptées, basées sur des biomarqueurs spécifiques, devront permettre de relever le défi de ces choix complexes.

INTRODUCTION

Peu de pathologies ont fait l'objet, comme la Sclérose en Plaques (SEP), d'une extension remarquable de l'arsenal thérapeutique au cours des deux dernières décennies. En effet, depuis les premiers travaux de Charcot, l'intérêt est resté, pendant près d'un siècle, concentré sur les descriptions anatomo-cliniques riches et variées, dans le cadre de cette maladie plurifocale et hétérogène du système nerveux central (SNC). Les progrès réalisés au cours des trente dernières années dans le domaine de l'immunologie ont permis de mieux appréhender les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP, et de développer des molécules tendant à réguler certaines étapes de la cascade inflammatoire, responsable des poussées de la maladie. Ainsi, à côté des traitements anti-inflammatoires systémiques, comme les corticoïdes, utilisés pour raccourcir et atténuer les poussées une fois déclarées, et des traitements symptomatiques, visant à atténuer les symptômes séquellaires spécifiques, nous disposons aujourd'hui d'une dizaine de traitements de fond validés par des études cliniques de phase III, visant à prévenir les poussées, à contrôler les marqueurs IRM de l'inflammation, et, pour certains, à modifier le risque d'évolution du handicap.

TRAITEMENTS DE PREMIÈRE LIGNE

Le 1^{er} Interféron bêta (IFN β -1b ou Bétaféron®) a reçu l'approbation de la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1993, de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) en 1995, pour le traitement des formes rémittentes-récurrentes (RR) de SEP. Cette approbation fut ensuite accordée à deux autres préparations d'IFN β -1a, l'Avonex® et le Rebif®. Leurs mécanismes d'action, bien qu'imparfaitement élucidés, consistent en une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, une inhibition de la présentation d'antigènes, conduisant à une diminution de l'activation des lymphocytes T, de l'expression des cellules d'adhésion, et de la pénétration des lymphocytes T activés à travers la BHE (1). Les études pivot comparant chacun de ces produits contre placebo ont démontré une réduction du taux annuel de poussées (de 30 à 40%), ainsi qu'une réduction du nombre de nouvelles lésions à l'IRM (2).

L'acétate de Glatiramère (Copaxone®), un copolymère synthétique de quatre acides aminés, présentant des séquences similaires à la Protéine Basique de Myéline, a des effets périphériques et centraux sur l'immunité adaptative et innée, ainsi que de potentiels effets neuroprotecteurs (3). Elle a démontré une efficacité comparable aux interférons, basée sur les mêmes critères d'évaluation, et a reçu l'approbation dans les mêmes indications (4).

Plus récemment chacun de ces produits a démontré, en comparaison avec un placebo, la capacité de retarder la survenue d'une 2^{ème} poussée chez des patients ayant présenté un Syndrome Cliniquement Isolé (CIS), correspondant à une 1^{ère} poussée de SEP (5, 6, 7).

Ces traitements, utilisés maintenant depuis une vingtaine d'années, n'ont pas montré d'effets indésirables graves ou inattendus. Néanmoins, leur modalité d'administration par injection (intramusculaires ou sous cutanées, de 1 fois par semaine jusqu'à tous les jours) et leurs effets secondaires (syndromes pseudo-grippaux pour les interférons, réactions inflammatoires locales et lipodystrophie pour les injections

sous-cutanées) sont responsables d'arrêts fréquents de traitement (jusqu'à 3% d'arrêt/an) (8). Par ailleurs, ces traitements n'ont qu'une efficacité partielle sur la réduction du taux de poussées. De plus, ils n'ont pas démontré d'effet significatif sur la progression du handicap, notamment à long terme.

TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE

Natalizumab (Tysabri®)

Le Natalizumab (NTZ) est le 1^{er} anticorps monoclonal approuvé dans la SEP ; il est dirigé contre la sous-unité α du récepteur VLA-4 exprimé en particulier à la surface des cellules T, empêchant ces dernières d'interagir avec les molécules d'adhésion vasculaire endothéliale, et bloquant ainsi la diapédèse des cellules inflammatoires vers le SNC. Deux études pivot (AFFIRM et SENTINEL (9, 10)) ont démontré, versus placebo, l'efficacité spectaculaire de 300 mg de NTZ en perfusions intraveineuses mensuelles : réduction de 68% du taux annualisé de poussées, de 42% de la progression du handicap, de 83% des nouvelles lésions T2, et de 92% des lésions prenant le Gadolinium. Cette grande efficacité permet d'introduire la notion de « patients indemnes de tout signe d'activité (clinique et radiologique) de la maladie », proportion estimée à 37% avec le NTZ (11). Bien que globalement bien toléré, l'utilisation du NTZ est associée à un risque de complication infectieuse sévère, potentiellement létale, du SNC, la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (ou LEMP), par réactivation du virus JC, un Polyomavirus ubiquitaire dans la population. Comme les virus de la famille Herpès, ce virus persiste à vie chez l'individu. Il ne se réactive qu'en cas d'immunodépression pour provoquer une infection lytique des oligodendrocytes au niveau du système nerveux central. La séroprévalence du virus JC atteint 50% dans la population générale (12). Les trois facteurs de risque identifiés pour la survenue d'une LEMP sous NTZ consistent en un statut séropositif pour le JC Virus, une exposition antérieure à un traitement immunosuppresseur, et une durée d'exposition au NTZ de plus de deux ans ; la combinaison de ces trois facteurs de risque amenant le risque de LEMP à 11.1/1000 patients. Un algorithme de stratification du risque a dès lors été établi, ainsi que des recommandations pour une surveillance clinique et radiologique spécifiques, permettant de réévaluer régulièrement ce risque et d'en discuter avec chaque patient (13). Néanmoins, la décision d'interruption du traitement doit être contrebalancée par l'existence d'une reprise de l'activité inflammatoire (14), voire d'un « effet rebond » à l'arrêt (15). Le Tysabri est donc autorisé comme traitement de 2^{nde} ligne en cas d'échec d'un traitement injectable par immunomodulateurs ou en cas de maladie agressive d'emblée. Son utilisation est réservée aux neuro-

logues « experts », selon les critères établis par l'INAMI en 2012.

Fingolimod (Gilenya®)

Le Fingolimod est le 1^{er} traitement oral approuvé dans les formes rémittentes de la SEP, par la FDA en 2010, et en 2^{nde} ligne par l'EMA en 2011. C'est un modulateur du récepteur à la Sphingosine 1-phosphate (S1P), dont le mécanisme d'action est la rétention des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Deux études pivot, FREEDOMS (16) et TRANSFORMS (17) ont prouvé la supériorité d'une gélule quotidienne de 0.5 mg de Gilenya, respectivement par rapport au placebo et à l'Avonex, sur les critères habituels précédemment cités, avec une proportion de patients « indemnes de tout signe d'activité de la maladie », estimée à 33% sous Gilenya. La principale précaution d'emploi est liée à l'existence d'un risque de bradycardie (par interaction du Fingolimod avec des récepteurs S1P de sous type 3 au niveau des cardiomyocytes), nécessitant un monitoring cardiaque lors de la 1^{ère} prise. Il faut vérifier si le patient est immunisé contre le virus VZV, sinon une vaccination est requise avant l'initiation du traitement. Un contrôle ophtalmologique sera effectué trois mois après l'initiation du traitement afin de vérifier l'absence d'œdème maculaire. De nouveaux analogues, plus sélectifs du sous-type 1 des récepteurs S1P, et à plus courte demi-vie, sont actuellement en développement pour améliorer ces contraintes (ponésimod ou sponimod).

En Belgique, Le Fingolimod a des conditions de remboursement comparables à celles du Natalizumab.

TRAITEMENTS ORAUX DE PREMIÈRE LIGNE

Le paysage thérapeutique actuel comprend d'une part, des traitements hautement efficaces mais nécessitant une prudence d'utilisation, et d'autre part des immunomodulateurs de 1^{ère} ligne, certes dénués de complications sévères, mais moyennement efficaces, et parfois mal tolérés. Ce paysage va probablement être modifié par l'arrivée imminente en Belgique de nouveaux traitements oraux, autorisés en 2014 par la FDA et l'EMA.

Térfunomide (Aubagio®)

Le mécanisme d'action innovant de cette molécule consiste en un blocage d'une enzyme mitochondriale (la dihydroorotate déshydrogénase) nécessaire à la synthèse de novo de la pyrimidine dans les cellules qui se multiplient comme les lymphocytes. D'autres actions inhibitrices sont décrites sur la production de cytokines, l'expression de molécules cellulaires de surface, et la migration cellulaire (18). Les études de phase III (TOWER, TENERE) ont démontré

l'efficacité supérieure du Tériflunomide 14 mg par jour par rapport au placebo (19) et sa non-infériorité par rapport au Rebif® (20). Les données de tolérance sont globalement positives, avec principalement des effets secondaires digestifs transitoires, une légère augmentation du risque d'infections banales (< 30%), ainsi que de la perte de cheveu (13%). La principale contrainte imposée par l'EMA est une surveillance bi-mensuelle du bilan hépatique pendant les 6 premiers mois du traitement.

Diméthyl-Fumarate (DMF ou Tecfidera®)

Il s'agit d'un méthyl ester de l'acide fumarique, dont le mécanisme d'action consiste en une activation du facteur nucléaire Nrf2, qui, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires, aurait des propriétés neuroprotectrices, en augmentant l'expression de différents agents anti-oxydants (21, 22). Une étude de phase III (DEFINE) a démontré une réduction du nombre de poussées de 53% par rapport au placebo avec 2 prises par jour de 240 mg de Tecfidera®(23). Son efficacité a été confirmée dans une étude (24) comparant le DMF à l'acétate de Glatiramère (CONFIRM). L'efficacité du Tecfidera® a aussi été démontrée sur les paramètres IRM. Bien que la progression du handicap ait été réduite significativement de 34-38% dans l'étude DEFINE, ces résultats n'ont pas pu être reproduits dans l'étude CONFIRM. La prise de DMF n'a jusqu'à présent pas entraîné d'effets secondaires majeurs, hormis la survenue de « flushing » et de troubles gastro-intestinaux. Ces effets, légers à modérés, et réversibles, surviennent surtout durant le premier mois de traitement chez 20% des patients. Ils sont gérables au moyen de traitements symptomatiques.

ANTICORPS MONOCLONAUX

L'alemtuzumab (Lemtrada®), est un anticorps monoclonal cytotoxique, dirigé contre la molécule de surface CD52 (au niveau des lymphocytes T, B et des monocytes). Il est administré en une cure annuelle (de 3 à 5 perfusions intraveineuses) et a démontré une réduction du nombre de poussées (de 50%) et de la progression du handicap, en comparaison avec le Rebif®. Son efficacité est nettement plus marquée lors de l'utilisation plus précoce du traitement (25). Néanmoins, un suivi multidisciplinaire strict durant quatre ans après la dernière perfusion est requis, en raison du risque de survenue de complications auto-immunitaires secondaires (dysthyroïdies, glomérulonéphrites ou purpura thrombopénique). Ces effets sont probablement liés à une « reprogrammation » du système immunitaire suite à l'immunosuppression profonde induite par le traitement. Cette molécule a reçu l'approbation récente de l'EMA dans les SEP rémittentes "actives", sous condition d'une surveillance

étroite des complications. La FDA a, quant à elle, émis un avis défavorable.

Une étude de phase III évaluant l'Ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé par voie intra-veineuse est en cours. Les résultats de l'étude de phase II ont montré d'excellents résultats sur les paramètres clinico-radiologiques classiques, et une tolérance améliorée par rapport au rituximab (26). Des études de phase II explorent d'autres voies, notamment la voie de l'immunité cellulaire, par exemple avec le Daclizumab, un anticorps monoclonal anti-CD25. Ce traitement induit des cellules régulatrices natural killers exprimant le récepteur de surface CD56 (26).

REMYÉLINISATION

Au-delà de ces pistes intéressantes et de plus en plus spécifiques ciblant les différents acteurs des réactions immunitaires impliquées dans la SEP, d'autres recherches visent à promouvoir la réparation, en stimulant la remyélinisation, afin de tenter de restaurer la conduction saltatoire le long de la gaine de myéline, mais aussi d'augmenter la trophicité des axones. Ces résultats ont pu être obtenus dans un modèle animal (27) avec des antagonistes de la protéine LINGO-1 (protéine inhibitrice de la différenciation des oligodendrocytes et de la myélinisation) et sont en cours d'étude de phase 2 chez des patients dans le décours d'une neuropathie optique ou d'une poussée de SEP.

FORMES PROGRESSIVES

À l'opposé des formes rémittentes de SEP, où l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi et diversifié au cours des dernières décennies, peu de progrès ont été réalisés dans la prise en charge des formes progressives, en particulier les formes primaires progressives.

Pour les formes secondairement progressives (SP), seul l'IFNβ-1b sous cutané (Bétabéron®) a démontré une légère efficacité sur la progression de handicap à trois mois (28), et son utilisation est autorisée en Europe chez les patients qui continuent à présenter des signes cliniques d'activité inflammatoire avec forme progressive. La mitoxantrone, immunosuppresseur dérivé de l'antracenedione a démontré son efficacité à la dose de 12mg/m² trimestriels (pendant 24 mois) sur une population constituée pour moitié de patients SP avec poussées résiduelles (29). Son utilisation reste néanmoins limitée par les effets secondaires cardiaques (diminution de la fraction d'éjection) et hématologiques (leucémies myéloïdes aigues).

Pour les formes primaires progressives, des études ont été menées avec les IFN β , l'acétate de Glatiramère, et le Rituximab, et se sont révélées négatives, à la fois pour l'évaluation clinique de la progression du handicap et pour des marqueurs IRM d'atrophie cérébrale (30).

Enfin des études de phase 3 évaluant l'efficacité des nouvelles molécules (Fingolimod, Natalizumab, Ocrelizumab) dans les formes progressives sont en cours.

CONCLUSIONS

Avec l'arrivée, et la promesse de nouvelles molécules, visant des cibles variées dans les mécanismes immunitaires de la SEP, de nouveaux défis sont lancés. Des comparaisons directes entre produits n'existent pas. La diversité de l'arsenal thérapeutique crée la nécessité d'une personnalisation des traitements : la recherche de biomarqueurs permettant de sélectionner la molécule adaptée à chaque patient doit être entreprise. Les stratégies thérapeutiques (escalade versus induction thérapeutiques) restent controversées, et devront se préciser avec une meilleure connaissance de la dualité inflammation/neuro-dégénérescence dans la SEP, et de leur chronologie.

Il est probable que les risques liés à ces nouveaux traitements nécessiteront une gestion multidisciplinaire.

Enfin, il est nécessaire que les paramètres d'évaluation des molécules en développement s'enrichissent, pour tenir compte des marqueurs cliniques et radiologiques à la fois de l'inflammation et de la dégénérescence axonale, mais aussi des attentes des patients (en terme de qualité de vie, de paramètres socio-professionnels et des problématique de la grossesse) et enfin des impératifs pharmaco-économiques.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les nouveaux traitements de la SEP sont plus efficaces et/ou mieux tolérés. Néanmoins, certains des effets secondaires nécessiteront une gestion spécifique, parfois multidisciplinaire. Une prise en charge précoce, spécialisée et individualisée devrait permettre d'améliorer le devenir et la qualité de vie des patients atteints de SEP.

RÉFÉRENCES

- 1- Wee Yong V, Chabot S, Stuve O, Williams G. Interferon beta in the treatment of multiple sclerosis: mechanisms of action. *Neurology* 1998; 51: 682-689.
- 2- Bermel RA, Rudick RA. Interferon-beta treatment for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 633-46.
- 3- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS *et al.* Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs* 2011; 25 (5): 401-414.
- 4- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
- 5- Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006; 67 (7): 1242-1249.
- 6- Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownschidle CM, Murray TJ *et al.* CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343 (13): 898-904.
- 7- Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374 (9700): 1503-1511.
- 8- Kalincik T, Spelman T, Trojano M, Duquette P, Izquierdo G, Grammond P *et al.* on behalf of the MSBase Study Group. Persistence on Therapy and Propensity Matched Outcome Comparison of 2 subcutaneous Interferon Beta 1a Dosages for multiple Sclerosis. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63480.
- 9- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of Natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
- 10- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW *et al.* Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- 11- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH *et al.* Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009; 8 (3): 254-60.

- 12- Gorelik L, Lerner M, Bixler S, Crossman M, Schlain B, Simon K *et al.* Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010; 68 : 295–303.
- 13- Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, Giovannoni G, Gold R, Havrdova E *et al.* Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler* 2012; 18 (2): 143–152.
- 14- O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C *et al.* Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858–65.
- 15- West TW, Cree BA. Natalizumab dosage suspension: are we helping or hurting? *Ann Neurol* 2010; 68: 395–9.
- 16- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P *et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387–401.
- 17- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 402–15.
- 18- Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142 (1): 49–56.
- 19- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP *et al.* Oral Teriflunomide for patients with Relapsing Multiple Sclerosis (TOWER): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13 (3): 247–56.
- 20- Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L *et al.* Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler* 2014; 20 (6): 705–16.
- 21- Linker RA, Lee DH, Ryan S, van Dam AM, Conrad R, Bista P *et al.* Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain* 2011; 134: 678–92.
- 22- Ellrichmann G, Petrasch-Parwez E, Lee DH, Reick C, Arning L, Saft C *et al.* Efficacy of fumaric acid esters in the R6/2 and YAC128 models of Huntington's disease. *PLoS One* 2011; 6 (1): e16172.
- 23- Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1098–107.
- 24- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367 (12): 1087–97.
- 25- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 380 (9856): 1829–1839.
- 26- Cross AH, Naismith RT. Established and novel disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *J Intern Med* 2014; 275 (4): 350–63.
- 27- Mi S, Hu B, Hahn K, Luo Y, Kam Hui ES, Yuan Q *et al.* LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Med* 2007; 13 (10) : 1228–1233.
- 28- Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K *et al.* Interferon beta-1b in secondary progressive MS: A combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004; 63 (10): 1779–1787.
- 29- Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP *et al.* Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind, randomised multicentre trial. *Lancet* 2002; 360 (9350): 2018–2025.
- 30- Comi G. Disease-modifying treatments for progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19 (11): 1428–36.

SUMMARY

The therapeutic armamentarium for treating multiple sclerosis has considerably evolved over the last decades. In addition to the first-line and safe immunomodulatory injectable drugs, we now use second-line treatments, which are twice as effective, though associated with rare but serious adverse events that require specific management procedures. By the end of 2014, two oral drugs will be reimbursed in Belgium, their efficiency being similar to that of the injectables, yet without interferon's general and local side-effects. These two drugs have raised hopes that they would improve patients' treatment adherence. As several new drugs are in the pipeline, consensus guidelines for adequate therapeutic algorithms are required, along with the development of biomarkers for individual therapeutic responses.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, immunomodulatory injectable drugs, second-line, oral drugs

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de Neurologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, et Institute of Neuroscience, UCL.

Correspondance :
Pr. SOURAYA EL SANKARI
 Cliniques Universitaires Saint-Luc
 Service de Neurologie
 Avenue Hippocrate 10
 B-1200 Bruxelles, Belgique
 Phone: 32 2 764 1082
 Fax: 32 2 764 3679
 E-mail: Souraya.elsankari@uclouvain.be

MYOPATHIE NÉMALINE SPORADIQUE À DÉBUT TARDIF AVEC GAMMAPATHIE MONOCLONALE : TRAITEMENT PAR CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

J. Desaegher¹, J-M. Vanmarsenille¹, M-C. Vekemans², P.Y.K. Van den Bergh³

Nous rapportons le cas d'une patiente de 38 ans qui a présenté progressivement une quadriparésie proximale, une faiblesse axiale, une atrophie de la musculature des ceintures et des myalgies suite à une myopathie némaline sporadique à début tardif avec gammopathie monoclonale. Actuellement, cette patiente est le neuvième cas décrit qui, sauf un, présente, une amélioration clinique suite à un traitement par melphalan et greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques. Nous soulignons l'importance d'un diagnostic précoce de cette myopathie acquise rapidement évolutive et souvent fatale, car elle est traitable.

INTRODUCTION

La myopathie némaline sporadique à début tardif (*sporadic late onset nemaline myopathy*, SLONM) est associée à une gammopathie monoclonale bénigne (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*, MGUS) dans la moitié des cas (1-3). Le lien de pathogénicité entre les deux n'a pas encore été élucidé à ce jour. Il s'agit d'une forme rare de myopathie acquise qui touche les adultes à partir de l'âge de 40 ans. Elle entraîne une faiblesse et une atrophie musculaire rapidement progressive, préférentiellement proximale et axiale. Une parésie distale, une tête tombante (4), une dysphagie et une défaillance respiratoire peuvent survenir. La biopsie musculaire montre la présence au sein des fibres musculaires, devenues atrophiques, de bâtonnets. Les cas de SLONM avec MGUS ont un pronostic plus sévère avec une mortalité à 80 % par défaillance respiratoire dans les cinq ans suivant l'apparition des premiers symptômes (5,6). L'auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques représente une perspective thérapeutique efficace qui permet la disparition de la gammopathie monoclonale et une amélioration fonctionnelle marquée (6-9).

OBSERVATION

Une femme d'origine caucasienne, âgée de 38 ans, sans antécédents familiaux ou personnels particuliers, hormis un épisode d'anorexie, se présente à la consultation du Centre de Référence Neuromusculaire de notre institution en mai 2011.

Les plaintes ont débuté au membre inférieur gauche par une douleur à l'aîne en octobre 2009, suivie de difficultés progressives à la marche et de crampes musculaires aux jambes. L'apparition d'une importante lombalgie, de difficultés croissantes à porter des assiettes, à monter les escaliers ou encore à se relever d'une chaise ont poussé la patiente à abandonner son activité professionnelle de serveuse dans la restauration.

L'examen clinique montre une dysarthrie à l'élocution rapide, une dysphagie aux solides et un BMI à 15.4. Une quadriparésie proximale sévère est présente avec une atteinte prédominante sur les muscles proximaux du membre inférieur gauche. Les réflexes ostéotendineux sont normaux hormis un réflexe achilléen gauche aboli. Le signe de Hoffman-Trömner est absent et les réflexes cutanés plantaires sont normaux. Les paires crâniennes, la sensibilité et la coordination sont intactes. La patiente est capable de faire ses transferts seule avec une manœuvre de Gowers positive. Elle marche avec des cannes ou une tribune sans steppage, mais de façon dandinante et avec une hyperlordose lombaire. Elle est capable de monter quelques marches d'escalier à l'aide de deux rampes.

Le taux de créatine kinase sérique est normal. Il n'y a pas de facteur anti-nucléaire, d'anticorps anti-HIV ou anti-borrelia burgdorferi.

Les vitesses de conduction nerveuse sont normales et la stimulation répétitive des nerfs axillaire, circonflexe et musculocutané est sans décrement. L'électromyographie montre des potentiels d'unité motrice

MOTS-CLÉS ► Myopathie némaline sporadique à début tardif, gammopathie monoclonale, greffe de cellules souches

de basse amplitude, de courte durée, trop polyphasiques, avec une interférence pathologique dans le muscle deltoïde gauche.

Une biopsie musculaire réalisée dans le muscle deltoïde droit en mars 2011 ne montre pas d'anomalie histologique notable, hormis une discrète atrophie diffuse. Le bilan immuno-histochimique et l'étude en Western blot ne montrent pas de déficience en alpha-dystroglycane, sarcoglycane, dystrophine, mérosine, dysferline, calpaïne-3 (protéines déficientes dans les dystrophies musculaires des ceintures). L'activité de l'alpha glucosidase acide s'est avérée normale, ce qui est en défaveur d'une glycogénose de type 2 (forme tardive de la maladie de Pompe). L'analyse génétique n'a pas retrouvé de fragment réarrangé au locus D4Z4 du chromosome 4q35 comme observée dans la dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale. L'absence de mutations des gènes COL 6A1/A2/A3 et la sécrétion normale du collagène VI par les fibroblastes provenant d'une biopsie de peau n'a pas permis de poser un diagnostic de dystrophie musculaire congénitale de type Ullrich.

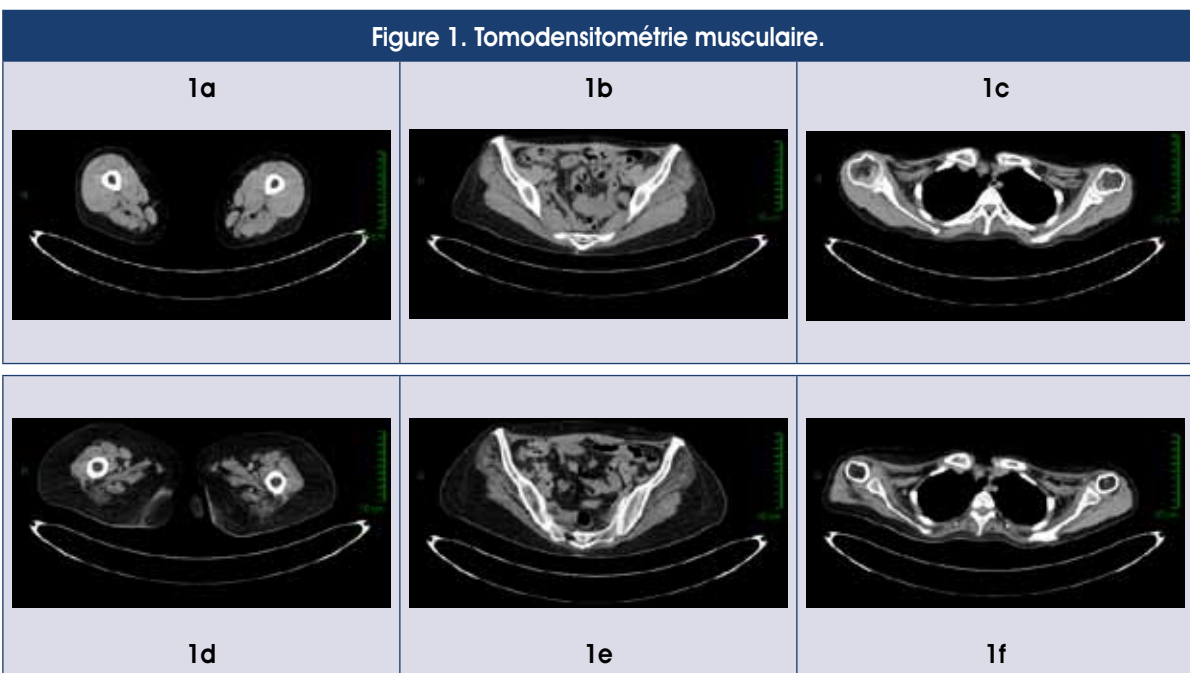
En octobre 2011, la patiente est hospitalisée pour un bilan étiologique et fonctionnel de cette quadriparésie proximale en aggravation et pour une mise en place d'une gastrostomie percutanée endoscopique qui va restaurer le BMI à 20.4. À l'examen clinique est apparue une faiblesse marquée des muscles extenseurs de la nuque avec une tête tombante. Les déficits musculaires proximaux se sont aggravés. La patiente a perdu la capacité de marcher et d'effec-

tuer ses transferts seule. La station debout autonome est devenue impossible. La patiente ne se déplace qu'en fauteuil roulant électrique. Le bilan de déglutition montre une nette atteinte bulbaire propulsive entraînant des stases valléculaires et hypopharyngées. Une oxymétrie nocturne est normale, mais il y a une dégradation progressive de la capacité vitale jusqu'à 48 % des valeurs prédites en juillet 2012. Le bilan cardiologique s'avère normal. L'électrophorèse des protéines montre une gammopathie monoclonale IgG kappa. La biopsie de moelle osseuse est normale, d'où la notion de MGUS. L'IRM cérébrale et la ponction lombaire s'avèrent normales.

Alors qu'une tomodensitométrie musculaire avait montré, en juin 2011, une atrophie graisseuse discrète à hauteur des cuisses et de la musculature des ceintures, en avril 2012, l'atrophie est devenue sévère et implique également les muscles paraspiniaux (Figure 1 a,b).

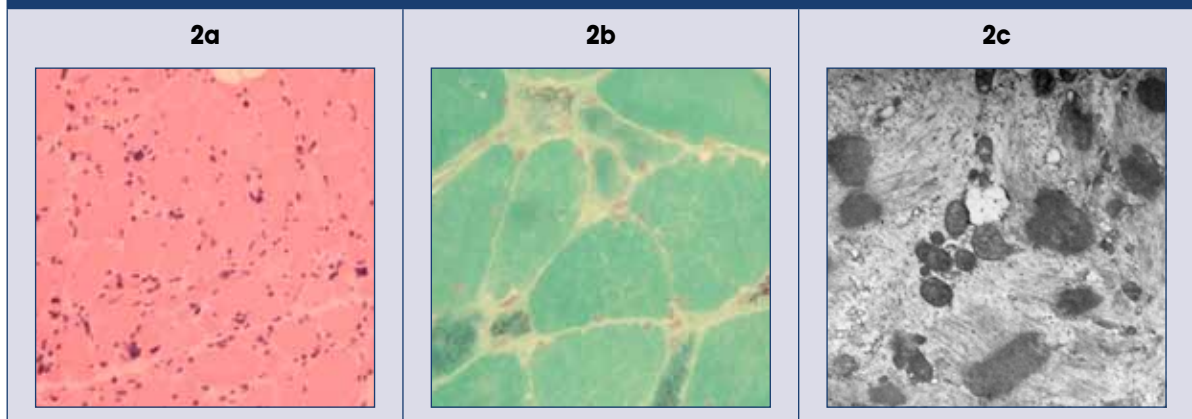
Une deuxième biopsie musculaire, réalisée au niveau du muscle vaste externe gauche, montre une formule lésionnelle typique de myopathie à bâtonnets (Figure 2 a,b,c). Le sarcolemme est IgG kappa immuno-réactif (Figure 3).

Devant le diagnostic de SLONM avec MGUS, un traitement par méthylprednisolone 32 mg per os pendant six mois, suivi de quatre échanges plasmatiques, est instauré, mais s'avère inefficace et la maladie continue à progresser avec l'installation d'une insuffisance respiratoire (capacité vitale à 48 % des valeurs prédites). En avril 2013, une collecte de cellules souches



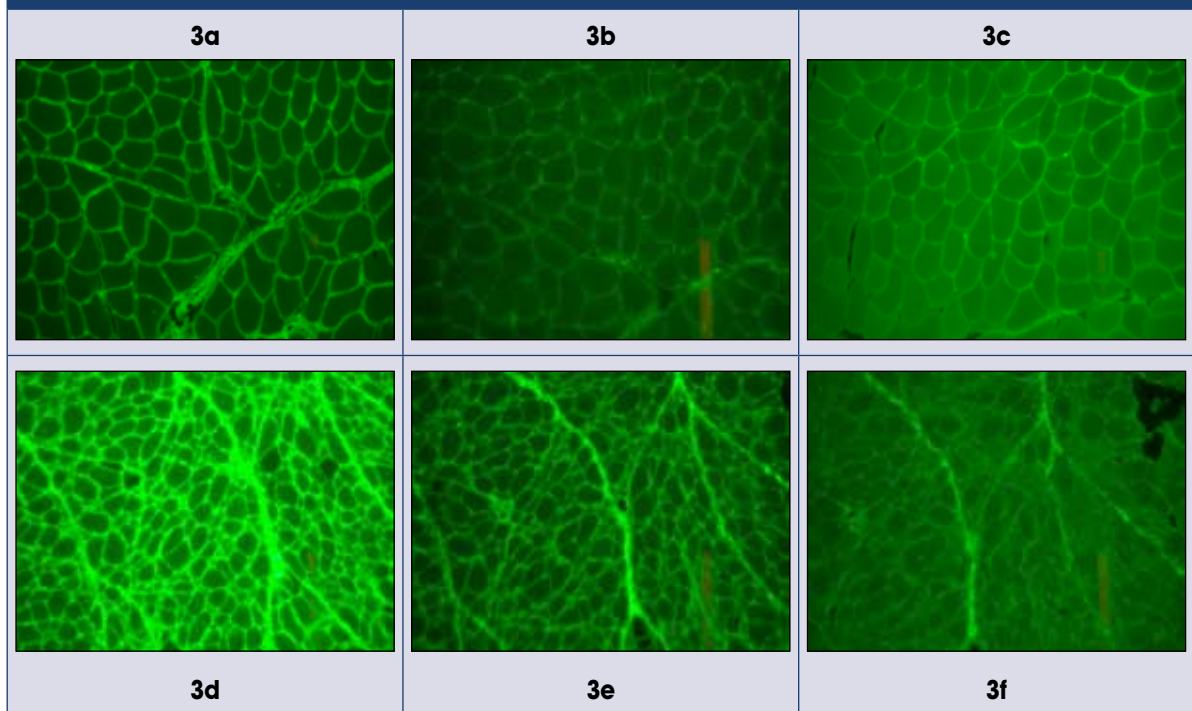
Coupes transversales réalisées en juin 2011 (Fig. 1a-c) et en avril 2012 (Fig. 1d-f) révélant une nette aggravation de l'atrophie des masses musculaires de la loge postérieure des cuisses (Fig. 1a, 1d) et des ceintures pelviennes (Fig. 1b, 1e) et scapulaire (Fig. 1c, 1f).

Figure 2. Biopsie du muscle vaste externe gauche (mai 2012).



- a. Hématéine-éosine : présence de nombreuses fibres atrophiées arrondies.
 b. Trichrome de Engel-Gomori : les fibres atrophiées contiennent de nombreux bâtonnets.
 c. Micrographie électronique : les bâtonnets (« nemaline rods ») proviennent du disque Z ;
 dégénérescence des myofibrilles avec disparition des myofilaments.

Figure 3. Immuno-histochimie.



- a-c : Muscle contrôle.
 d-f: Muscle vaste externe gauche (mai 2012) de la patiente.
 Immuno-réactivité excessive IgG (a, d) et chaînes légères kappa (b, e) mais pas lambda (c, f) uniquement au niveau du sarcolemme de la biopsie de la patiente.

hématopoïétiques sous filgrastim est réalisée, suivie d'une chimiothérapie par melphalan (140mg/m²) et d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. Deux mois après l'auto-greffe, une disparition du pic monoclonal est observée et, dès le cinquième mois, il y a une amélioration des myalgies et de la force musculaire des ceintures. Le tonus musculaire axial s'améliore significativement avec une récupération complète des muscles extenseurs de la nuque. La gastrostomie est enlevée suite à la

normalisation de la déglutition et à la stabilisation du BMI à 20.9. À neuf mois après l'auto-greffe de cellules souches, la capacité vitale a récupéré de 48 à 77 % des valeurs prédites. La patiente est à nouveau capable, après l'aide d'une tierce personne, de se tenir debout de façon autonome avec un léger appui. Elle effectue quelques pas avec la tribune et le soutien partiel du kinésithérapeute sur une distance de 10 mètres, elle est capable de manger seule. À douze mois l'amélioration se poursuit.

DISCUSSION

Comme notre observation le démontre, le phénotype de la SLONM avec MGUS est assez caractéristique dans la mesure où l'évolution rapide d'une atrophie et d'une faiblesse de la musculature proximale, associée à une tête tombante, une atteinte bulbaire, faciale et respiratoire chez un patient adulte sans antécédents médicaux significatifs est unique. Cette évolution est comparable à celle d'une sclérose latérale amyotrophique (SLA) mais un syndrome pyramidal est absent. Alors que les examens paracliniques permettent d'écarter une SLA, une dystrophie musculaire des ceintures, une dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, une myopathie myofibrillaire, une myopathie inflammatoire ou une myopathie métabolique de type glycogénose type 2 (forme tardive de la maladie de Pompe), la biopsie musculaire initiale n'apporte que rarement d'anomalie caractéristique. L'absence d'antécédents familiaux n'exclut pas une origine génétique d'une myopathie némaline qui le plus souvent appartient à une catégorie de myopathies congénitales héréditaires généralement à début néonatal ou infantile (10). Les myopathies némalines héréditaires ne débutent vers l'âge de 40 ans que très exceptionnellement et, en contraste avec elles, l'accumulation de bâtonnets ne s'accompagne pas d'une destruction myofibrillaire comme dans la SLONM. Typiquement, la découverte d'un composé monoclonal dans le sérum ainsi que de bâtonnets dans une deuxième biopsie musculaire permettent de poser le diagnostic.

La SLONM est dans la moitié des cas associée à une gammopathie monoclonale (MGUS), mais sa pathogénicité n'a pas encore été définitivement élucidée. Il serait tentant de proposer une hypothèse de dérégulation immunitaire, de par la fréquente association entre SLONM et MGUS, ou par la survenue de myopathie némaline associée à une infection au HIV (5). Il est peut-être concevable qu'un virus ou un rétrovirus ou encore une perturbation du système immunitaire puisse affecter l'expression génique ou la structure d'une protéine associée au disque Z. Il a été démontré, par exemple, que la modification post-traductionnelle de l'alpha-actinine, composante majeure du disque Z, puisse mener à la formation de bâtonnets (11). La stabilisation, voire l'amélioration des symptômes suite à l'administration de différents traitements immunosuppresseurs appuient l'hypothèse d'une médiation immunitaire (12,13). L'association d'une MGUS dans le sérum et du composé

monoclonal au sarcolemme, l'évolution de la maladie, la corrélation temporelle entre l'amélioration clinique et l'éradication du clone plasmocytaire ainsi que la disparition des bâtonnets lors des contrôles histologiques sont des arguments forts qui appuient un rôle pathogénique (3, 7, 8, 14).

Un parallélisme a été proposé entre le dépôt d'immunoglobulines retrouvé sur le sarcolemme (3, 15) chez des patients atteints de SLONM avec MGUS et d'autres patients atteints de la *Light Chain deposition Disease* (LCDD) et *Light and Heavy Chain Deposition Disease* (LHCDD) qui sont des maladies rares associées à une gammopathie monoclonale affectant surtout les reins (14). Ces maladies peuvent répondre à une chimiothérapie par melphalan suivie d'une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Le traitement par melphalan et greffe autologue de cellules souches a été employé initialement pour le traitement des pathologies hémato-oncologiques de type myélome multiple et amyloïdose AL. Alors que dans l'amyloïdose AL. La mortalité de ce type de traitement a été estimé à 13% (6), elle n'est que de 2% en cas de myélome multiple, une maladie plus comparable à la SLONM avec MGUS (17, 18). Dans la littérature actuelle, la patiente est un des neuf cas décrits ayant bénéficié de ce type de traitement avec une amélioration clinique et fonctionnelle encourageante, excepté un, de douze mois à 8 ans (7-9, 14, 16).

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ La myopathie némaline sporadique à début tardif avec MGUS (SLONM-MGUS) est une maladie rare très probablement auto-immune.
- ▶ Poser le diagnostic de SLONM-MGUS nécessite un haut degré de suspicion devant une myopathie des ceintures chez l'adulte à évolution rapide.
- ▶ La recherche d'une gammopathie par immunofixation des protéines sériques et de bâtonnets dans la biopsie musculaire permet de poser le diagnostic. À noter qu'il faut souvent une deuxième biopsie musculaire pour les trouver.
- ▶ Le traitement par melphalan et auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques est le traitement de premier choix car il améliore la fonction musculaire de façon significative dans cette maladie autrement invariablement fatale.

RÉFÉRENCES

1. Engel AG, Resnick JS. Late-onset rod myopathy: a newly recognized, acquired, and progressive disease. *Neurology* 1966; 16: 308-309.
2. Engel WK, Oberc MA. Abundant nuclear rods in adult-onset rod disease. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1975; 34 : 119-131.
3. Deconinck N, Laterre EC, Van den Bergh PY. Adult-onset nemaline myopathy and monoclonal gammopathy: a case report. *Acta Neurol Belg* 2000; 100: 34-40.
4. Lomen-Hoerth C, Simmons ML, Dearmond SJ, Layzer RB. Adult-onset nemaline myopathy: another cause of dropped head. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1146-1150.
5. Chahin N, Selcen D, Engel AG. Sporadic late onset nemaline myopathy. *Neurology* 2005; 65: 1158-1164.
6. Dalakas MC, Smith SA. A "nema" of hope in the treatment of late-onset nemaline myopathy. *Neurology* 2008; 71: 1652.
7. Benveniste O, Laforêt P, Dubourg O, et al. Stem cell transplantation in a patient with late-onset nemaline myopathy and gammopathy. *Neurology* 2008; 71: 531-532.
8. Voermans NC, Minnema MC, Lammens M, et al. Sporadic late-onset nemaline myopathy effectively treated by melphalan and stem cell transplant. *Neurology* 2008; 71: 532-534.
9. Voermans NC, Benveniste O, Minnema MC, et al. Sporadic late onset nemaline myopathy with MGUS: long term follow-up after SCT. *Neuromuscul Disord* (in press).
10. Ryan MM, Schnell C, Strickland CD, et al. Nemaline myopathy: a clinical study of 143 cases. *Annal Neurol* 2001; 50: 312-320.
11. Schultheis T, Choi J, Lin Z, et al. A sarcomeric "α" actinin truncated at the carboxyl end induces the breakdown of stress fibers in Ptk2 cells and the formation of nemaline-like bodies and the breakdown of myofibrils in myotubes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 9282-9286.
12. Keller CE, Hays AP, Rowland LP, Moghadaszadeh B, Beggs AH, Bhagat G. Adult-onset nemaline myopathy and monoclonal gammopathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 132-134.
13. Milone M, Katz A, Amato AA, Soderland CA, Segarceanu M, Young NP, et al. Sporadic late onset nemaline myopathy responsive to IVIg and immunotherapy. *Muscle Nerve* 2010; 41: 272-276.
14. Doppler K, Knop S, Einsele H, Sommer C, Wessig C. Sporadic late onset nemaline myopathy and immunoglobulin deposition disease. *Muscle Nerve* 2013; 48: 983-988.
15. Eymard B, Brouet JC, Collin H, Chevallay M, Bussel A, Fardeau. Late-onset rod myopathy associated with monoclonal gammopathy. *Neuromuscul Disord* 1993; 3: 557-560.
16. Novy J, Rosselet A, Spertini O, Lobrinus JA, Pabst T, Kuntzer T. Chemotherapy is successful in sporadic late onset nemaline myopathy (SLONM) with monoclonal gammopathy. *Muscle nerve* 2010; 41: 286-287.
17. Jantunen E, Itala M, Lehtinen T, Kuitinen O, Koivunen E, Lepaa S, et al. Early treatment-related mortality in adult autologous stem cell transplant recipients : a nation-wide survey of 1482 transplanted patients. *Eur J Haematol* 2006 ; 76: 245-250.
18. Moreau P, Hullin C, Garban F, Yakoub-Agha I, Benboubker L, Attal M, et al. Tandem autologous stem cell transplantation in high risk de novo multiple myeloma : final results of the prospective and randomized IFM 99-04 protocol. *Blood* 2006 ; 107: 397-403.

SUMMARY

We report the case of a 38-year-old female patient, who presented with progressive proximal limb-girdle and axial weakness, limb-girdle muscle atrophy, and myalgia due to sporadic late-onset nemaline myopathy (SLONM). This patient is the ninth case described who, all but one, responded favorably to autologous stemcell transplantation. We highlight the relevance of early diagnosis of this rapidly progressive, often fatal, acquired myopathy, since this condition can be treated.

KEY WORDS

Sporadic late onset nemaline myopathy, monoclonal gammopathy, stem cell therapy

AFFILIATIONS

¹ Service de Médecine Physique, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

² Service d'Hématologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

³ Service de Neurologie, Centre de Référence Neuromusculaire, Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique

Correspondance :

Pr. PETER VAN DEN BERGH

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Centre de Référence Neuromusculaire
B-1200 Bruxelles, Belgique
E-mail : peter.vandenbergh@uclouvain.be

TRAITEMENT DE L'ÉPILEPSIE RÉFRACTAIRE PAR STIMULATION DU NERF VAGUE

R. El Tahry, K. van Rijckevorsel ⁽¹⁾

La stimulation du nerf vague est un traitement non pharmacologique de l'épilepsie pharmaco-résistante. Plusieurs études ont démontré une efficacité clinique chez environ un tiers des patients implantés (> 50% moins de crises). Les mécanismes d'actions ne sont pas encore tout à fait élucidés. Presque tous les types d'épilepsie pharmaco-résistantes sont susceptibles d'être améliorés. Une meilleure connaissance des mécanismes antiépileptiques mis en jeu, permettrait de mieux sélectionner les patients potentiellement répondeurs.

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique fréquente et affecte 1% de la population mondiale. Aujourd'hui, il existe de nombreux traitements et on dénombre plus de vingt médicaments antiépileptiques. Cependant, malgré l'existence de cet arsenal thérapeutique, seuls deux tiers des patients sont équilibrés par un traitement médicamenteux, alors que pour un tiers d'entre eux les crises persistent. On parle alors d'épilepsie pharmaco-résistante. Ces épilepsies sévères et réfractaires débutent en majorité pendant l'enfance ou l'adolescence. Elles ont alors un effet délétère sur le développement psychomoteur et neuropsychologique et entraînent des difficultés sociales (scolaires, professionnelles et familiales) (1,2).

Parmi ces patients présentant une épilepsie réfractaire, environ deux tiers sont candidats à une intervention chirurgicale. Malheureusement, tous les candidats ne peuvent bénéficier d'une chirurgie parce que les foyers épileptogènes sont soit bilatéraux, soit près ou sein même d'une zone fonctionnelle irremplaçable.

Pour ces patients, la thérapie par stimulation du nerf vague (VNS, vagus nerve stimulation) apparaît comme une alternative encourageante. Cette thérapie est utilisée depuis 1988 aux États-Unis et depuis 1996 en Belgique.

La stimulation du nerf vague est utilisée dans le traitement de l'épilepsie réfractaire, dans l'insuffisance cardiaque et dans la dépression pharmaco-résistante. D'autres indications sont à l'étude : le syndrome anxieux, les troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer, les migraines (3-5).

ANATOMIE ET FONCTIONS DU NERF VAGUE

Le nerf vague est formé de fibres A, B et C mais seules les fibres C sont utiles dans le traitement de l'épilepsie car une fois stimulées à haute fréquence elles provoquent une désynchronisation de l'EEG tandis que les fibres A et B sont déjà stimulées à basse fréquence et entraînent une synchronisation de l'EEG (6).

La paralysie du nerf vague entraîne régurgitation nasale, raucité de la voix et dysphagie.

L'activation du nerf vague entraîne une diminution du rythme cardiaque et/ou de la pression artérielle.

HISTORIQUE

C'est en 1883 que Corning a stimulé pour la première fois le nerf vague en externe chez des patients mais de manière tout à fait spéculative dans le but de supprimer les crises en diminuant le rythme cardiaque (7). Une cinquantaine d'années plus tard, Bailey et Bremer (1938), décrivent chez le chat un effet direct du nerf vague sur le cerveau en mettant en évidence une synchronisation de l'électroencéphalogramme (EEG) lorsque le nerf vague est stimulé (8). Dell et Olson, en 1951 (9), démontrent, toujours chez le chat, que la stimulation de la partie proximale du nerf vague coupé au niveau cervical, évoque une réponse dans le thalamus. Depuis, plusieurs études confirment l'effet du nerf vague sur le cerveau. C'est en 1985 que Zabara rapporte que la stimulation électrique du nerf vague produit une inhibition des circuits neuronaux, créant ainsi une altération de l'activité électrique cérébrale et pouvant mettre un terme à une crise épileptique chez

le chien (10,11). Cette dernière étude a pu lancer définitivement la recherche sur la VNS et l'application clinique qui en suivra avec la première implantation chez le sujet humain en 1988.

MODE D'ACTION

Plusieurs hypothèses sont élaborées et plus que probablement le mécanisme d'action est pluriel et polyvalent.

Plusieurs études (12,13) ont démontré que l'intégrité du locus coeruleus est indispensable pour l'effet antiépileptique de la VNS.

La stimulation du nerf vague libère une série de neurotransmetteurs qui à leur tour ont un effet favorable sur les crises, notamment la libération de noradrénaline à partir du locus coeruleus. Cependant cet effet reste encore controversé et d'autres auteurs ont montré la libération de GABA dans le LCR (14).

La VNS à haute fréquence (>20Hz) fait apparaître une désynchronisation de l'EEG avec augmentation de l'activité au sein de thalamus et fait disparaître l'activité épileptiforme intercritique tandis que la stimulation à basse fréquence (1-17Hz) a un effet opposé (6).

MISE EN PLACE, PARAMÈTRES DE STIMULATION ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES

La stimulation du nerf vague est effectuée par une électrode bipolaire entourant le nerf vague gauche au niveau du cou et reliée à un générateur installé dans l'espace sous-claviculaire gauche. La chirurgie, d'une durée d'environ 1 heure est réalisée par un neurochirurgien ou un chirurgien du cou.

Une stimulation chronique est débutée deux semaines après la chirurgie. Le stimulateur est programmé par voie transcutanée afin de donner au départ une décharge de 30 secondes toutes les 5 minutes. Les paramètres de stimulation consistent en intensité, fréquence et durée des influx. Chacun d'entre eux peut être ajusté séparément, mais en tenant compte de certaines limites.

Il est inutile d'augmenter au-delà de 2mA, car à cette intensité, tout le nerf vague est stimulé et les intensités supérieures peuvent provoquer une réaction de fibrose avec à terme une moins bonne impédance.

La fréquence de stimulation est comprise entre 20 et 30Hz, des fréquences supérieures endommagent le nerf vague et inférieures ont un effet épileptogène.

La durée du « pulse » est comprise entre 250 et 500 mcsec, les durées brèves améliorant le confort du patient.

Enfin, les cycles de stimulation doivent rester à moins de 50% de temps de stimulation, un temps de stimulation supérieur à 50% pouvant endommager le nerf vague.

Il existe certains cas où après plusieurs échecs à gauche (électrode cassée ou infectée par exemple), on soit obligé de mettre l'électrode à droite. La tolérance clinique est bonne bien qu'il existe un risque théorique plus grand d'impact au niveau de la fréquence cardiaque.

Actuellement, il existe un "device" pour une stimulation externe à partir de la branche auriculaire (15)

EFFICACITÉ CLINIQUE

Les données de la littérature indiquent globalement que la stimulation du nerf vague procure une amélioration considérable des crises chez un tiers des patients (diminution de > 50% des crises), une amélioration modérée chez un autre tiers des patients (diminution comprise entre 30 et 50 %) et une amélioration mineure ou non existante chez encore un tiers des personnes (diminution de < 30%) (16,17). Cependant, même s'il n'y a pas d'effet net au niveau des crises, il y a souvent une amélioration de l'état intercritique : patient plus éveillé, plus présent. Malheureusement, malgré les nombreuses études publiées, il n'est jusqu'à ce jour pas possible d'identifier le patient répondeur avant l'implantation. Le type de lésion, la latéralisation de la lésion, l'âge de début des crises, la durée de l'épilepsie, le type d'épilepsie (idiopathique versus cryptogénique ou symptomatique) ou le type de crises ne sont pas des facteurs prédictifs pour la réponse à la VNS (19-23). La VNS peut avoir des effets positifs sur toutes les crises généralisées, c'est à dire les myoclonies, les crises toniques, les absences ou les crises tonico-cloniques. Dans le syndrome de Lennox-Gastaut, les taux de réduction sont plus grands pour les absences atypiques et les crises toniques comparés aux crises focales (24). Cependant, les spasmes épileptiques ne réagissent pas ou très peu à la VNS (25). Dans certains cas, la réponse à la VNS est acquise dès les premiers mois de stimulation. Dans d'autres cas, les paramètres de la VNS doivent être augmentés pour atteindre les valeurs maximales car l'effet significatif ne se manifeste pas avant 1 ou 2 ans de stimulation. Cet effet tardif peut se comprendre tenant compte de l'effet neuro-modulateur de la VNS.

EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

Les principaux effets indésirables sont une toux, une rauçité de la voix et une gêne locale. Ils sont en général transitoires.

Des effets plus rares sont décrits comme une dysphagie, une gêne respiratoire, une douleur au niveau du cou. Il est possible d'atténuer ces effets en modifiant les paramètres de stimulation.

Il n'y a quasi pas de contre-indications, sauf des troubles sévères de la déglutition avant implantation. Dans notre expérience, le patient avec un cou court et une propension à faire des apnées du sommeil avant implantation, supporte mal la VNS.

Plusieurs grossesses avec VNS se sont déroulées sans complications.

Le patient doit éviter tout champ magnétique. Dans ce contexte, les IRM ultérieures ne peuvent se faire que l'appareil mis à zéro et dans des conditions très strictes que les neuroradiologues connaissent. Il est donc très important de le signaler au patient

et sur toute demande d'examen radiologique. Par contre, les bornes de sécurité au niveau des aéroports sont sans danger, mais elles doivent être évitées car l'alarme se mettra en route. Un certificat permet d'éviter cet inconvénient.

CONCLUSIONS

La VNS est une thérapie d'appoint pour réduire la fréquence de crises d'épilepsie chez les adultes et enfants épileptiques réfractaires aux antiépileptiques, non opérables ou n'ayant pas répondu à la chirurgie. Actuellement, il n'est pas possible de sélectionner de façon objective les bons candidats à la VNS, mais les spasmes épileptiques répondent mal ou peu à la stimulation et ne sont donc pas une indication. Seuls les Centres de référence pour l'épilepsie réfractaire sont habilités à poser l'indication et à placer le stimulateur en Belgique. Il faut attendre des mois, voire un à deux ans pour apprécier l'efficacité de ce traitement. Un tiers des patients implantés connaissent un effet très positif sur leur fréquence de crises et de rares patients peuvent même être indemnes de toute crise.

RÉFÉRENCES

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol* 2005;12:245-53.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-9.
3. Vonck K, Raedt R, Naulaerts J, De Vogelaele F, Thiery E, Van Roost D *et al.* Vagus nerve stimulation...25 years later! What do we know about the effects on cognition? *Neurosci Biobehav Rev* 2014 May 21;45C:63-71.
4. Merrill CA, Jonsson MA, Minthon L, Ejnell H, C-son Silander H, Blennow K *et al.* Vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: Additional follow-up results of a pilot study through 1 year. *J Clin Psychiatry* 2006;67(8):1171-8.
5. Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Curone M, Franzini A, Broggi G *et al.* Vagus nerve stimulation in drug-resistant daily chronic migraine with depression: preliminary data. *Neural Sci* 2009 May;30:101-4.
6. Jaseja H. EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: clinical neurophysiological evidence. *Med Hypotheses* 2010 ;74(5):855-6.
7. Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29(3):493-500.
8. Bailey P, Bremer FA. Sensory cortical representation of the vagus nerve. *J Neurophysiol* 1938;1:405-412.
9. Dell P, Olson R. Thalamic, cortical and cerebella projections of vagal visceral afferents *C R Seances Soc Biol Fil* 1951; 145 (13-14):1084-1088.
10. Zabara J. Peripheral control of hypersynchronous discharges in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiology* 1985, 61:162.
11. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia* 1992;33:1005-1012.
12. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; Jul;39(7):709-14
13. Raedt R, Clinckers R, Mollet L, Vonck K, El Tahry R, Wyckhuys T *et al.* Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model. *J Neurochem* 2011;117(3):461-9.

RÉFÉRENCES

- Ben-Menachem, Hamberger A, Hedner T, Hammond EJ, Uthman BM, Slater J *et al.* Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures. *Epilepsy Res* 1995;20(3):221-7.
- Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012;53(7):115-8.
- Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES *et al.* Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998;51:48-55.
- DeGiorgio CM, Schachter SC, Handforth A, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES *et al.* Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia* 2000;41:1195-1200.
- Wernicke J, Holder L, Keenan S, Lunney S *et al.* Response predictors for VNS in the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1992;33:S101.
- Labar D. Vagus nerve stimulation for 1 year in 269 patients on unchanged antiepileptic drugs. *Seizure* 2004;13(6):392-8.
- Scherrmann J, Hoppe C, Kral T. Vagus nerve stimulation clinical experience in a large patients series. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:408-14.
- Ng M, Devinsky O. Vagus nerve stimulation for refractory idiopathic generalised epilepsy. *Seizure* 2004;13(3):176-8.
- Labar D, Nikolov B, Tarver B, Fraser R. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1998;39(2):201-5.
- Holmes MD, Silbergeld Drouhard D, Wilensky AJ, Ojemann LM *et al.* Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. *Seizure* 2004;13(5):340-45.
- Frost M, Gates J, Helmers SL *et al.* Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2001;42(9):1148-52.
- Fohlen MJ, Jalin C, Pinard JM, Delalande OR. Results of vagus nerve stimulation in 10 children with refractory infantile spasms. *Epilepsia* 1998;39(Suppl. 6):170.

SUMMARY

Epilepsy is a chronic neurological disorder that is characterized by recurrent epileptic seizures. Its prevalence is estimated at 0.5 to 1% of the population. About 30% of epileptic patients are considered refractory, meaning that they do not respond to anti-epileptic drugs. For these patients, alternative treatment modalities such as epilepsy surgery or vagus nerve stimulation (VNS) may be useful. However, there are no predictive factors that enable us to identify VNS responders at an early stage. VNS is generally considered to be cost-efficient, and advancements in VNS technologies are developing rapidly.

KEY WORDS

Epilepsy, vagus nerve, neurostimulation

AFFILIATIONS

⁽¹⁾ Service de Neurologie, Centre pour l'Epilepsie Réfractaire, Cliniques Universitaires Saint-Luc, B-1200, Bruxelles & Institute of Neuroscience (IoNS), Université Catholique de Louvain, B-1200 Bruxelles, Belgique

Correspondance :
Dr. RIËM EL TAHRY

Cliniques Universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Centre pour l'Epilepsie Réfractaire
Avenue Hippocrate 10
B--1200, Bruxelles
Université Catholique de Louvain
Institute of Neuroscience (IoNS)
B-1200 Bruxelles, Belgique
E-mail : riem.eltahry@uclouvain.be

LA CHIRURGIE DE L'ÉPILEPSIE : CONQUÊTES THÉRAPEUTIQUES ET SCIENTIFIQUES

S. Ferrao Santos

L'épilepsie est une des pathologies neurologiques les plus fréquentes. Lorsque les crises d'épilepsie subsistent malgré l'essai de deux antiépileptiques, durant plus d'un an, l'épilepsie est dite réfractaire. Sa prise en charge peut alors nécessiter le recours à la chirurgie. Les techniques médicales mises au point pour l'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie permettent actuellement d'identifier les bons candidats à la chirurgie de l'épilepsie. Elles ont également permis, depuis une trentaine d'années, de conquérir des territoires de neurosciences inexplorés. Cet article porte sur notre pratique actuelle de la chirurgie de l'épilepsie, ainsi que sur quelques développements récents et notables dans le champ des neurosciences, dérivés de la recherche contre l'épilepsie.

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique caractérisée par la prédisposition durable à présenter des crises d'épilepsie de manière spontanée. Elle affecte 50 millions de personnes dans le monde (1). Si l'industrie pharmaceutique a permis l'obtention de nombreux antiépileptiques de nouvelle génération depuis ces trente dernières années, le problème de la résistance aux traitements médicamenteux demeure, lui, inaltéré. Ainsi, un tiers des patients épileptiques ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques. Selon la définition de la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE), l'épilepsie est dite réfractaire au traitement médicamenteux lorsque les crises persistent durant un an, malgré l'essai de deux antiépileptiques bien choisis (en fonction du syndrome épileptique) et administrés à bonne dose. L'épilepsie réfractaire nécessite une prise en charge spécifique. Le but de cette prise en charge est d'investiguer les possibilités de solutions chirurgicales.

La chirurgie de l'épilepsie a permis un changement drastique de la qualité de vie des patients souffrant d'épilepsie réfractaire. L'attrait pour cette solution curative d'une pathologie souvent dévastatrice est tel qu'il motive, dans le monde des neurosciences,

de formidables efforts de recherche fondamentale, tout comme le développement de méthodologies médicales de pointe.

Dans cet article nous discuterons des résultats de la chirurgie de l'épilepsie, ainsi que des défis qui subsistent, malgré le recours aux techniques médicales les plus avancées en termes de neurologie et neurochirurgie. Ce sont ces défis qui motivent, à l'heure actuelle, le développement de nouvelles technologies, dans un effort tant académique qu'industriel.

HISTORIQUE

La chirurgie de l'épilepsie a été développée initialement par les Professeurs Penfield et Jasper, au Montreal Neurological Institute (Canada), à partir de 1928. La chirurgie a été initialement proposée aux cas d'épilepsie temporale, qui constitue l'épilepsie focale la plus fréquente. La résection concernait d'abord les parties latérales du lobe temporal, puis elle a intégré la résection des structures temporales mésiales, incluant l'hippocampe et l'amygdale. Cet élargissement aux structures mésiales a permis d'obtenir des résultats nettement supérieurs, passant de 50% de cas libres de crise en post-opératoire, à 70% ou plus (2,3). Parallèlement, le Pr Penfield a développé la technique d'enregistrement électrocortical peropératoire dénommé électrocorticographie, encore utilisée aujourd'hui. Il a, de plus, développé la stimulation corticale peropératoire, permettant d'établir un *mapping* fonctionnel du cortex exploré lors de chirurgies éveillées. Cette technique a permis, entre autres, d'établir la topographie du fameux homunculus de Penfield, qui est la projection des différentes parties du corps sur les aires corticales motrices et sensibles primaires.

Par la suite, d'autres types d'épilepsie focale ont pu bénéficier de solutions chirurgicales à visée curative. Les épilepsies secondaires à une lésion cérébrale, qu'elle soit frontale, pariétale, occipitale ou, bien entendu temporale, présentent les meilleurs résultats post-opératoires, avec les plus hauts taux de guérison. Cependant, les risques de déficit neurologique

surajouté ne sont pas négligeables. Le cas le plus connu est celui de H.M., patient de Penfield ayant subi une exérèse bilatérale des structures temporales mésiales et latérales, et ayant développé une amnésie antérograde post-opératoire, constituant un déficit neurologique catastrophique. Ce cas, non isolé, a justifié le recours aux mises au point pré-chirurgicales de plus en plus complexes, avec un objectif triple : établir le caractère unique et résequable de la zone épileptogène, limiter la résection chirurgicale à la zone réellement épileptogène, et établir le déficit neurologique post-opératoire potentiel afin de le prévenir ou de le limiter au minimum acceptable pour le patient.

Les techniques chirurgicales évoluent constamment, depuis les premières lobectomies temporales proposées par Penfield. L'identification de l'épilepsie mésio-temporale comme syndrome distinct, caractérisé à la fois par une sémiologie propre, des facteurs de risque particuliers et une zone épileptogène limitée aux structures mésiotemporales a conduit à l'adaptation du geste chirurgical vers une résection limitée à ces structures : l'amygdalo-hippocampectomie sélective. Il en découle une réduction du taux de certaines complications postopératoires. Par ailleurs, les résections corticales sont maintenant guidées par l'électrocorticographie *per*-opératoire, mais surtout par l'enregistrement électroencéphalographique *pré*-opératoire de crises, parfois au moyen d'électrodes d'enregistrement implantées.

La technique d'enregistrement électroencéphalographique invasif (EEG invasif), a été développée d'abord en France par les Professeurs Bancaud et Talairach, dans les années 1960. Ils proposèrent l'exploration de cortex superficiel et profond par l'implantation de multiples électrodes ciblant les zones d'intérêt. Cette technique, dénommée stéréoelectroencéphalographie (SEEG), comprend une partie observationnelle (enregistrement de crises) et une partie interventionnelle, avec de multiples stimulations corticales pratiquées au lit du patient. Elle permet un *mapping* fonctionnel à distance de la future chirurgie. Parallèlement, en Amérique du Nord, l'EEG invasif s'est également développé, par le biais de l'implantation de grilles d'électrocorticographie, placées au niveau sous-dural, permettant d'enregistrer les crises au plus près du cortex. Etant limitée à l'exploration du cortex de surface, cette technique s'est par la suite adaptée, en conjuguant l'utilisation de grilles sous-durales et d'électrodes profondes, tel que proposé en SEEG (Figure 1). Quelle que soit la technique utilisée, l'EEG invasif est proposé aux seuls patients pour lesquels l'enregistrement de surface et le reste du bilan ne suffisent pas à identifier la zone épileptogène. Après cet examen, une cortectomie à *façon*, déterminée sur mesure pour chaque patient, et se limitant à la zone épileptogène, est proposée.

Enfin, l'évolution s'est aussi portée sur le type de gestes chirurgicaux proposés. En effet, outre la chirurgie résective proposant soit la cortectomie à *façon*, soit la lobectomie, voire l'hémisphérectomie, on proposa graduellement des gestes de déconnexion, permettant d'isoler une zone corticale épileptogène sans la résequer. Le but premier était de limiter les complications post-chirurgicales telles que l'œdème, l'hémorragie ou l'apparition de kystes. Les possibilités d'étendue de la déconnexion se sont développées vers le « très grand », comme c'est le cas pour les hémisphérotomies qui aujourd'hui remplacent totalement les hémisphérectomies, soit vers le « très petit », avec l'apparition des transections sous-piales, développées par le chirurgien Morrell en 1989. Les transections sous-piales déconnectent quasi exclusivement les fibres cortico-corticales horizontales, permettant de sauvegarder la fonction corticale de la zone visée.

La prise en charge chirurgicale de l'épilepsie réfractaire se pratique mondialement, de nos jours. La complexité de sa mise en œuvre a justifié, vers la fin des années 1990, l'établissement en Belgique de centres de référence universitaires pour l'épilepsie réfractaire : à Bruxelles (Cliniques universitaires Saint-Luc et Erasme), à Gand (UZ Gent), à Louvain (UZ Leuven) et à Liège (CHU de Liège).

Le bilan préchirurgical comporte toujours une première phase, non invasive. Il comprend tout d'abord une hospitalisation en chambre EEG-vidéo, permettant d'enregistrer simultanément la sémiologie et le tracé électroencéphalographique des crises. Ensuite, le bilan d'imagerie est pratiqué et comprend toujours une IRM cérébrale de haute résolution (3 Tesla) avec des séquences spécifiques pour l'identification de très discrètes anomalies du développement cortical, ou l'identification de dépôts d'hémosidérine corticaux, par exemple. Le PET-scan au glucose radiomarqué (FDG) permet également de délimiter les zones corticales impliquées dans la pathologie épileptique, car souvent hypométaboliques (Figure 1). Enfin, le bilan est complété par une approche fonctionnelle, en proposant une batterie de tests neuropsychologiques adaptés, avec pour but d'établir quelles zones cérébrales dysfonctionnent mais également quel sera le risque de déclin cognitif potentiel. L'IRM fonctionnelle vient parfois compléter ce bilan de première phase, en permettant d'établir la latéralité du langage chez le patient.

Si tous les éléments du premier bilan concordent et permettent d'identifier une zone épileptogène unique et résequable, une chirurgie résective sera proposée. En cas de discordance, ou en cas d'épilepsie non lésionnelle, c'est-à-dire sans lésion identifiable à l'IRM cérébrale, un bilan de seconde phase, comprenant un enregistrement EEG invasif est proposé (Figure 1). Les cas d'épilepsie réfractaire non lésionnelle con-

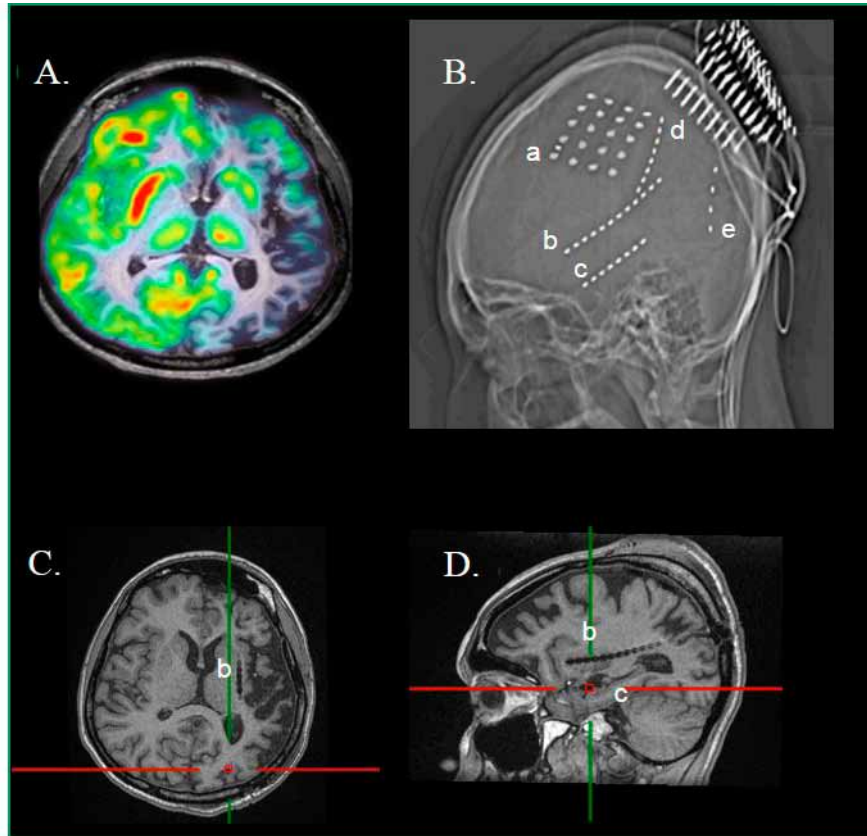


Figure 1 ► Cas d'épilepsie réfractaire : exploration non invasive et invasive

Patiente de 20 ans souffrant d'une épilepsie réfractaire au traitement médicamenteux ayant bénéficié d'un bilan pré-chirurgical. La sémiologie électro-clinique des crises était compatible avec une origine temporale gauche, mais une origine postérieure, pariétale ou occipitale, ne pouvait être exclue.

A. Coregistration de l'IRM cérébrale et du PET-scan FDG montrant un hypométabolisme étendu.

B-D. L'implantation d'électrodes invasives a permis d'explorer le cortex pariétal (a), insulaire (b), temporal (c), cingulaire postérieur (d) et occipital médian (e).

stifuent un défi de prise en charge, et sont souvent associés aux résultats post-chirurgicaux les moins favorables (4). Ces cas justifient la mise en œuvre de techniques multiples et innovatrices, comme nous le verrons plus loin.

RÉSULTATS

La chirurgie de l'épilepsie comporte deux catégories : d'une part la chirurgie à visée curative et d'autre part la chirurgie à visée palliative. Les différentes techniques disponibles sont reprises dans le tableau 1. Les chirurgies curatives sont citées, du geste de résection le moins étendu au plus étendu, en gardant à

l'esprit qu'une léSIONnectomie peut être très étendue, en fonction de la nature de la lésion. Les chirurgies palliatives sont citées, de la moins à la plus invasive.

Les épilepsies temporales bénéficient des meilleurs résultats post-chirurgicaux ; jusque 81% des patients sont libres de crises (3). Il existe une disparité des résultats post-opératoires rapportés dans la littérature, qui s'explique le plus souvent par l'inclusion de différentes populations. Le syndrome d'épilepsie mésiotemporale comporte le meilleur pronostic post-chirurgical, notamment parce que le circuit épileptogène est limité aux seules structures méso-temporales. Lorsque la zone épileptogène inclut les régions temporales latérales, les résultats sont moins favorables, même

Tableau 1. Types de chirurgies de l'épilepsie

Chirurgies curatives	Chirurgies palliatives
Lésionnectomie	Stimulation du nerf vague
Cortectomie sélective	Transsections sous-piales
Amygdalo-hippocampectomie	Callosotomie
Lobectomie/Déconnexion lobaire	
Hémisphérotomie fonctionnelle	

lorsque le geste de résection englobe ces régions. Le motif invoqué est la plus grande connectivité entre les régions temporales latérales et le reste du cortex cérébral, mais cela reste sujet à débat.

Le nombre de patients guéris après une chirurgie résective plafonne à 70% lorsqu'il s'agit d'épilepsies extra-temporales (frontales, insulaires ou postérieures) (5). Là encore, la raison invoquée est une plus grande connectivité et, par extension, une plus grande étendue de la zone épileptogène.

Récemment, notre équipe a publié les résultats post-chirurgicaux après transsections sous-piales, en utilisant une technique innovatrice de transsection radiaire, à partir d'un point de perforation commun (6). Cette technique permet de réduire les complications de type hémorragique ou génération d'œdème, et par là, de multiplier le nombre de transsections possibles. 62 patients ont ainsi pu bénéficier d'un geste chirurgical incluant des zones de cortex éloquent, sans souffrir de déficit neurologique permanent surajouté. Le nombre de patients libres de crises est de 42. Ce nombre, inférieur à celui rencontré en cas de chirurgie résective classique, est cependant extrêmement intéressant, étant donné le caractère "palliatif" des transsections sous-piales.

Lorsqu'aucune chirurgie n'est envisageable, les patients peuvent bénéficier de la neuromodulation, principalement par le biais de la stimulation du nerf vague. Les résultats attendus sont clairement inférieurs à ceux de la chirurgie résective : environ 2/3 des patients implantés bénéficient d'une nette amélioration clinique, dont 10% sont libres de crises (7). Cependant, cette technique comporte de nombreux avantages, en dehors de son caractère extrêmement peu invasif. En effet, elle est réversible, et n'entraîne que très rarement des déficits neurologiques. Enfin, elle permet de combattre efficacement la comorbidité la plus fréquente des épilepsies réfractaires, à savoir la dépression nerveuse.

DÉFIS

Les épilepsies non lésionnelles constituent le plus grand défi de traitement à l'heure actuelle. D'une part, le défi provient de la délimitation de la zone épileptogène. D'autre part, il tient à la nature de la pathologie, souvent associée à des malformations du développement cortical, minimales à l'échelle macroscopique, mais souvent étendues.

Le nombre de patients investigués, souffrant d'épilepsie non lésionnelle et pouvant ultérieurement bénéficier d'une chirurgie est limité. De plus, la proportion de patients dans cette catégorie augmente avec le temps, parmi la population épileptique en général. Enfin, leurs chances de guérison sont nettement plus faibles (4).

Le prix à payer en cas d'échec de la chirurgie n'est pas négligeable. Ainsi, les patients opérés non guéris sont considérés comme les « doubles perdants », étant donné la persistance de crises, de comorbidités psychiatriques associées, et parfois, de déficits neurologiques surajoutés... Pour ces raisons, les efforts déployés pour la mise au point de ces épilepsies se multiplient. Un bilan de première phase est souvent complété par des examens moins routiniers tels que le SPECT ictal, ou plus expérimentaux, tels que la magnétoencéphalographie (MEG).

Le SPECT ictal consiste en une scintigraphie cérébrale combinée à l'enregistrement EEG-vidéo d'une crise épileptique. L'injection, dès le début de la crise, d'un traceur radiomarqué (l'HMPAO ou l'ECD) permet d'évaluer le degré d'hyperperfusion cérébrale à l'instant initial de la crise. Cet examen est ensuite comparé à un examen semblable, réalisé en période intercritique, à distance de toute crise d'épilepsie. Les images obtenues par soustraction sont coregistrées avec l'IRM cérébrale du patient et permettent de localiser la zone d'hyperperfusion associée au début de la crise. Les patients suivis aux cliniques universitaires Saint-Luc peuvent bénéficier de cet examen, lorsqu'il est indiqué, grâce à la col-

laboration avec les centres d'épilepsie réfractaire de la KUL ou de l'université de Gand.

La MEG permet d'étudier l'activité épileptiforme intercritique, c'est-à-dire produite en dehors des crises d'épilepsie. Les signaux électromagnétiques émis par le cerveau sont enregistrés par de très nombreux capteurs, disposés de manière uniforme en « casque », autour de la tête du patient. À l'inverse des signaux captés par l'EEG, les signaux électromagnétiques ne souffrent pas ou peu de la distorsion inhérente à la traversée de divers milieux physiques (aqueux, gras, osseux, cutané). La source des signaux épileptiformes peut ainsi être déduite, par le biais de formules mathématiques, avec une plus grande précision que l'EEG. La MEG permet également de capter les signaux dérivés des neurones tangentiels à la surface cérébrale, nettement moins bien captés par l'EEG. Cette technique est encore expérimentale, pour diverses raisons. D'une part, les algorithmes mathématiques utilisés pour déduire la localisation de la source d'un élément épileptiforme sont encore en cours d'évaluation, car tous présentent des biais d'interprétation et des limitations différentes. Ensuite, la connaissance des signaux électromagnétiques est encore récente, et comporte de nombreuses inconnues. Par exemple, la capacité de la MEG à détecter des éléments épileptiformes générés par des sources cérébrales profondes, telles que l'hippocampe, est débattue.

RECHERCHE

Les techniques d'exploration pré-chirurgicale de l'épilepsie ont permis de nombreuses avancées scientifiques dans le domaine des neurosciences. Les frontières de notre connaissance du cerveau humain sont fréquemment repoussées grâce à des techniques prévues, initialement, pour le bilan d'épilepsies réfractaires. Je mentionne deux domaines, parmi d'autres, pour lesquels la pathologie épileptique a clairement permis d'établir ou de confirmer des connaissances nouvelles, sur le fonctionnement de notre cerveau.

Comprendre les bases neurophysiologiques de la mémoire grâce à l'étude de l'épilepsie méso-temporale

Les crises temporales, en particulier celles émanant de la face interne du lobe, ont une sémiologie extrêmement reconnaissable, associant des symptômes ressentis par le patient en pleine conscience (auras épileptiques), et une phase de rupture de contact assortie d'automatismes gestuels oraux et manuels.

L'étude des auras, en particulier les auras caractérisées par une sensation de déjà-vu, déjà-vécu ou

d'étrange familiarité, combinée à l'enregistrement de signaux EEG intracrâniens, fournit de précieux enseignements concernant la formation de souvenirs. Les travaux des professeurs Chauvel et Bartolomei à Marseille montrent que la sensation de déjà-vu peut être reproduite par la stimulation électrique du cortex entorhinal, et la sensation de réminiscence par la stimulation du cortex périorhinal. Cependant, la stimulation produisant une sensation de déjà-vu entraîne également des modifications de fonctionnement de l'hippocampe lui-même (8). Ces données permettent de tester séparément et de vérifier *in vivo*, chez l'homme, la théorie selon laquelle deux systèmes distincts sont à l'œuvre. Le premier, l'hippocampe, est responsable de la recollection. Le second, constitué des structures parahippocampiques, est responsable de la sensation de familiarité (9).

L'insula : le 5^{ème} lobe

L'évaluation pré-chirurgicale de l'épilepsie, en particulier temporelle, a clairement contribué à notre connaissance actuelle de ce que l'on peut appeler le 5^{ème} lobe : l'insula. Ce territoire cortical enfoui dans la vallée sylvienne, à la jonction des lobes frontal, temporal et pariétal, est difficilement accessible.

L'observation de nombreux cas d'épilepsie dite « temporelle » pour lesquels aucune amélioration clinique n'est observée après la chirurgie ont conduit l'équipe de Lyon, en particulier le Pr Jean Isnard, à explorer ce cortex insulaire. Il a pu répertorier de nombreux symptômes grâce à l'enregistrement de crises d'épilepsie à point de départ insulaire. De plus, les stimulations électrocorticales, par le biais de courants appliqués via les électrodes d'enregistrement invasif implantées dans l'insula, ont permis de catégoriser différentes régions corticales de l'insula, avec des tropismes particuliers. Ainsi, nous savons aujourd'hui que le cortex insulaire antérieur contrôle de nombreuses fonctions viscérales, et les crises partant de ce cortex donnent lieu à un cortège de symptômes « viscéro-sensitifs » : sensation d'oppression thoracique, serrement de gorge, douleurs abdominales mais aussi altérations du rythme cardiaque, sudations et horripilation, etc (10). L'insula postérieure est plutôt dédiée à des fonctions sensibles pures et serait même, semble-t-il, le seul territoire cortical à contrôler directement la sensation douloureuse. Ainsi, les crises insulaires peuvent être douloureuses, et les stimulations corticales de l'insula postérieure, peuvent provoquer des douleurs parfaitement reconnaissables par les patients qui les expérimentent.

Un projet de recherche clinique est actuellement en cours aux cliniques universitaires Saint-Luc, visant à déterminer le rôle exact de l'insula dans la perception des stimuli douloureux. Les patients épileptiques pour lesquels une origine de crise insulaire est suspectée sont implantés avec des électrodes

intracrâniennes visant le cortex insulaire. Ensuite, durant leur observation en chambre EEG-vidéo, des expériences cliniques leur sont proposées, afin de tester la réponse corticale à différents stimuli (auditifs, visuels, sensitifs et douloureux). Ces expériences sont menées par l'équipe du Pr André Mouraux, neurologue et chercheur en neurosciences, spécialisé dans le traitement de l'information douloureuse dans le corps humain. Grâce à la collaboration des patients, de nouvelles fonctions insulaires pourront sans doute être identifiées.

CONCLUSIONS

L'épilepsie est une affection neurologique fréquente qui, lorsqu'elle ne peut être contrôlée par les mé-

dicaments, pèse lourdement sur la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Grâce à la chirurgie de l'épilepsie et son extraordinaire développement au cours des trente dernières années, de nombreuses personnes ont pu retrouver une vie normale et une indépendance qui leur était, sans doute inaccessible autrement.

De plus, les technologies mises en oeuvre pour la mise au point d'épilepsies réfractaires sont de nature extrêmement inventive. Elles contribuent à notre connaissance neurobiologique du cerveau, ainsi qu'au développement de nouvelles techniques chirurgicales.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- ▶ Une épilepsie est réfractaire au traitement médicamenteux si les crises persistent malgré l'utilisation de deux antiépileptiques durant au moins un an.
- ▶ Toute épilepsie réfractaire et invalidante devrait faire l'objet d'une évaluation préchirurgicale.
- ▶ Au terme de l'évaluation préchirurgicale les possibilités de traitement chirurgical curatif ou palliatif sont explorées par une équipe pluridisciplinaire puis discutées avec le patient.

RÉFÉRENCES

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie M J. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365, 919–26.
2. Téllez-Zenteno JF, Hernández L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 310–318. doi:10.1016/j.epilepsyres.2010.02.007
3. Picot MC. *et al.* Medicoeconomic assessment of epilepsy surgery in adults with medically intractable partial epilepsy. Three-year outcomes from a multicenter French cohort. *Neurochirurgie* 2008; 54, 484–98.
4. Noe K, Worrell G. a. Long-term Outcomes After Nonlesional Extratemporal Lobe Epilepsy Surgery. *JAMA Neurol* 2013; doi:10.1001/jamaneurol.2013.209.
5. Téllez-Zenteno JF, Hernández Ronquillo L, Moien-Afshari F, Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2010; 89, 310–318.
6. Ntsambi-Eba G, Vaz G, Docquier MA, van Rijckevorsel K, Raftopoulos C. Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique. *Neurosurgery* 2013; 72, 890–7; discussion 897–8.
7. Elliott RE *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20, 57–63.
8. Bartolomei F *et al.* Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin Neurophysiol* 2012; 123, 489–95.
9. Eichenbaum H, Yonelinas a P, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 2007; 30, 123–52.
10. Ostrowsky K. *et al.* Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41, 681–6.

SUMMARY

Epilepsy is one of the most common neurological diseases. When epileptic seizures continue to occur despite medical treatment given for more than a year, epilepsy is considered refractory, and surgical therapy should be considered. Considerable technological advances have been made regarding the presurgical evaluation of epilepsy, allowing good surgical candidates to be better identified. In addition, these technologies have enabled numerous scientific discoveries in the neuroscience field over the past 30 years. This article reviews our current practices for epilepsy surgery and their results, while providing some examples of relevant discoveries in neurosciences that were derived from epilepsy research.

KEY WORDS

Epilepsy, refractory, surgery, invasive EEG, multiple subpial transections, insula

Correspondance :

Dr. SUSANA FERRAO SANTOS

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de neurologie
Centre de référence pour l'épilepsie réfractaire,
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
E-mail : susana.ferrao@uclouvain.be

PRISE EN CHARGE DE LA MIGRAINE ET STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

M. de Tourtchaninoff

Sur base de recommandations récentes dans la prise en charge de la migraine, cet article fait la synthèse des acquis actuels. Il existe des nuances d'un pays à l'autre mais les grandes lignes directrices sont identiques : un diagnostic précis basé sur des critères bien définis, une évaluation de la « charge » migraineuse et de ses retentissements sur la qualité de vie du patient, une information de qualité auprès du patient avec le recours à des outils simples mais efficaces (calendrier de crises) et le choix d'un traitement adapté qui s'articule sur 3 axes : la prévention primaire, la prévention secondaire et le traitement de la crise.

INTRODUCTION

Depuis 1988 et la 1^{ère} classification des Céphalées par l'International Headache Society (IHS)(1), le concept de migraine est clairement défini de même que la plupart des autres céphalées rencontrées en pratique clinique. Cette classification est évolutive et a déjà bénéficié d'une première révision en 2004 (2).

Grâce à elle, les professionnels de la santé peuvent harmoniser leurs diagnostics et comparer leurs expériences, en particulier en matière de traitements.

DÉFINITION

La migraine est une céphalée dite primaire, c'est-à-dire sans cause organique reconnaissable, par opposition aux céphalées secondaires à une lésion (hémorragie, tumeur, traumatisme) ou à un dysfonctionnement précis (troubles métaboliques, hypertension intracrânienne ou artérielle, prise, abus ou sevrage médicamenteux, etc.). Elle partage cette dénomination avec les céphalées de tension ainsi qu'avec les algies vasculaires de la face et autres syndromes apparentés. Nul doute que cette frontière artificielle sera appelée à disparaître au fur et à mesure de l'amélioration de nos connaissances en matière de physiopathologie des céphalées primaires.

PRÉVALENCE

La prévalence de la migraine épisodique est estimée entre 17 et 21 % chez l'adulte de 18 à 65 ans si l'on inclut migraine stricte, avec et sans aura, et migraine probable (remplissant l'ensemble des critères diagnostiques à l'exception d'un seul) (3,4). Elle touche trois femmes pour un homme. Les entités de migraine chronique, les syndromes migraineux rares (migraine hémiplégique familiale ou sporadique p.ex.) et les complications de la migraine ne seront pas abordés dans cet article.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la migraine est avant tout clinique, basé sur l'anamnèse et l'examen général et neurologique. L'anamnèse se doit d'explorer les critères diagnostiques de la migraine et d'exclure tout élément aspécifique faisant évoquer un autre diagnostic. L'examen clinique, en particulier neurologique, doit être normal ou ses éléments pathologiques éventuels doivent être explicables par d'autres causes connues que la céphalée rapportée.

Les critères diagnostiques de la migraine épisodique sans et avec aura sont repris dans les tableaux 1 et 2. Le patient doit donc présenter des céphalées évoluant par crises récurrentes, séparées par des intervalles libres de toute douleur, avec des caractéristiques sémiologiques propres et son examen neurologique doit être normal ou explicable par une autre pathologie.

En ce qui concerne les auras migraineuses, les symptômes les plus souvent rencontrés sont les symptômes visuels (> 90 %), suivis par les symptômes sensitifs puis par les troubles phasiques (3) ; les symptômes peuvent se succéder dans l'ordre décrit ci-dessus, parfois dans un ordre différent ou survenir isolément. Les déficits moteurs associés à la migraine ne sont plus considérés comme des auras classiques depuis la révision de la classification de l'IHS en 2004 ; elles définissent une entité séparée : la migraine hémiplégique familiale ou sporadique (2,3).

Tableau 1. Migraine sans aura, critères diagnostiques selon la classification de l'International Headache Society 2004

- A. Au moins cinq crises répondant aux critères B ou D
- B. Crises de céphalées durant de 4 à 72 heures (sans traitement)
- C. Céphalées ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :
 - 1. unilatérale
 - 2. pulsatile
 - 3. modérée ou sévère
 - 4. aggravée par les activités physiques de routine, telles que montée ou descente des escaliers
- D. Associé aux céphalées, au moins l'un des symptômes suivants :
 - 1. Nausées et/ou vomissements
 - 2. Photophobie et phonophobie
- E. Pas d'autres étiologies possibles

Tableau 2. Migraine avec aura, critères diagnostiques selon la classification de l'International Headache Society 2004

- A. Au moins deux crises répondant aux critères B
- B. Aura ayant une des caractéristiques suivantes sans signe moteur :
 - 1. Symptômes visuels totalement réversibles soit positifs : scotomes lumineux, scintillements... ou négatifs : amaurose transitoire partielle ou totale
 - 2. Symptômes sensoriels totalement réversibles soit en plus : fourmillements, brûlures, soit en moins paresthésies, engourdissements
- C. Aphasie ou autres troubles du langage transitoires et totalement réversibles. Au moins deux des caractéristiques suivantes :
 - 1. Signes visuels homonymes
 - 2. Le symptôme de l'aura se développe progressivement sur plus de cinq minutes et en cas de deux ou plusieurs symptômes, ils surviennent successivement
 - 3. La durée de chacun des symptômes de l'aura n'excède pas 60 minutes. S'il y a plusieurs symptômes, la durée acceptée est augmentée en conséquence.
- D. La céphalée qui a les caractéristiques de la migraine sans aura, fait suite à l'aura après un intervalle libre de moins de 60 minutes, mais peut parfois commencer avant l'aura ou lui être contemporaine.
- E. Il n'y a pas d'autre étiologie pouvant expliquer ce phénomène

Les auras migraineuses sont généralement suivies d'une céphalée migraineuse ; une céphalée non migraineuse peut cependant parfois leur succéder. L'absence de céphalée après l'aura (aura acéphalalgique) complique le diagnostic, en particulier si le patient ne présente pas d'autre phénomène migraineux.

Selon Lantéri-Minet *et al.*, l'utilisation de ces critères induit une variabilité inter-observateur acceptable et possède une bonne spécificité mais une sensibilité peu satisfaisante (données non chiffrées) (3,4). Le

recours au concept de migraine probable permet de corriger en partie cet inconvénient. Dans notre pratique clinique, nous observons, chez les patients référés, des migraines souvent sous-diagnostiquées et confondues avec des céphalées de tension, probablement en raison de la non-utilisation des critères diagnostiques de la migraine selon l'IHS.

Toujours selon Lantéri-Minet *et al.*, deux autres diagnostics souvent évoqués à tort face à une migraine sont la sinusite et la névralgie d'Arnold (3,4).

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Une imagerie cérébrale et d'autres investigations, idéalement via un passage en service d'urgences, sont recommandées devant toute céphalée sévère d'installation très brutale (< 1 minute) que le patient soit migraineux ou non ; on parle de céphalée « en coup de tonnerre » (3,4).

Par contre en cas de migraine avérée, diagnostiquée selon les critères IHS, il n'est pas utile de réaliser une imagerie cérébrale (3,4).

Les recommandations françaises en matière de prise en charge de la migraine proposent de réaliser une imagerie cérébrale (tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) face à : des crises migraineuses apparues après l'âge de 50 ans, une aura atypique, une anomalie inexpliquée à l'examen clinique, une crise inhabituelle chez un migraineux connu (3,4).

Selon les recommandations de l'*American Academy of Neurology*, la stricte unilatéralité des épisodes migraineux est également une indication d'examen par imagerie cérébrale. L'anxiété du patient est aussi reconnue comme une indication potentielle d'une imagerie cérébrale à condition de ne pas multiplier les examens (5).

L'électro-encéphalogramme n'est pas utile dans le diagnostic de la migraine telle que définie par les critères IHS. Il n'est pas non plus recommandé dans le diagnostic des céphalées secondaires, l'imagerie cérébrale étant alors indiquée (3,4).

L'électro-encéphalogramme est par contre utile en cas d'aura migraineuse atypique, posant le diagnostic différentiel entre migraine et épilepsie.

Aucune autre investigation complémentaire (radiographies des sinus, radiographie de la colonne cervicale, examen ophtalmologique, etc.) n'est recommandée en cas de migraine avérée (3,4).

LA « CHARGE » MIGRAINEUSE

Les éléments qui déterminent le handicap lié à la maladie migraineuse sont : la fréquence des crises, leur durée et leur intensité, leur caractère réfractaire au traitement, l'importance des signes digestifs et de l'intolérance sensorielle, le tout amenant une altération de la qualité de vie professionnelle, sociale et familiale du patient.

L'outil optimal à l'établissement et au suivi de cette charge migraineuse est l'agenda des crises dans lequel le patient est invité à consigner le nombre de jours de crise migraineuse par mois, les facteurs

déclencheurs et les traitements utilisés. L'agenda des crises permet aussi de détecter les situations d'abus médicamenteux et le risque qui y est lié, à savoir l'apparition d'une céphalée chronique sur abus d'antalgiques.

Des échelles de performance et de qualité de vie adaptée aux patients atteints de migraine sont également disponibles (échelles HIT-6 et Midas) (3,4).

TRAITEMENT

L'approche thérapeutique de la migraine repose sur trois axes : la prévention primaire, la prévention secondaire et le traitement de la crise quand elle survient. La prévention primaire consiste essentiellement en l'identification et l'éradication des facteurs déclencheurs ou favorisants la survenue des crises : une meilleure hygiène de vie et une plus grande régularité dans le mode de vie peuvent déjà grandement diminuer la charge migraineuse. Théoriquement séduisante, elle est souvent difficile à mettre en œuvre et parfois décevante. La prévention secondaire consiste en un traitement à visée prophylactique, médicamenteux ou non, dont le but est de diminuer la charge migraineuse ; ce type de traitement est envisagé lorsque la charge migraineuse est importante et/ou lorsque le patient est à risque de surconsommation de médicaments de crise. Enfin le traitement de la crise s'impose lorsque la crise est là et il doit être optimisé pour chaque patient.

TRAITEMENT DE LA CRISE

On distingue les traitements non spécifiques (antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens) et les traitements anti-migraineux spécifiques (triptans et dérivés de l'ergot) ; les traitements anti-migraineux spécifiques actuels ont, entre autres, un mode d'action commun : ils sont vasoconstricteurs, ce qui peut limiter leur utilisation.

Traitements non spécifiques de la crise migraineuse

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (naproxène, ibuprofène, diclofénac (6) et kétoprofène (3,4)) ont fait la preuve de leur efficacité de même que l'acide acétylsalicylique et le paracétamol (3,4).

Les opioïdes (codéine, morphine, tramadol, ...) ne sont pas recommandés d'une manière générale dans le traitement de la crise de migraine car ils peuvent induire un abus médicamenteux ou une dépendance et peuvent augmenter les nausées (3,4).

Pour les experts du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (6), la place de la caféine

n'est pas claire, opinion partagée par Lantéri-Minet *et al.* qui considèrent qu'il n'est pas démontré que l'association de la caféine au paracétamol ou à l'aspirine potentialise leur effet antimigraineux ; en outre elle peut induire facilement un abus médicamenteux (3,4).

Les anti-émétiques ou gastroprokinétiques trouvent leur place dans le traitement de la migraine lorsque les symptômes digestifs sont présents (3,4,6).

Traitements spécifiques de la crise migraineuse

Les triptans commercialisés en Belgique sont au nombre de sept : sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, élétriptan, almotriptan, frovatriptan.

Outre leur effet vasoconstricteur, ils agissent sur certains types de récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} et 5-HT_{1F}). Les différences d'efficacité et de tolérance entre les triptans sont minimales. Il existe cependant des différences dans leur durée d'action et leur pharmacocinétique ce qui peut intervenir dans le choix du produit (6) (choix d'un triptan à plus longue durée d'action – naratriptan ou frovatriptan – pour les crises les plus longues).

S'ils sont bien tolérés, il ne faut pas s'arrêter à un premier échec. Trois essais réalisés dans de bonnes conditions (prise précoce) sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du triptan. En cas de non-réponse, le recours à un autre triptan est envisageable (3,4).

Un intervalle minimum de 2 heures doit être respecté entre 2 prises de triptans (6).

L'association sumatriptan-naproxène sodique est plus efficace que chaque produit pris séparément (3,4).

Les triptans ne peuvent pas être utilisés en prophylaxie (6) ; ils ont cependant été testés dans la prévention de la migraine menstruelle où ils ont été administrés six jours d'affilée dans la période qui s'étale de part et d'autre du premier jour des règles. Cette utilisation est néanmoins déconseillée compte tenu du faible gain thérapeutique par rapport au placebo et du risque d'induire une surconsommation en triptans (7).

Les contre-indications principales des triptans sont l'existence d'une pathologie vasculaire de type ischémique (affections coronariennes, affections artérielles périphériques, hypertension artérielle non contrôlée et antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire). Ils sont également déconseillés dans la migraine avec aura prolongée et dans certaines migraines plus complexes (basilaire, hémiplégique ou ophtalmoplégique). Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement. Les triptans ont pour effet indésirables

potentiels l'apparition d'une sensation de lourdeur et d'oppression dans la poitrine (6).

Les dérivés de l'ergot comportent le tartrate d'ergotamine associé à la caféine (voies orale et rectale) et la dihydroergotamine (voies intranasale et injectable). La place des dérivés de l'ergot dans la crise de migraine est très limitée (3,4) en raison de leur caractère imprévisible et de leurs effets indésirables (6). La dihydroergotamine peut être utilisée par voie nasale pour le traitement de la crise migraineuse; la forme injectable et les formes orales ont été retirées du marché belge en 2013 (6). Les dérivés de l'ergot ne peuvent pas être utilisés à titre prophylactique (6).

Les dérivés de l'ergot sont contre-indiqués dans les pathologies vasculaires (affections coronariennes, affections artérielles périphériques, hypertension artérielle non contrôlée et antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire), en cas d'insuffisance hépatique ou rénale et durant la grossesse et l'allaitement. Ils présentent de nombreux effets secondaires (nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée ainsi que paresthésies, extrémités froides), dont certains, plus rares, peuvent être sévères (claudication intermittente et angor, voire nécrose tissulaire - ergotisme). Des réactions inflammatoires de type fibrose (pleurésie, péricardite et/ou fibrose rétropéritonéale) ainsi que des valvulopathies peuvent être observées en cas d'utilisation chronique de certains dérivés de l'ergot (6).

L'emploi simultané de triptans et de dérivés de l'ergot est fortement déconseillé et un intervalle de 24 heures doit être respecté entre la prise d'un produit de chaque type (6).

L'utilisation prolongée et trop fréquente d'antimigraineux (triptans, dérivés de l'ergot) et d'analgésiques, est responsable de l'apparition de céphalées chroniques, c'est-à-dire présentes plus de quinze jours par mois.

Selon les recommandations du CBIP (6), les triptans, l'ergotamine et les associations d'analgésiques peuvent être utilisés au maximum dix jours par mois ; les analgésiques monocomposés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens au maximum quinze jours par mois. En France (3,4), la consommation de médicaments de crise deux jours par semaine ou plus, pendant plus de trois mois, est considérée comme un risque de développer des céphalées chroniques sur abus d'antalgiques.

Stratégies thérapeutiques

Selon les recommandations du CBIP (6), un analgésique mineur ou un anti-inflammatoire non stéroïdien (p. ex. paracétamol, acide acétylsalicylique,

ibuprofène, naproxène ou diclofénac) peuvent être prescrits en première intention, par voie orale ou rectale, souvent en association à un gastroprokinétique (métoclopramide ou dompéridone).

En cas d'inefficacité des traitements ci-dessus, un triptan est alors recommandé, éventuellement par voie sous-cutanée en cas de crise sévère.

Pour Lantéri-Minet *et al.* (3,4), si le traitement de crise habituel du patient est efficace et s'il n'y a pas de surconsommation de traitement de la crise, il est conseillé de conserver ce traitement assorti de recommandations en matière de consommation médicamenteuse (tenue d'un agenda des crises – surveillance de la consommation médicamenteuse).

Si le traitement de crise habituel du patient est inefficace ou l'est devenu, la prescription d'un AINS et d'un triptan est proposée. L'AINS est utilisé en première ligne et le triptan conservé à titre de traitement de secours si l'AINS est inefficace. Si l'AINS est systématiquement inefficace, le triptan est pris en première ligne et très précocement dans le début de la crise (endéans l'heure). En fonction de la tolérance et de l'efficacité du triptan, plusieurs molécules peuvent éventuellement être testées. Si le triptan, pris précocement, est systématiquement inefficace, il peut être utilisé en association avec un AINS.

En fonction de l'importance des symptômes digestifs, le mode d'administration des médicaments sera adapté. Un antiémétique peut y être associé.

La tenue de l'agenda des crises et de leur traitement permet au patient de détecter une surconsommation des médicaments de crise ; s'il consomme le

même médicament de crise deux fois par semaine, ou plus, depuis plus de trois mois, il doit consulter afin d'envisager un traitement de fond et réduire la fréquence et l'importance des crises et donc de réduire la consommation de médicaments de crise (3,4).

Migraine avec aura

Il n'existe aucun traitement spécifique de l'aura. Les triptans pris à la phase de l'aura n'ont pas d'action sur la migraine qui suit. Il est dès lors conseillé de prendre un AINS au stade de l'aura, celui-ci pouvant réduire ou prévenir la céphalée ultérieure, et un triptan au début de la céphalée si elle survient (3,4).

D'autres traitements de crise spécifiques et non vasoconstricteurs sont à l'étude. Les gépans, des antagonistes du CGRP (calcitonin gene-related peptide), semblent efficaces, mais leur développement se heurte à des problèmes de toxicité hépatique (olcégepan et telcagepan). Les ditans, agonistes sérotoninergiques pour le récepteur 5HT_{1F}, dérivés des triptans, constituent une autre classe en développement. Une de ces molécules, le lasmiditan, serait prometteuse selon les premiers résultats cliniques.

Traitement de fond

Ils peuvent être médicamenteux ou non. Ils peuvent être classés de différentes manières : par classes pharmacologiques (bêta-bloquants, antagonistes de la sérotonine, antiépileptiques, antagonistes du Ca⁺⁺, clonidine, antidépresseurs, divers) ou par efficacité (tableaux 3 et 4).

L'instauration d'un traitement de fond médicamenteux est recommandée sur base de la fréquence,

Tableau 3. Médicaments de première intention pour le traitement médicamenteux prophylactique de la migraine d'après EFNS Task Force (8)

Substances		Doses quotidiennes
bêta-bloquants	métoprolol	50-200 mg
	propranolol	40-240 mg
inhibiteurs calciques	flunarizine	5-10 mg
anti-épileptiques	acide valproïque	500-1800 mg
	topiramate	25-100 mg

Tableau 4. Médicaments de deuxième intention pour le traitement médicamenteux prophylactique de la migraine (preuves d'efficacité mais moindre ou davantage d'effets secondaires qu'avec les substances du tableau 3) d'après EFNS Task Force (8)

Substances		Doses quotidiennes
antidépresseurs	amitriptyline	50-150 mg
anti-inflammatoires non stéroïdiens	naproxène	2 x 250-500 mg
bêta-bloquants	bisoprolol	5-10 mg

de l'intensité des crises et, globalement, de la charge migraineuse (handicap familial, social et professionnel). Une consommation importante de médicaments de la crise, depuis trois mois au moins, constitue également une indication de traitement de fond médicamenteux.

Une information détaillée doit être fournie au patient sur les objectifs du traitement de fond et sur la manière de l'utiliser. Le but réaliste du traitement de fond n'est effectivement pas de supprimer toutes les crises mais d'en réduire la fréquence et l'intensité afin d'améliorer la qualité de vie du patient et de réduire sa consommation de médicaments de crise. Un objectif raisonnable de réussite thérapeutique est une amélioration d'au moins 50 % de la fréquence des crises migraineuses (3,4,7).

La tenue d'un agenda des crises est le meilleur moyen d'objectiver la réponse au traitement (3,4).

Le traitement de fond médicamenteux est toujours instauré de manière progressive afin d'en diminuer les effets secondaires potentiels et d'améliorer ainsi la compliance du patient. L'évaluation de l'efficacité du traitement prophylactique anti-migraineux se fait après trois mois de traitement à dose suffisante (3,4,7).

Si le traitement prophylactique est inefficace ou insuffisant, la posologie peut être augmentée en fonction de la tolérance du patient ou un autre traitement de fond peut être proposé. Le recours à la bithérapie n'est théoriquement pas recommandé dans la mesure où aucune étude n'atteste de l'efficacité accrue de telles associations. Cependant, d'un point de vue théorique, on peut estimer que la combinaison de molécules ayant des modes d'action différents potentialise les effets du traitement prophylactique (7). Par ailleurs, Lantéri-Minet *et al.* recommandent dans certains cas le passage en bithérapie à doses moindres afin de minimiser les effets secondaires propres à chaque molécule (3,4).

Si le traitement prophylactique donne des résultats significatifs, il doit être maintenu au moins six mois et idéalement un an. L'arrêt du médicament sera toujours très progressif et, en cas de récurrence, le traitement pourra être rapidement repris (3,4,7).

Il n'y a pas de supériorité d'efficacité démontrée entre les différents traitements médicamenteux en prophylaxie anti-migraineuse de même classe d'efficacité. Les comorbidités et les effets secondaires potentiels sont des éléments importants qui peuvent guider le choix du traitement.

Chez les patients souffrant de migraine chronique (plus de quinze jours de céphalées par mois pendant au moins trois mois successifs), et non soulagés par

les traitements de fond médicamenteux classiques, l'efficacité de la toxine botulique a été démontrée dans deux essais thérapeutiques (9). Le traitement consiste en de multiples injections réalisées tous les trois mois dans différents muscles du crâne et de la face. L'usage de la toxine botulique en prévention de la migraine chronique a été approuvé aux USA et dans plusieurs pays européens, notamment en Belgique mais aucune intervention financière de l'INAMI n'est prévue.

La stimulation magnétique transcrânienne ou la mise en place d'un stimulateur du grand nerf occipital (10) ont également été utilisées chez certains patients souffrant de migraine réfractaire avec des résultats qui sont toujours en cours d'évaluation.

Enfin, certaines thérapeutiques non médicamenteuses sont indiquées même si les preuves scientifiques de leur efficacité sont limitées, voire inexistantes, faute de vrai placebo.

Le simple exercice physique régulier, la thérapie de relaxation avec relâchement musculaire progressif, la rétroaction biologique ou rétrocontrôle (biofeedback) et les thérapies cognitives et comportementales ont prouvé leur efficacité (3,4,7).

L'acupuncture semble avoir un effet chez certaines personnes même si les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant à son efficacité (3,4,7).

L'homéopathie (3,4,7) et les manipulations cervicales (3,4) ainsi que la psychophonie (7) ne sont pas recommandées dans la prévention de la migraine car elles n'ont pas démontré d'efficacité.

CONCLUSION

La migraine est une pathologie fréquente et potentiellement très invalidante. Depuis l'établissement de critères diagnostiques précis, permettant de distinguer clairement la migraine des autres céphalées, la prise en charge et le traitement des patients souffrant de migraine s'en sont trouvés grandement améliorés.

La qualité de l'information délivrée au patient est primordiale. Des stratégies thérapeutiques basées sur les données de la littérature et sur des avis d'experts sont aujourd'hui disponibles et s'organisent en trois axes thérapeutiques : prévention primaire, prévention secondaire et traitement de la crise. Ils sont médicamenteux ou non et peuvent se combiner entre eux.

RÉFÉRENCES

- 1) Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1988;8 Suppl 7:1-96.
- 2) Headache Classification Committee of the International Headache Society The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004;24(Suppl 1): 1-160.
- 3) Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol* 2013; 169(1):14-29.
- 4) Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *J Eur Urg Réanim* 2013 ;25 : 92-107.
- 5) Frishberg B, Rosenberg J, Matchar D, McCrory D, Pietrzak M, Rozen T, Silberstein S. Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Neuroimaging in Patients with Nonacute Headache. *Am Acad Neurol*; <http://tools.aan.com/professionals/practice/pdfs/gl0088.pdf>.
- 6) Répertoire commenté des médicaments 2014 : antimigraineux. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique, 330-334. <http://www.cbip.be/>.
- 7) L'usage efficient des médicaments dans le traitement de la migraine. Novembre 2009. <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2009-11-26/pdf/lv.pdf>.
- 8) Evers SI, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009; 16(9):968-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02748.x.
- 9) Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB *et al*. PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010; 50(6):921-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x. Epub 2010 May 7.
- 10) Schwedt TJ, Dodick DW, Hentz J, Trentman TL, Zimmerman RS. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Headache: Long-Term Safety and Efficacy. *Cephalalgia* 2007; 27: 153-157.

SUMMARY

Based on recent guidelines pertaining to migraine management, this article is meant to be a summary of the most recent achievements in the migraine field.

While subtle differences may exist from country to country, the main recommendations are the same, consisting of a precise diagnosis based on well-defined criteria, assessment of migraine burden, good patient education by means of simple but efficient tools (headache diary), and choice of a well-adapted treatment that is articulated around three axes, namely primary prevention, secondary prevention, and attack treatment.

KEY WORDS

Migraine, diagnosis, well-defined criteria

Correspondance :
Dr. MARIANNE DE TOURCHANINOFF

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service de Neurologie
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles
Université catholique de Louvain
Institute of Neuroscience (IoNS)
B-1200 Bruxelles

E-mail : marianne.detourchaninoff@uclouvain.be

APPROCHE MULTIDISCIPLINAIRE DES TROUBLES D'ÉQUILIBRE ET DES VERTIGES

F.A. van de Wyngaert ⁽¹⁾, N. Deggouj ⁽²⁾, A. Boschi ⁽³⁾

L'approche multidisciplinaire des troubles de l'équilibre et des vertiges s'adresse principalement aux patients présentant des symptômes récidivants ou chroniques dont le diagnostic et/ou le traitement restent complexes. L'association du neurologue, de l'otologiste, de l'ophtalmologue et du kinésithérapeute vestibulaire permet le partage et la confrontation des connaissances de chaque discipline. Elle a essentiellement pour but de définir le diagnostic le plus précis et le traitement le plus adapté à chaque patient. Dans ce sens, elle constitue un outil précieux pour le médecin généraliste et une aide pour son patient qui n'a pas encore trouvé de solution efficace à ses problèmes.

INTRODUCTION

La perception correcte du corps, de l'espace et du corps dans l'espace nécessite une intégration neurosensorielle complexe qui se met en place, progressivement, pendant le développement psychomoteur de l'enfant. En conditions normales, après les périodes des apprentissages psychomoteurs, le contrôle de l'équilibre devient peu conscient, automatique et consomme dès lors peu d'énergie.

Pour assurer notre équilibre, le cerveau utilise les informations provenant de multiples entrées sensorielles dont les principales sont : la vision, le sens vestibulaire, la somesthésie et l'audition. Ces informations entrantes sont analysées, comparées, combinées par le système nerveux central qui peut assurer la stabilité et la perception correcte de l'équilibre corporel (statique ou dynamique) dans un environnement extérieur (qui peut être stable ou mobile).

Une perception et/ou un contrôle corporel anormaux peuvent se traduire par des symptômes divers comme l'instabilité, la désorientation spatiale, les vertiges, l'ébriété, la vue trouble, ... Pour ces symptômes, les patients s'adressent soit à leur MG, soit aux urgences, soit directement à une consultation spécialisée : ORL, neurologie ou ophtalmologie (1).

Les problèmes simples relèvent le plus souvent d'une pathologie d'un seul organe et sont en général réglés rapidement. Les cas complexes, par contre, sont souvent récidivants ou chroniques ou combinent plusieurs pathologies chez le même patient, nécessitant une approche multidisciplinaire pour permettre un diagnostic étiopathogénique plus précis et un traitement adéquat.

ENTENDRE ET COMPRENDRE LES PLAINTES EXPRIMÉES

Les patients utilisent différents termes pour exprimer leurs malaises dans le domaine de l'équilibre. Ils peuvent se sentir ébriés, saouls ou instables. Ils décrivent la tête et/ou l'environnement qui tournent, un tangage, une déviation à la marche ou une tendance à la chute. D'autres se plaignent de jambes en coton, de marcher sur un matelas mousse, d'impression de syncopes imminentes, ou de vue troublée. Ces symptômes peuvent être intermittents ou persistants, fluctuants ou non. Parfois le patient est amélioré par le fait de fixer un point ou toucher un objet. Actuellement, il n'y a que peu ou pas de consensus sur les définitions et l'usage des mots courants comme : vertige, instabilité, ébriété, ...

Pourtant, l'anamnèse doit permettre d'orienter vers une ou plusieurs origines probables des troubles (1,2): ophtalmologique, vestibulaire ORL, sensitive, motrice, cérébelleuse, ...

L'anamnèse distinguera le vertige vrai de l'instabilité posturale, le caractère aigu, récidivant ou chronique de la symptomatologie. Elle différenciera les patients qui ont débuté leur symptomatologie par un ou plusieurs épisodes de vertiges rotatoires, de ceux qui ont plutôt une histoire progressive de déséquilibre ou des patients qui n'ont ni l'un ni l'autre. Elle relèvera les facteurs déclenchant ou aggravant la symptomatologie ainsi que la notion de symptômes associés comme la fièvre suggestive d'une origine infectieuse ou inflammatoire. Les céphalées ou autre déficit neurologique associé orienteront le patient vers la neurologie, tandis que les sensations de plénitude

ou de douleur d'oreille, d'acouphènes, ..., feront penser plutôt à l'étiologie ORL. La sensation d'être en mouvement ou les oscillopsies, comme la vision double, conduiront le patient vers l'ophtalmologie. Les plaintes de dépendance visuelle anormale sont fréquentes : intolérance aux mouvements autour du patient, au défilement des rayonnages lors des courses dans les grandes surfaces commerciales ou lors de la conduite automobile (3).

La précision de l'entretien permet souvent de différencier les troubles d'équilibre, des vertiges vrais et des sensations de type pré-syncopal d'origine cardio-vasculaire.

Les antécédents familiaux du patient doivent être documentés car la présence d'autres membres de la famille avec une symptomatologie similaire orientera la recherche étiologique vers les maladies à caractère familial comme la migraine (4) ou vers l'étiologie génétique héréditaire dégénérative comme les ataxies spino-cérébelleuses souvent à transmission dominante (SCA,...)

Les antécédents du patient lui-même doivent être également répertoriés. Les antécédents otologiques pouvant avoir un impact sur le fonctionnement labyrinthique seront recherchés : otite moyenne chronique cholestéatomateuse, otospongiose, surdité neurosensorielle évolutive, maladie de Ménière.... Les pathologies thyroïdiennes sont souvent rencontrées en association avec des problèmes vestibulaires.

Une sclérose en plaque connue orientera vers une cause neurologique, des facteurs de risque cardio-vasculaire vers une origine vasculaire cérébrale possible, une maladie de Parkinson devra faire exclure les déséquilibres liés à l'hypotension orthostatique. Les recherches d'une perte du champ visuel central mais surtout périphérique et de la perception de doublement d'images ou d'objets en mouvement devront être systématiquement réalisées chez tout patient avec des troubles de l'équilibre chronique, ou en cas de dépendance visuelle (3).

Bien entendu, les médications du patient devront être passées en revue quant à leurs effets secondaires.

L'anamnèse orientera le patient d'abord vers un bilan ORL, neurologique ou ophtalmologique.

C'est dans les cas chroniques ou les cas d'origine multifactorielle que la consultation multidisciplinaire prendra tout son sens. En effet, beaucoup de patients instables ou vertigineux auront déjà réalisé un ou plusieurs bilans ORL, neurologiques, ophtalmologiques et radiologiques sans diagnostic, ni solution à

leur problématique car ils se situent à la « synapse » des spécialités.

C'est à eux que s'adresse particulièrement la consultation multidisciplinaire qui, en collaboration avec le médecin généraliste, devra répondre à deux questions essentielles: quelle est ou quelles sont la ou les origines de la symptomatologie et que peut-on faire pour aider le patient ?

LEXAMEN CLINIQUE SERA NEUROLOGIQUE, ORL ET OPHTALMOLOGIQUE

L'examen clinique comprendra l'analyse de la posture générale, de la marche normale (longueur des pas, cadence, ...) ou sur une ligne en tandem, soit le talon du pied contre la pointe des orteils du pied opposé. La marche sera effectuée yeux ouverts puis fermés. La marche en étoile et la marche aveugle sur place seront analysées.

Les épreuves de Romberg et de Barré seront exécutées yeux ouverts puis fermés, de même que les épreuves cérébelleuses et les mouvements alternatifs. La force et les différentes sensibilités seront testées. La prise des réflexes ostéo-tendineux et cutanés plantaires compléteront l'examen neurologique.

L'examen des différentes paires de nerfs crâniens permettra de vérifier le niveau d'extension des lésions neurologiques éventuelles. Il s'attardera en particulier sur l'existence possible d'un nystagmus qui sera recherché dans différentes positions (debout, couchée, après mobilisation de la tête, ...) (5).

Un nystagmus spontané horizontal-rotatoire persistant, diminuant à la fixation est le plus souvent associé à une atteinte périphérique (labyrinthe et/ou nerfs vestibulaires). Un nystagmus vertical ou rotatoire pur, multidirectionnel, ne diminuant pas à la fixation, un « gaze nystagmus » (nystagmus dans le regard latéral 20°) sont associés avec une atteinte vestibulaire plus centrale.

Le *Head Impulse Test* (HIT) étudie le réflexe vestibulo-oculaire à grande vitesse : le sujet normal est capable de maintenir la fixation visuelle lors de mouvements passifs de la tête, réalisés à grande fréquence, dans le plan d'un canal semi-circulaire. Le test est anormal en cas d'atteinte canalaire semi-circulaire avec perte de la fixation oculaire et saccades de rattrapage.

En cas d'atteinte otolithique, l'alignement des yeux est perturbé. On peut visualiser une déviation verticale des yeux associée à un « tilt » soit une inclinaison de la tête sur une épaule, généralement du côté de l'œil le plus bas afin de compenser la modification de l'inclinaison subjective du corps (photo 1).



Photo 1 ► «Ocular tilt reaction»

Photo supérieure : Torticolis

Photo du milieu : Déviation verticale des yeux : « Skew deviation »

Photo du bas : Fond d'œil : Torsion des 2 yeux : dirigée vers l'œil le plus bas, même direction du torticolis

La présence d'un gaze nystagmus, d'un VHIT normal et un trouble de la motilité oculaire chez un sujet présentant une symptomatologie vestibulaire aiguë est associée dans plus de 90% des cas à une atteinte vestibulaire centrale (6).

Les paramètres cardiaques (rythme, régularité, fréquence, ...) et la prise de la tension artérielle aux deux bras en position couchée et debout seront étudiés.

LE BILAN COMPLÉMENTAIRE

Le bilan complémentaire sera adapté à chaque patient.

Une biologie éliminera d'emblée les origines métaboliques possibles aux troubles de l'équilibre.

Souvent, le bilan comprendra une étude anatomique par IRM du cerveau avec angio-IRM du polygone de Willis. Certaines coupes IRM seront centrées sur les rochers, les nerfs vestibulo-cochléaires et la fosse postérieure (7).

Sur le plan neurologique, un électroencéphalogramme, l'enregistrement des potentiels évoqués auditifs, visuels et/ou somesthésiques seront parfois associés.

Un bilan vasculaire cervico-encéphalique devra exclure toute pathologie circulatoire telle les vols sous-claviers, les dissections ou sténoses des artères carotides, vertébrales ou basilaire,...

Le bilan ORL portera sur les fonctions cochléo-vestibulaires. Au niveau auditif, l'otoscopie permettra le diagnostic éventuel de pathologies inflammatoires pouvant s'étendre aux labyrinthes. Les mesures audiométriques sont nécessaires pour vérifier l'absence d'une atteinte des voies cochléaires. Une hypoacousie est souvent associée à une atteinte labyrinthique. Cependant, elle peut être également secondaire à une atteinte des noyaux cochléaires du tronc cérébral, avec présence des signes vestibulaires centraux. Le bilan vestibulaire doit tester impérativement les différents récepteurs vestibulaires périphériques à savoir les cupules des 6 canaux semi-circulaires (examen vidéo-nystagmographiques ou électronystagmographiques avec stimulations rotatoires et caloriques, vidéo-HIT), les macules des 2 utricules et des 2 saccules (Potentiels évoqués vestibulo-myogéniques coliques et oculaires, la perception de la verticale visuelle). L'influence des mouvements de tête sur l'acuité visuelle est mesurée dans le test de « l'acuité visuelle dynamique ». L'équilibre postural statique et dynamique peut-être objectivé par l'examen statocinétique mais également par les méthodes de posturographie (entre autres : Equitest, Framiral...).

Le bilan ORL précisera les atteintes éventuelles des récepteurs périphériques mais également la compensation centrale d'une atteinte périphérique.

L'examen ophtalmologique comprendra une étude approfondie de l'oculomotricité, avec une analyse des différents types de mouvements oculaires (la poursuite, les saccades, la réponse aux stimuli optocinétiques). Une étude du positionnement des yeux dans les différentes directions du regard en y incluant la convergence est indispensable pour la recherche de déviation oculaire ou de nystagmus. La « skew deviation », une déviation verticale des yeux (photo 1), liée à une atteinte des otolites, peut n'apparaître que dans les regards latéraux ou encore le nystagmus « down-beat », lié à une atteinte des noyaux vestibulaires centraux, ne se déclare que dans les regards extrêmes latéraux obliques.

L'acuité visuelle devra être mesurée à distance et à la lecture, en statique et en cinétique, cette dernière va permettre d'évaluer la compensation du réflexe vestibulo-oculaire.

L'étude du champ visuel comme celle du fond d'œil sont indispensables pour la mise en évidence de pathologies altérant la vision centrale et périphérique qui peuvent, en réduisant l'entrée des afférences visuelles, contribuer à aggraver les troubles de l'équilibre.

Lorsque l'origine cardiaque est suspectée ou doit être exclue, le patient sera adressé au cardiologue

LA RÉUNION MULTIDISCIPLINAIRE

Après avoir examiné le patient et son dossier séparément, les médecins de chaque discipline confronteront leurs points de vue dans le cadre d'une réunion multidisciplinaire. Les différents points de vue permettront d'établir un diagnostic dans l'état des connaissances actuelles et d'élaborer un plan thérapeutique. Le médecin le plus approprié sera choisi pour assurer le suivi du patient. Le traitement sera adapté à chaque patient, il pourra être médicamenteux, physio-thérapeutique ou parfois chirurgical.

LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT

Dans tous les cas, le plan thérapeutique sera expliqué au patient qui sera aussi assuré d'un suivi possible, selon ses souhaits, par le membre de l'équipe multidisciplinaire qui aura été choisi. Le suivi sera toujours réalisé en collaboration avec son médecin généraliste.

L'assurance d'un suivi personnalisé par l'équipe est très réconfortante pour les patients qui ont souvent

eu l'impression d'être incompris voire abandonnés avec leur symptomatologie.

En effet, certains troubles de l'équilibre sont perçus par le patient mais non visibles de l'extérieur et dès lors parfois mis en doute par l'entourage.

Dans certains cas, les symptômes paraissent très étranges au point que les patients n'osent pas en parler de peur d'être pris pour fou. C'est le cas particulier des expériences de décorporation (en anglais, « out-of-body experience ») (8) pendant lesquelles le patient a l'impression de se situer en dehors de son corps. Aux dires des patients, lors d'une anamnèse dirigée, cette sensation d'origine conflictuelle, visuo-vestibulaire et neurologique surviendrait plus fréquemment qu'on ne le pense.

Le suivi sera bien entendu adapté à la pathologie et à son évolution.

Le pronostic dépendra bien sûr de la gravité de la pathologie sous-jacente aux symptômes mais aussi des conséquences socio-économiques qu'engendrent fréquemment les vertiges et les troubles de l'équilibre qui peuvent nécessiter l'arrêt ou l'adaptation des conditions de travail.

Dans la majorité des cas, cependant, un bon pronostic pourra rassurer le patient sur son évolution.

Par contre, l'existence de chutes rendra le pronostic plus délicat et la surveillance d'autant plus étroite que le patient est âgé et qu'il présente une poly-pathologie.

LE TRAITEMENT

Le traitement sera causal si possible sans oublier le traitement des conséquences aux troubles d'équilibre (adaptation de l'environnement, aide ou surveillance à domicile, ...).

EN PRATIQUE

Les perturbations de l'équilibre sont variées et anxiogènes. Elles peuvent être d'origines multiples : oto-neuro-ophtalmologique, cardio-vasculaire, toxique, métabolique, ... Dans tous les cas, elles doivent faire l'objet d'une anamnèse attentive, d'un bilan adapté et d'une prise en charge adéquate, qui doit être multidisciplinaire dans les cas complexes.

Sur le plan symptomatique, avant l'instauration de tout traitement, le médecin prendra le temps de faire le tri dans les médicaments déjà prises par le patient en supprimant les substances inefficaces voire déclenchant ou accentuant les troubles. Les médications anti-vertigineuses aspécifiques seront préférées au stade aigu mais à dose et durée correcte afin de ne pas retarder le phénomène de compensation vestibulaire (9).

La cortisone et d'autres médications sont parfois prescrites.

La correction optique doit être optimale, tant pour la vision à distance que de près, en évitant les verres progressifs qui nécessitent un ajustement constant des mouvements oculaires en fonction de la direction du regard, ce qui peut aggraver la sensation d'instabilité. En cas de diplopie ou nystagmus persistant, les prismes, la chirurgie, voire le traitement médical peuvent améliorer la symptomatologie.

La kinésithérapie vestibulaire est un traitement majeur pour favoriser une adaptation ou une compensation des troubles présentés.

La chirurgie est rarement nécessaire sauf dans certaines indications spécifiques (neurotomie vestibulaire, « plugging » d'un canal semi-circulaire, chirurgie oculaire, ...).

Il sera parfois nécessaire de s'adjoindre l'aide d'un psychopathologue lorsque la symptomatologie devient trop difficile à supporter par le patient.

RÉFÉRENCES

1. Bronstein AM, Lempert T. Management of the patient with chronic dizziness. *Restor Neurol Neurosci* 2010;28 (1):83-90.
2. Strupp M, Brandt T. Diagnosis and treatment of vertigo and dizziness. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(10):173-80.
3. Cohen AH. Vision rehabilitation for visual-vestibular dysfunction: the role of the neuro-optometrist. *NeuroRehabilitation* 2013; 32(3):483-492.
4. Stolte B, Holle D, Naegel S, Diener HC, Obermann M. Vestibular migraine. *Cephalalgia* 2014; 20: 1-9.
5. Huh YE, Kim JS. Bedside evaluation of dizzy patients. *J Clin Neurol* 2013 ;9(4):203-213.
6. Newman-Toker DE, Kerber KA, Hsieh YH, Pula JH, Omron R, Saber Tehrani AS *et al.* HINTS outperforms ABCD2 to screen for stroke in acute continuous vertigo and dizziness. *Acad EmergMed* 2013; 20(10):986-996.
7. Connor SE, Sriskandan N. Imaging of dizziness. *Clin Radiol* 2014; 69(2):111-122.
8. Blanke O. Multisensory brain mechanisms of bodily self-consciousness. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(8):556-71.
9. Lacour M. Betahistine treatment in managing vertigo and improving vestibular compensation: clarification. *J Vestib Res* 2013; 23(3):139-151.

SUMMARY

The multidisciplinary approach regarding dizziness and vertigo particularly applies to patients presenting with chronic or recurring symptoms whose diagnosis and treatment remain complex. The close collaboration between the neurologist, otologist, ophthalmologist and, vestibular physiotherapist enables the exchange and confrontation of knowledge from each discipline. This approach primarily aims to establish the best diagnosis and find the most suitable treatment for each patient. Given this context, the multidisciplinary team approach constitutes a valuable tool for both the general practitioners as well as the patients who are still in search for an efficient solution to their problems.

KEY WORDS

Dizziness, vertigo, multidisciplinary approach, team

AFFILIATIONS

Neurologie ⁽¹⁾, neuro-otologie ⁽²⁾, neuro-ophthalmologie ⁽³⁾
Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires Saint-Luc
B-1200 Bruxelles



EFEXOR-EXEL® *

37,5mg x 7 gélules à lib. prol.*	€ 6,83
75mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 10,91
75mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 21,09
75mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 35,20
150mg x 28 gélules à lib. prol.	€ 19,61
150mg x 56 gélules à lib. prol.	€ 34,03
150mg x 98 gélules à lib. prol.	€ 54,99

La marque originale à bas prix



Commandez vos échantillons et vos brochures patients sur www.pfizerpro.be



Pour des informations sur la sécurité de notre produit, veuillez consulter la notice ci-jointe



140747/July 2014 * Excepté 37,5mg x 7 : non remboursé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Efexor-Exel 37,5 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 42,43 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 37,5 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 75 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 84,85 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 75 mg de venlafaxine base. Efexor-Exel 150 mg : Chaque gélule à libération prolongée contient 169,7 mg de chlorhydrate de venlafaxine, équivalent à 150 mg de venlafaxine base. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule à libération prolongée. Efexor-Exel 37,5 mg : Gélule opaque avec tête grise claire et corps pêche, avec les inscriptions « W » et « 37,5 », marquées à l'encre rouge, gélule en gélatine, taille 3. Efexor-Exel 75 mg : Gélule opaque pêche, avec les inscriptions « W » et « 75 », marquées à l'encre rouge, gélules en gélatine, taille 1. Efexor-Exel 150 mg : Gélule opaque orange foncé, avec les inscriptions « W » et « 150 », marquées à l'encre blanche, gélule en gélatine, taille 0. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement des épisodes dépressifs majeurs. Pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs. Traitement du trouble d'anxiété généralisée. Traitement du trouble d'anxiété sociale Traitement du trouble panique, avec ou sans agoraphobie. **4.2 Posologie et mode d'administration** **Episodes dépressifs majeurs** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 375 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. Si cela se justifie sur le plan clinique en raison de la sévérité des symptômes, la posologie peut être augmentée à intervalles de temps plus rapprochés, en respectant un minimum de 4 jours. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. Un traitement à plus long terme peut également être justifié pour la prévention des récurrences des épisodes dépressifs majeurs (EDM). Dans la plupart des cas, la posologie recommandée dans la prévention des récurrences des EDM est la même que celle utilisée pendant l'épisode actuel. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant au moins 6 mois après la rémission. **Trouble d'Anxiété généralisée** La posologie initiale recommandée de venlafaxine à libération prolongée est de 75 mg en une prise quotidienne. Les patients ne répondant pas à la posologie initiale de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Trouble panique** Il est recommandé d'utiliser une posologie de 37,5 mg/jour de venlafaxine à libération prolongée pendant 7 jours. La posologie doit ensuite être augmentée à 75 mg/jour. Les patients ne répondant pas à la posologie de 75 mg/jour peuvent bénéficier d'une augmentation de posologie jusqu'à une posologie maximale de 225 mg/jour. Les augmentations posologiques peuvent être effectuées par paliers de 2 semaines ou plus. En raison du risque d'effets indésirables dose-dépendants, la posologie ne devra être augmentée qu'après une évaluation clinique (voir rubrique 4.4). La posologie minimale efficace doit être maintenue. Les patients doivent être traités pour une durée suffisante, généralement de plusieurs mois ou plus. Le traitement doit être réévalué régulièrement au cas par cas. **Utilisation chez les patients âgés** Aucun ajustement spécifique de la dose de venlafaxine n'est considéré comme nécessaire sur le seul critère de l'âge du patient. Cependant, la prudence s'impose au cours du traitement de patients âgés (par ex. : en raison du risque d'insuffisance rénale, de l'éventualité de modifications liées à l'âge de la sensibilité et de l'affinité des neurotransmetteurs). La posologie minimale efficace devra toujours être utilisée et les patients devront être attentivement surveillés lors de toute augmentation de posologie. **Utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans** La venlafaxine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents. Les études cliniques contrôlées chez les enfants et les adolescents présentant un épisode dépressif majeur n'ont pas permis de démontrer l'efficacité de la venlafaxine et ne soutiennent pas son utilisation chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'efficacité et la sécurité d'emploi de la venlafaxine dans d'autres indications chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique** D'une manière générale, une réduction de la posologie de 50% doit être envisagée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. En raison de la variabilité interindividuelle de la clairance, une adaptation individuelle de la posologie paraît néanmoins souhaitable. Les données concernant les patients présentant une insuffisance hépatique sévère sont limitées. La prudence est recommandée et une réduction de plus de 50% de la posologie doit être envisagée. Le bénéfice potentiel devra être soupesé au regard du risque en cas de traitement de patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale** Bien qu'aucune adaptation posologique ne soit nécessaire chez les patients présentant un taux de filtration glomérulaire (GRF) entre 30 et 70 ml/min, la prudence est conseillée. Chez les patients hémodialysés et chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (GRF < 30 ml/min), la posologie devra être réduite de 50%. Du fait de la variabilité interindividuelle de la clairance chez ces patients, il est souhaitable d'adapter la posologie au cas par cas. **Symptômes de sevrage observés à l'arrêt de la venlafaxine** L'arrêt brutal du traitement doit être évité. Lors de l'arrêt du traitement par la venlafaxine, la posologie devra être progressivement diminuée sur une durée d'au moins une à deux semaines afin de réduire le risque de survenue de réactions de sevrage (voir rubriques 4.4 et 4.8). En cas de symptômes mal tolérés après une diminution de dose ou lors de l'interruption du traitement, le retour à la posologie précédemment prescrite peut être envisagé. Par la suite, le médecin pourra reprendre la diminution de la posologie, mais à un rythme plus progressif. **Voie orale.** Il est recommandé de prendre les gélules à libération prolongée de venlafaxine au cours d'un des repas, si possible à heure fixe. Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide, et ne doivent être ni coupées, ni écrasées, ni croquées ou dissoutes. Les patients traités par des comprimés de venlafaxine à libération prolongée peuvent passer aux gélules à libération prolongée de venlafaxine, à la posologie quotidienne équivalente la plus proche. Par exemple, des comprimés à libération immédiate de 37,5 mg de venlafaxine en deux prises par jour peuvent être remplacés par des gélules à libération prolongée de 75 mg de venlafaxine en une prise quotidienne. Des ajustements posologiques individuels peuvent être nécessaires. Les gélules de venlafaxine à libération prolongée contiennent des sphéroïdes qui libèrent lentement le médicament dans l'appareil digestif. La fraction insoluble de ces sphéroïdes est éliminée et peut être retrouvée dans les selles. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'association à un traitement par inhibiteurs irréversibles de la monoamine-oxydase (IMAO) est contre-indiquée en raison du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique, se manifestant notamment par une agitation, des tremblements et une hyperthermie. La venlafaxine ne doit pas être débutée dans les 14 jours suivant l'arrêt d'un traitement par un IMAO irréversible. La venlafaxine doit être arrêtée au moins 7 jours avant le début d'un traitement par un IMAO irréversible (voir rubriques 4.4 et 4.5). **4.8 Effets indésirables** Au cours des études cliniques, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées (> 1/10) ont été les nausées, la sécheresse buccale, les céphalées et l'hypersudation (incluant les sueurs nocturnes). Les réactions indésirables sont énumérées ci-après, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique** Fréquence indéterminée: Thrombocytopenie, problèmes sanguins, incluant agranulocytose, anémie régénérative, neutropénie, pancytopenie **Affections du système immunitaire** Fréquence indéterminée: Réaction anaphylactique **Affections Endocrinienne** Fréquence indéterminée: Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Fréquent : Perte d'appétit Fréquence indéterminée: Hyponatremie **Affections psychiatriques** Fréquent : Confusion, Dépersonnalisation, Anorgasmie, Diminution de la libido, Nervosité, Insomnie, Rêves anormaux **Peu fréquent** : Hallucinations, désorientation, déréalisation, agitation, Trouble de l'orgasme (femmes), Apathie, Hypomanie, Bruxisme **Rare** : Manie **Fréquence indéterminée**: Idées et comportements suicidaires*, Délire, agressivité** **Affections du système nerveux** Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées*** **Fréquent** : Sédation, Tremblements, Parasthésies, Hypertonie **Peu fréquent** : Akathisie/Agitation, psychomotricité, Syncope, Myoclonies, Troubles de la coordination et de l'équilibre **Rare** : dysgueusie **Fréquence indéterminée**: Convulsions Syndrome Neuroleptique Malin (SNM), Syndrome sérotoninergique, Réactions extrapyramidaux incluant dystonie et dyskésie, Dyskésie tardive **Affections oculaires**. Troubles visuels, incluant vision troubles, Mydriase, Troubles de l'accommodation **Fréquence indéterminée**: Glaucome à angle fermé **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquent : Tinnitus **Fréquence indéterminée**: Vertiges **Affections cardiaques** Palpitations Tachycardie Fibrillation ventriculaire, Tachycardie ventriculaire (incluant torsades de pointes) **Affections vasculaires** Fréquent : Hypertension, vasodilatation (essentiellement bouffées de chaleur) **Peu fréquent** : Hypertension orthostatique **Fréquence indéterminée**: Hypotension, Hémorragie (saignement muqueux) **Affections respiratoires** Fréquent : Bronchites et médianites **Fréquent** : Bâillements **Peu fréquent** : Dyspnée **Fréquence indéterminée**: Emphyse pulmonaire **Affections gastro-intestinales** Très fréquent : Nausées, sécheresse buccale **Fréquent** : Vomissements, Diarrhée, Constipation **Peu fréquent** Hémorragie gastro-intestinale **Fréquence indéterminée**: Pancréatite **Affections hépatobiliaires** Fréquence indéterminée:Hépatite, anomalie des tests de la fonction hépatique **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** Très fréquent : Hypersudation (incluant sueurs nocturnes) **Peu fréquent** : Angio-oedème, Réaction de photosensibilité, Erythème, Eruption, Alopecie **Fréquence indéterminée**: Syndrome de Stevens- Johnson, Erythème polymorphe, Syndrome de Lyell, Prurit, Urticaire **Affections musculosquelettiques** et systémiques **Fréquence indéterminée**: Rhabdomyolose **Affections du rein et des voies urinaires** Fréquent : Troubles urinaires (essentiellement retard mictionnel), Pollakiurie **Peu fréquent** : Rétention urinaire **Rare**: Incontinence urinaire **Affections des organes de reproduction et du sein** Fréquent : Troubles menstruels avec augmentation des saignements ou saignements irréguliers (par ex. : ménorragies, métrorragies), Troubles de l'éjaculation, Trouble érectile **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Fréquent : Asthénie, fatigue, frissons **Investigations** Fréquent : Augmentation de la cholestérolémie **Peu fréquent** : Prise de poids, perte de poids **Fréquence indéterminée**: Allongement du QT à l'électrocardiogramme, Allongement du temps de saignement, Augmentation de la prolactinémie "Des cas d'idées suicidaires et de comportements suicidaires ont été rapportés pendant un traitement par la venlafaxine ou peu de temps après son arrêt (voir rubrique 4.4). *** Dans les essais cliniques poolés, l'incidence des céphalées dans le groupe venlafaxine contre le groupe placebo était similaire. L'arrêt de la venlafaxine (particulièrement lorsqu'il est brutal) conduit habituellement à des symptômes de sevrage. Les réactions les plus fréquemment observées sont : sensations vertigineuses, troubles sensoriels (y compris parasthésies), troubles du sommeil (incluant insomnie et rêves intenses), agitation ou anxiété, nausées et/ou vomissements, tremblements, vertiges, céphalées et syndrome grippal. Généralement, ces symptômes sont légers à modérés et disparaissent spontanément; cependant, chez certains patients, ils peuvent être sévères et/ou prolongés. Par conséquent, lorsque le traitement par la venlafaxine n'est plus nécessaire, il est conseillé de diminuer progressivement la posologie (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Patients pédiatriques** En général, le profil d'effets indésirables de la venlafaxine (dans des essais contrôlés contre placebo) chez les enfants et les adolescents (âgés de 6 à 17 ans) était similaire à celui observé chez les adultes. Comme chez les adultes, perte de poids, augmentation de la pression artérielle, et augmentation du cholestérol dans le sang ont été observés (voir rubrique 4.4). Des réactions indésirables à type d'idées suicidaires ont été observées dans les essais cliniques pédiatriques. Une augmentation des cas d'hostilité et, principalement dans le trouble dépressif majeur, d'auto-agressivité, a également été rapportée. En particulier, les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients pédiatriques : douleur abdominale, agitation, dyspepsie, ecchymoses, épistaxis et myalgies. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE239337, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196524, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en plaquettes : BE196533, Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422003, Efexor-Exel 75 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE422012, Efexor-Exel 150 mg gélules à libération prolongée en flacons : BE421994 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : Efexor-Exel 37,5 mg gélules à libération prolongée : 29/07/2002, Efexor-Exel 75 mg/150 mg gélules à libération prolongée : 16/11/1998 **Date du dernier renouvellement**: 20/10/2009 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 04/2014. Sur prescription médicale.

UNI DIAMICRON® 60mg



un traitement de choix pour les diabétiques de type 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT: UNI DIAMICRON 60 mg, comprimés à libération modifiée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un comprimé à libération modifiée contient 60 mg de gliclazide. Excipient à effet notoire: lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients voir le RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération modifiée. Comprimé allongé blanc, sécable gravé sur les deux faces; «DIA 60». Le comprimé peut être divisé en 2 doses égales. **Indications thérapeutiques:** Diabète non insulino-dépendant (de type 2) chez l'adulte, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la réduction pondérale seuls ne sont pas suffisants pour obtenir l'équilibre glycémique. **Posologie et mode d'administration:** La dose quotidienne de UNI DIAMICRON 60 mg peut varier de 1/2 à 2 comprimés par jour, soit 30 à 120 mg en une seule prise orale au moment du petit déjeuner. Il est recommandé d'avaler le(s) comprimé(s), sans l'(es) écraser ni le(s) mâcher. En cas d'oubli d'une dose, la dose du lendemain ne doit pas être augmentée. Comme pour tout agent hypoglycémiant, la posologie doit être adaptée en fonction de la réponse métabolique individuelle de chaque patient (glycémie, HbA1c). **Dose initiale:** La dose initiale recommandée est de 30 mg par jour. (1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Si le contrôle glycémique est satisfaisant, cette posologie peut être adoptée comme traitement d'entretien. Si le contrôle glycémique n'est pas satisfaisant, la posologie peut être augmentée à 60, 90 ou 120 mg par jour, par paliers successifs, en respectant un intervalle de 1 mois au minimum entre chaque palier, sauf chez les patients pour lesquels la glycémie ne diminue pas après deux semaines de traitement. Dans ce cas, il est possible de proposer une augmentation de la posologie dès la fin de la deuxième semaine de traitement. La dose maximale recommandée est de 120 mg par jour. Un comprimé à libération modifiée de UNI DIAMICRON 60 mg est équivalent à deux comprimés à libération modifiée de UNI DIAMICRON 30 mg. La sécabilité d'UNI DIAMICRON 60 mg, comprimé à libération modifiée permet d'assurer une flexibilité de la dose. **Relais de DIAMICRON 80 mg comprimés par UNI DIAMICRON 60 mg comprimés à libération modifiée:** Un comprimé de DIAMICRON 80 mg est comparable à 30 mg de la formulation à libération modifiée (soit 1/2 comprimé de UNI DIAMICRON 60mg). Par conséquent, le relais peut être fait à condition de suivre avec attention l'évolution de la glycémie. **Relais d'un autre antidiabétique oral par UNI DIAMICRON 60 mg:** UNI DIAMICRON 60 mg peut prendre le relais d'un autre traitement antidiabétique oral. Dans ce cas, la posologie et la demi-vie de l'antidiabétique précédent doivent être prises en compte. Le relais se fera en général sans période de transition, en commençant de préférence par une posologie de 30 mg. La posologie sera ensuite adaptée comme indiqué ci-dessus, en fonction de la réponse glycémique de chaque patient. En cas de relais d'un sulfamide hypoglycémiant à demi-vie prolongée, une fenêtre thérapeutique de quelques jours peut s'avérer nécessaire afin d'éviter un effet additif des deux produits qui risque d'entraîner une hypoglycémie. Lors de ce relais, il est recommandé de suivre la même procédure que lors de l'instauration d'un traitement par UNI DIAMICRON 60 mg, c'est à dire de commencer à la posologie de 30 mg par jour, puis d'augmenter la posologie par paliers successifs, en fonction des résultats métaboliques. **Association aux autres antidiabétiques:** UNI DIAMICRON 60 mg peut être associé aux biguanides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase ou à l'insuline. Chez les patients insuffisamment équilibrés avec UNI DIAMICRON 60 mg, un traitement associé par insuline peut être instauré sous stricte surveillance médicale. **Populations particulières:** Sujets âgés: UNI DIAMICRON 60 mg sera prescrit selon le même schéma posologique que chez des sujets de moins de 65 ans. **Patients insuffisants rénaux:** chez les patients ayant une insuffisance rénale faible à modérée, le schéma posologique sera le même que chez les sujets ayant une fonction rénale normale, mais avec une surveillance attentive. Ces données ont été confirmées au cours d'essais cliniques. **Patients à risque d'hypoglycémie:** états de dénutrition ou de malnutrition, pathologies endocriniennes sévères ou mal compensées (insuffisance hypophysaire, hypothyroïdie, insuffisance surrénale), sevrage d'une corticothérapie prolongée et/ou à forte dose, pathologie vasculaire sévère (coronaropathie sévère, atteinte carotidienne sévère, pathologie vasculaire diffuse): il est recommandé de débiter systématiquement le traitement à la dose minimale de 30 mg/jour. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de UNI DIAMICRON 60 mg n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent. Aucune donnée n'est disponible. **Contre-indications:** - hypersensibilité au gliclazide ou à l'un des constituants de UNI DIAMICRON 60mg, aux autres sulfonurées, aux sulfamidés; - diabète de type 1; - pré-coma et coma diabétiques, acido-cétose diabétique; - insuffisance rénale ou hépatique sévère: dans ces situations, il est recommandé de recourir à l'insuline; - traitement par le miconazole; - allaitement. **MISES EN GARDE:** des hypoglycémies peuvent survenir après administration de sulfamidés hypoglycémiant, en cas de surdosages accidentels, d'alimentation insuffisante ou pauvre en hydrates de carbone, d'exercice important ou prolongé, d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique sévère. Une hospitalisation et un resucrage peuvent s'avérer nécessaires pendant plusieurs jours. Le patient doit être informé en particulier de l'importance du respect du régime alimentaire, de la nécessité d'effectuer un exercice physique régulier et de contrôler régulièrement la glycémie. Ce traitement ne sera prescrit que si le patient est susceptible de s'alimenter régulièrement. Des précautions particulières devront être prises chez ces patients déficients en G6PD. Excipients: contient du lactose. **INTERACTIONS:** risque d'hypoglycémie - contre-indiqué: miconazole; **déconseillés:** phénylbutazone, alcool; **précaution d'emploi:** autres antidiabétiques, bêta-bloquants, fluconazole, inhibiteur de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril), antagonistes des récepteurs-H2, IMAO, sulfamidés, clarithromycine et AINS. **Risque d'hyperglycémie - déconseillé:** danazol; **précaution d'emploi:** chlorpromazine à fortes posologies, glucocorticoïdes, ritodrine, salbutamol, terbutaline. **Majoration de l'effet anticoagulant** (p.e. warfarine), une adaptation de la posologie de l'anticoagulant peut être nécessaire. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** **grossesse:** il est recommandé d'effectuer le relais de l'antidiabétique oral par l'insuline lorsqu'une grossesse est envisagée ou dès la découverte de celle-ci. **Allaitement:** contre-indiqué. **APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES:** les patients devront être sensibilisés sur les symptômes d'hypoglycémie et devront être prudents en cas de conduite et/ou utilisation de machines, spécialement en début de traitement. **Effets indésirables:** Selon l'expérience clinique avec le gliclazide, les effets indésirables suivants ont été rapportés: **Hypoglycémies:** Comme pour les autres sulfamidés hypoglycémiant, le traitement par UNI DIAMICRON peut entraîner une hypoglycémie, en particulier en cas de repas pris à intervalles irréguliers et en cas de saut d'un repas. Les symptômes éventuels sont: céphalées, faim intense, nausées, vomissements, fatigue, troubles du sommeil, agitation, agressivité, diminution de la concentration, de la vigilance et des réactions, dépression, confusion, troubles visuels et troubles de la parole, aphasie, tremblements, parésie, troubles sensoriels, vertiges, sensation d'impuissance, perte de maîtrise de soi, délire, convulsions, respiration superficielle, bradycardie, somnolence, perte de connaissance voire coma et pouvant conduire à une issue fatale. D'autre part, des signes de contre-régulation adrénérurgiques peuvent être observés: hypersudation, peau moite, anxiété, tachycardie, hypertension, palpitations, angor et arythmie cardiaque. Les symptômes disparaissent en général après la prise d'hydrates de carbone (glucides). Par contre, les édulcorants artificiels n'ont aucun effet. L'expérience avec les autres sulfamidés hypoglycémiant montre que malgré des mesures initialement efficaces, une hypoglycémie peut récidiver. En cas d'hypoglycémie sévère ou prolongée, même temporairement contrôlée par une absorption de sucre, un traitement médical immédiat voire une hospitalisation peuvent s'imposer. **Autres effets indésirables:** -Des troubles gastro-intestinaux de type douleurs abdominales, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhées, constipation, ont été rapportés; ils peuvent être évités ou diminués si le traitement est pris pendant le petit-déjeuner. Les effets indésirables suivants ont été plus rarement rapportés: -Troubles de la peau et du tissu sous-cutané: rash, prurit, urticaire, angio-œdème, éruptions maculopapuleuses, réactions bulleuses (comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). -Troubles hématologiques et du système lymphatique: ils sont rares et incluent anémie, leucopénie, thrombocytopénie, granulocytopenie. Ces anomalies sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. -Troubles hépato-biliaires: élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, phosphatases alcalines), hépatites (cas isolés). Interrompre le traitement en cas d'apparition d'un ictère cholestatique. En règle générale, ces symptômes régressent à l'arrêt du traitement. -Troubles visuels: des troubles visuels transitoires dus aux variations de la glycémie peuvent survenir en particulier lors de l'instauration du traitement. -Effet de classe: comme pour les autres sulfonurées, les effets indésirables suivants ont été observés: cas d'arythrocytopenie, d'agranulocytose, d'anémie hémolytique, de pancytopenie, de vasculite allergique, d'hyponatémie, taux élevés d'enzymes hépatiques et même altération de la fonction hépatique (par ex., avec cholestase et jaunisse) et hépatite qui a régressé après l'arrêt de la sulfonurée ou qui a évolué en une hépatopathie potentiellement létale dans des cas isolés. **SURDOSAGE:** les réactions hypoglycémiques sévères sont possibles et constituent une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation immédiate du patient. Le patient doit recevoir une injection intraveineuse rapide d'une solution glucosée concentrée et doit être étroitement surveillé. **PROPRIÉTÉS:** UNI DIAMICRON 60mg diminue la glycémie en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. Il restaure le pic précoce d'insulinosécrétion, et augmente la seconde phase d'insulinosécrétion en réponse à un repas ou une absorption de glucose. Propriétés hémovasculaires. **PRÉSENTATIONS:** boîtes de 30, 90 ou 100 comprimés d'UNI DIAMICRON 60mg en plaquette thermoformée. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** SERVIER BENELUX S.A., Boulevard International, 57, 1070 Bruxelles. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE354137. **MODE DE DELIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 07/2012. **Date d'approbation du texte:** 09/2012 *Pour une information complète se référer au RCP

XVIII^e SYMPOSIUM du CENTRE DE PATHOLOGIE SEXUELLE MASCULINE (CPSM)



ALGIES PELVIENNES ET SEXUALITÉ

ASPECTS MEDICAUX ET SEXOLOGIQUES



Samedi 18 octobre 2014
de 9h00 à 13h30

Auditoire Central P. Lacroix
Faculté de Médecine de l'UCL
Avenue Mounier, 51
1200 BRUXELLES

9h00 INTRODUCTION DE LA MATINÉE

REINIER OPSOMER
Coordonnateur du CPSM

9h15 1^{ère} PARTIE : DIAGNOSTICS ET BILANS

MODÉRATEURS :

THIERRY ROUMÉGUÈRE (ULB)
MICHELLE NISOLLE (ULg)

CONFÉRENCE - ETAT DE L'ART :

L'anatomie revisitée du petit bassin
PIERRE BONNET (anatomiste - ULg)

- *Vaginisme et dyspareunie*
JEAN DOYEN (gynécologue - ULg)
- *Les algies pelviennes d'origine urologique*
BENJAMIN HENRIET (urologue - ULB)
- *Les algies d'origine ano-rectale*
MARIE-ARMELLE DENIS (gastro-entérologue - UCL)
- *Les névralgies pudendales : diagnostic et mise au point*
JEAN-JACQUES LABAT (médecin de rééducation - neurologue - Nantes)

11h00 PAUSE-CAFÉ

11h30 2^{ème} PARTIE : LES TRAITEMENTS

MODÉRATEURS :

ALEXANDRA HUBIN (UCL)
CARLOTTE KIEKENS (KUL)

- *Pour une approche psychosomatique des algies pelviennes*
CHRISTINE REYNAERT (neuropsychiatre - sexologue - UCL)
- *La place de la kinésithérapie dans le traitement des algies pelviennes*
JOELLE GROSJEAN (kinésithérapeute - ULB)
- *La Pleine Conscience dans le traitement des algies pelviennes*
FRANÇOISE ADAM (sexologue - UCL)
- *Hypnose et Thérapie brève du Trauma*
AMÉLIE SIMON (psychologue clinicienne - Bruxelles)
- *Les traitements oraux et les blocs anesthésiques*
TURGAY TUNA (anesthésiste - ULB)
- *La place des traitements invasifs dans les algies pelviennes chroniques*
LUC BRUYNINX (chirurgien digestif - ULB)

Take home messages
REINIER OPSOMER ET ALEXANDRA HUBIN

13h30 BUFFET

Renseignements généraux

Lieu

Auditoire Central P. Lacroix - Faculté de Médecine de l'UCL
Avenue Emmanuel Mounier, 51
1200 Bruxelles (Woluwe Saint-Lambert)

Droits d'inscription : 35 €

comprenant l'inscription au symposium, le livre des résumés et le cocktail.
Montant à verser sur le compte des Cliniques Saint-Luc n° BE47 2100 6670 0080 avec la mention :
« Imputation 300D - participation au XVIII^e Symposium du CPSM ». Versement à effectuer avant le 1^{er} octobre 2014.
A partir du 1^{er} octobre, paiement sur place le jour du symposium.

Etudiants : inscription gratuite mais obligatoire sur présentation d'une pièce justificative (Livre des résumés : 10 €).

Accréditation demandée

Informations

Pr R.J. Opsomer - Coordonnateur du CPSM - Cliniques universitaires Saint-Luc
Fax : 02-764 89 20 - E-Mail : r.j.opsomer@uclouvain.be

En collaboration avec





CONFERENCES DE L'ACADEMIE ROYALE DE MEDECINE DE BELGIQUE

Palais des Académies - 1^{er} étage
Rue Ducale 1, 1000 Bruxelles

Les séances débutent à 10h15. Entrée libre

SAMEDI 27 SEPTEMBRE 2014

M. Didier SCHOEVAERDTS (UCL)
« *Problèmes liés aux bactéries multi-résistantes en institution de soins pour personnes âgées* »

M. Camille LOCHT (Institut Pasteur de Lille)
« *Une nouvelle génération de vaccins contre la tuberculose* »

VENDREDI 10 OCTOBRE 2014

Symposium « *Les vaccinations : prévenir et guérir* »
Programme : <http://www.arnb.be/index.php?id=vaccinations2014>

SAMEDI 25 OCTOBRE 2014

M. Fabrice BUREAU (Ulg)
« *Modes d'action des adjuvants vaccinaux : exemple des sels d'aluminium* »

M. Dominique BELPOMME (Université Paris – Descartes V)
« *L'effet cancérigène des pesticides* »

SAMEDI 29 NOVEMBRE 2014

M. Michel JADOUL (UCL)
« *Quelles réponses au défi majeur des maladies rénales chroniques ?* »

M. Oberdan LEO (ULB)
« *Régulation des réponses immunes par le métabolisme cellulaire* »

SAMEDI 13 DECEMBRE 2014

M. Jean-Marie RAKIC (Ulg)
« *La dégénérescence maculaire liée à l'âge* »

M. Charles DUYCKAERTS (Hôpital de La Salpêtrière – Paris)
« *Les lésions de la maladie d'Alzheimer : hiérarchie, topographie, chronologie* »

Les séances de l'Académie sont retenues par l'INAMI en vue de l'accréditation



**Académie royale de
Médecine de Belgique**

Symposium

**LES VACCINATIONS:
PRÉVENIR ET GUÉRIR**



Edw. Jenner par J. Northcote,
Nat'l Portrait Gall., London

**10 octobre 2014
13-18h
Palais des Académies**

www.amb.be

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

Adresse :

Salle Baudouin, Palais des Académies.

1 Rue Ducale – 1000 Bruxelles

Entrée libre

L'accréditation INAMI est demandée.

Directives aux auteurs....

Les auteurs garantissent que leur manuscrit est original et n'est pas soumis pour publication dans un autre journal.

Tout article soumis à Louvain Médical fera l'objet de lectures et avis d'experts qui seront transmis à l'auteur responsable pour suite utile. La décision finale d'acceptation revient au Rédacteur en chef.

Les auteurs acceptent que l'article soit publié dans la Revue Louvain Médical ainsi que sur son site Internet.

www.louvainmedical.be



Le titre sera accompagné de **mots-clefs et « key words »** et sera suivi du nom, précédé des initiales des prénoms du ou des auteurs. En note de bas de page, on mentionnera le service ou le laboratoire auquel il(s) est (sont) attaché(s).

Le texte sera dactylographié en interligne **1.5**, paginé et soumis par e-mail.

Il sera accompagné **d'un résumé circonstancié de 100 mots maximum et d'un « summary »**.

Il contiendra (en fin de texte) un encart de « **Recommandations pratiques** » (3,4 lignes).

Les **tableaux, graphiques et figures** suivis de leur légende seront repris sur des pages séparées.

Les **photos** devront être enregistrées **sous format JPG, Gif, Tiff, sur une résolution de 300 DPI**, soit sur cd-rom, soit envoyées par e-mail.

Attention : les images récupérées sur internet ne seront jamais de bonne qualité.

Les **références bibliographiques (maximum 30)** seront numérotées **par ordre d'apparition** dans le texte.

Les articles seront cités selon les règles de l'*Index Medicus*. On ne citera que les six premiers auteurs suivis de *et al.* en italique.

Exemple : Hermans C, Heidbüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etxilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. *Louvain Med* 2012; 131 (1): 5-10.

Citations de livres : Buysschaert M. *Diabétologie clinique*. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citations de chapitres : Buysschaert M. Autres diabètes. In: *Diabétologie clinique*, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

Les références des adresses Internet doivent être fiables et de haute qualité scientifique.

Les éventuels **conflits d'intérêt** doivent être signalés en fin de texte.

Pour les **articles de recherche**, l'auteur devra mentionner avoir respecté les principes relatifs au bien-être du patient, conformément à la Déclaration d'Helsinki, la loi du 22.08.2002 relative aux droits du patient et la Loi du 7 mai 2004 sur les expérimentations sur la personne humaine.

La revue Louvain Médical est répertoriée dans le moteur de recherche d'Elsevier (Scopus) et Google Scholar.

INDICATIONS PRATIQUES

Les articles seront adressés au Professeur C. Hermans

Rédacteur en chef
de la revue Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tél. 32 2 764.52.65

Fax. 32 2 764.52.80

Ils seront transmis par e-mail à
isabelle.istasse@uclouvain.be

Directives aux auteurs....

The authors guarantee that their manuscript is original and not submitted for publication in another journal.

Each article submitted to Louvain Medical will undergo a peer review process conducted by an expert panel, the results of which will be sent to the authors. The final decision to publish the article rests with the editor at all times.

The authors agree to the article's being published in Louvain Médical as well as on its website.

www.louvainmedical.be



The title is to be accompanied by **keywords in French and English** and followed by the author or authors' first-name initials and then surname. The department or laboratory in which the author(s) work(s) is to be mentioned in a footnote.

The text is to be typed in **1.5** line spacing, paginated and submitted by email.

It is to be accompanied by **a detailed summary in French of no more than 100 words and by a summary in English.**

It is to contain a **"Practical Recommendations"** insert of three to four lines at the end of the text.

The **tables, graphs and figures** followed by their legend are to be reproduced on separate pages.

Photos are to be saved in **JPG, GIF or TIFF format in 300 dpi resolution**, either on CD-ROM or sent by email.

NB: images taken from the internet will not be of good quality.

Bibliographical references (maximum 30) are to be numbered **by order of appearance** in the text.

Articles are to be cited according to the rules of the *Index Medicus*. Only the first six authors are to be cited followed by *et al.* in italics.

Example: Hermans C, Heidebüchel H, Thijs V, Verhamme P, Peeters A, Scavée Ch. Le Dabigatran Etexilate (Pradaxa®) en pratique. Guide d'utilisation dans les situations particulières. Louvain Med 2012; 131 (1): 5-10.

Citing books: Buysschaert M. Diabétologie clinique. De Boeck Université, Paris, Bruxelles, 2011.

Citing chapters: Buysschaert M. Autres diabètes. In: Diabétologie clinique, 25-32, De Boeck Université, Louvain-la-Neuve, Paris, 2011.

References of internet addresses must be reliable and of a high scientific standard.

Any **conflicts of interest** must be reported at the end of the text.

For **research articles**, authors are to state that they have complied with the principles relating to the well-being of patients

in accordance with the Declaration of Helsinki, the Belgian law of 22 August 2002 on the rights of patients, and the Belgian law of 7 May 2004 on experiments on human beings.

Louvain Médical is indexed in the search engine of Elsevier (Scopus) and Google Scholar.

PRACTICAL INSTRUCTIONS

Articles are to be sent to Professor C. Hermans

Editor-in-chief
of Louvain Médical

Avenue E. Mounier 52/B1.52.14
1200 Bruxelles.

Tel: 32 2 764.52.65
Fax: 32 2 764.52.80

They will be emailed on from
isabelle.istasse@uclouvain.be

Dénomination : Xolair 75 mg solution injectable. Xolair 150 mg solution injectable. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable. Solution claire à opalescente, de couleur légèrement jaune à brune.

Indications thérapeutiques : Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme.

Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme persistant sévère. La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75 - 600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques :** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600						
>700-800										
>800-900										
>900-1000										
>1000-1100										

ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES :
VOIR TABLEAU 3

Taux initial d'IgE (UI/ml)	Poids corporel (kg)									
	≥20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100										
>100-200										
>200-300										375
>300-400										525
>400-500									450	600
>500-600									600	
>600-700		225								
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600					
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES : VOIR TABLEAU 2

NE PAS ADMINISTRER – données non disponibles pour établir une recommandation de posologie

dans les études d'efficacité contrôlées consultées avec Xolair. Sur la base des données cliniques, il est attendu un taux d'environ 16% de patients traités par Xolair présentant des événements indésirables. Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection, ainsi que des maux de tête. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés susceptibles d'être liés au médicament ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vascularite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hypotension orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sérique, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. : Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Événements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. Les événements thromboemboliques artériels comprenaient : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (51/9 963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91 - 1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24 - 5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hémoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited - Wimblehurst Road - Horsham - West Sussex, RH12 5AB - Royaume-Uni - EU/1/05/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 24.10.2013

BE1402172946 - 06/02/2014

Xolair® 75 mg PP: 207,65 €
Xolair® 150 mg PP: 398,26 €



Lorsqu'une association CSI + LABA* à forte dose ne suffit pas à assurer un contrôle suffisant et que les symptômes d'asthme allergique sévère s'aggravent...

**XOLAIR® VOUS
DONNE LE POUVOIR
DE CONTRÔLER**

**LE RISQUE
D'EXACERBATIONS^{1-5**}**

* CSI: corticostéroïde en inhalation; LABA: bêta₂-agoniste à durée d'action prolongée

** Toutes ces études cliniques portaient sur des patients âgés de 12 ans ou plus.

1 Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16. 2 Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. Allergy 2004;59:701-8. 3 Vignola AM, Humbert M, Bousquet J et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis (SOLAR). Allergy 2004;59:709-17. 4 Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;108:184-90. 5 Soler M, Matz J, Townley R et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. Eur Respir J 2001;18:254-61. Erratum in: Eur Respir J 2001;18:739-40.

Xolair®
omalizumab