

Un cas clinique de myélinolyse centropontine et extrapontine, sans hyponatrémie, au décours d'un sevrage alcoolique et d'évolution favorable

A case of central pontine and extrapontine myelinolysis, without hyponatremia, during alcohol withdrawal with favorable outcome

L. de Lacerda¹, E. Van Durme¹ et P. Verbanck²

¹Unité de prise en charge de la dépendance à l'alcool et aux médicaments, Clinique Fond'Roy, Uccle, ²Service de Psychiatrie, C.H.U. Brugmann

RESUME

Les myélinolyses centropontine (MCP) et extrapontine (MEP) constituent une affection neurologique rare qui a été bien décrite et qui est connue maintenant depuis une cinquantaine d'année mais dont l'étiopathogénie reste obscure. La notion de condition médicale prédisposante se rencontre dans la plupart des cas. L'alcoolisme chronique en est une des plus rencontrées parmi beaucoup d'autres. Le sevrage éthylique représente un facteur de vulnérabilité supplémentaire entraînant des variations électrolytiques qui ne sont pas toujours objectivées mais qui participent sans nul doute au développement d'une MCP et/ou d'une MEP. Cette pathologie peut être la cause d'une lourde morbidité et peut engager le pronostic vital. Le diagnostic reste essentiellement clinique et confirmé par la résonance magnétique nucléaire cérébrale. Ce diagnostic doit être évoqué devant toute manifestation neurologique inexplicée (diagnostic d'exclusion) au décours d'un sevrage éthylique ou chez tout patient éthylique chronique, et ce, le plus rapidement possible au vu de l'issue potentiellement fatale.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 174-8

ABSTRACT

Central pontine and extra-pontine myelinolysis (CPM/EPM) is a rare neurological disorder, well documented for more than 50 years but whose pathogenesis remains obscure. The existence of predisposing factors occurs in the most cases ; chronic alcohol abuse is one of the most commonly encountered, among many others. Alcohol withdrawal represents an additional vulnerability factor, being responsible for electrolyte imbalances which are not always demonstrable but are certainly involved in the development of CPM and/or EPM. CPM/EPM may be responsible for severe morbidity and is potentially life-threatening. The diagnosis of CPM/EPM remains mostly clinical and is confirmed by magnetic resonance imaging of the brain. It should be considered in the setting of any unexplained neurological symptoms during the course of alcohol withdrawal or for any patient with chronic alcohol abuse, as promptly as possible, given the potentially fatal outcome.

Rev Med Brux 2014 ; 35 : 174-8

Key words : central pontine and extra-pontine myelinolysis, alcoholism, alcohol withdrawal, hyponatremia, outcome

INTRODUCTION

Les myélinolyses centropontine (MCP) et extrapontine (MEP) constituent une affection rare grevée d'une lourde mortalité se caractérisant par la survenue d'une destruction de la gaine de myéline épargnant les neurones. La MCP a été décrite par Adams et ses collègues en 1959 comme une maladie affectant les patients alcooliques et/ou dénutris¹. Depuis, grâce à la recherche orientée de cette lésion, de nombreux cas ont été retrouvés (une centaine ont été publiés entre 1959 et 1979), qui ont permis :

- de préciser les descriptions anatomiques et de montrer que les lésions peuvent être plus ou moins importantes, et que des atteintes extrapontines sont possibles ;
- de constater que cette affection peut s'observer dans une très grande variété de circonstances pathologiques ;
- de décrire la symptomatologie en vue d'un diagnostic *ante-mortem* et d'un traitement.

Le diagnostic de cette affection est essentiellement clinique. Celle-ci est très variable dans sa richesse comme dans son intensité, toutes deux fonction de l'étendue des lésions. Et tous les intermédiaires peuvent se voir entre les formes asymptomatiques et les formes traduisant une vaste lésion centro-protubérantielle (pour la MCP). Les signes cliniques se développent en quelques jours. On observe alors un syndrome pseudo-bulbaire (dans la MCP), avec de la dysarthrie, pouvant confiner au mutisme, de la dysphagie, pouvant être sévère et compromettre l'alimentation orale, un rire et des pleurs spasmodiques, une parésie faciale. S'y associe une quadriparésie avec signe de Babinski bilatéral. Parfois une paraplégie en flexion ou un mutisme akinétique se constituent pouvant entraîner un *locked-in-syndrome*. Peuvent également se rencontrer, des troubles de la vigilance, des troubles de l'oculomotricité, une anesthésie de la face, un nystagmus de type central, une instabilité à la marche avec élargissement du polygone de sustentation et des secousses myocloniques diffuses. L'évolution peut aller jusqu'au coma ou vers la mort². En ce qui concerne la MEP, il peut y avoir une symptomatologie extrapyramidale³ et/ou apparentée à des troubles neuropsychiatriques de type psychotique⁴. Les atteintes extrapontines sont de plus en plus documentées depuis quelques années.

L'imagerie permet de confirmer le diagnostic, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale étant l'examen de choix. Le pronostic peut être très hétérogène également, de la guérison complète à l'évolution fatale et non prédictible.

Malgré le grand nombre des travaux cliniques, anatomiques et expérimentaux, l'étiopathogénie de la MCP (avec ou sans MEP) demeure obscure. Dénutrition et carence thiaminique, perturbations électrolytiques ont successivement été mises en cause. En fait, l'étiologie de la MCP et *in extenso* de la MEP est probablement multifactorielle, avec une cible commune : les

oligodendrocytes et la myéline protubérantielle ou extrapontine (cervelet, thalamus, cortex, putamen, etc.). Nous pouvons tout de même établir que les conditions les plus fréquemment rencontrées ayant entraîné une MCP sont l'alcoolisme chronique (39 % des cas), la correction trop rapide d'une hyponatrémie (21,5 % des cas) et la transplantation hépatique (17 % des cas)⁵.

Nous décrivons ici un cas d'une patiente alcoolique chronique sévère, traitée dans notre service, développant une MCP associée à une MEP, sans hyponatrémie, au décours d'un sevrage alcoolique et dont l'évolution fut lentement favorable après rééducation fonctionnelle.

CAS CLINIQUE

Une femme âgée de 47 ans est admise en clinique psychiatrique dans le cadre d'une demande volontaire de sevrage alcoolique. Il s'agit de son 5^e séjour pour cure de sevrage en l'espace de 2 ans ; ses premières cures ont commencé il y a 6 ans. Dans ses antécédents personnels, nous retiendrons essentiellement une maladie de Crohn colique connue depuis 2005, pour laquelle elle a été hospitalisée un mois auparavant en raison d'une poussée aiguë inflammatoire avec entre autres une hypoalbuminémie de dénutrition.

La patiente est assez maigre, pèse 47 kg, se plaint de troubles de l'équilibre, de diarrhées intermittentes, consomme environ 1,5 litres de bière par jour (5 unités internationales d'alcool ou UIA/j)* et fume 15 cigarettes par jour (20-25 UPA). Elle n'a pas d'autre assuétude. Le traitement pris par la patiente à l'admission est le suivant : Folavit® 1 x/j, Steovit D3® 1 x/j, Ferrogradumet® 1 x/j, Pantomed® 20 mg 1 x/j, Simvastatine® 20 mg 1 x/j, Cymbalta® 60 mg 1 x/j, Loramet® 2 mg 1 x/j, Trazolan® 100 mg 1 x/j.

Lors de sa première semaine de sevrage à base de diazépam, plus précisément au 6^e jour (J6), son état général va s'altérer rapidement et sera accompagné d'une symptomatologie neurologique caractérisée par un ralentissement généralisé, un syndrome akinétorigide bilatéral, une poursuite saccadique des mouvements oculaires, des difficultés d'élocution (dysarthrie avec épuisement progressif) et de déglutition, une marche à petits pas lente, instable et avec élargissement du polygone de sustentation, une perte d'équilibre avec une manœuvre de Romberg instable ainsi qu'un trouble de la coordination des membres supérieurs (légère dysmétrie, prédominante à G). Un avis neurologique est demandé dans l'immédiat qui fait suspecter une encéphalopathie dont l'origine reste à déterminer (Gayet-Wernicke ?). Une vitaminothérapie par voie parentérale est dès lors débutée, faisant relais à la suppléance *per os*, et une

* Pour rappel, le seuil de consommation de boissons alcoolisées défini par l'O.M.S. pour une femme est le suivant : pas plus de 14 UIA/semaine.

mise au point neurologique complémentaire est demandée en urgence.

La prise de sang révèle une anémie normocytaire à 9,8 g/dl, des globules blancs normaux, une CRP normale, une glycémie à 81 mg/dl, une créatinine abaissée à 0,48 mg/dl un ionogramme normal hormis un potassium (K++) à 3,3 mEq/l, une cytolysé hépatique modérée, une fonction thyroïdienne normale. L'hypokaliémie sera normalisée après 4 jours suite à l'instauration d'une suppléance potassique.

Une IRM est réalisée 3 jours après le début de l'apparition des symptômes neurologiques (J9) et démontre la présence d'une large région centropontine, en hypersignal de diffusion/FLAIR/T2 et en hyposignal T1, correspondant typiquement à une myélinolyse centropontine au stade aigu (figures 1 et 2). Il y a un hypersignal T2/FLAIR/diffusion plus modéré affectant aussi les putamens, les noyaux caudés et de façon discrète la partie centrale des thalami. Il n'y a pas de signe de Gayet-Wernicke. Il n'y a pas d'autre lésion focale décelée. A noter, une atrophie cérébrale diffuse nettement trop marquée pour l'âge (imputé à la toxicité de l'alcool).

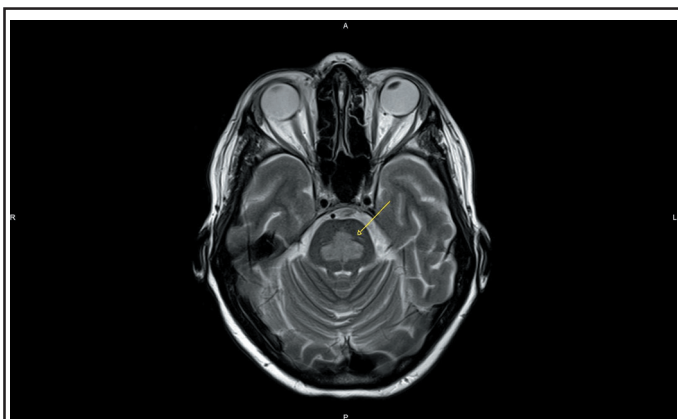


Figure 1 : IRM cérébrale, coupe axiale Turbo Spin Echo pondérée T2. La flèche montre une vaste plage centropontine symétrique hypersignale T2 compatible avec une plage de myélinolyse.

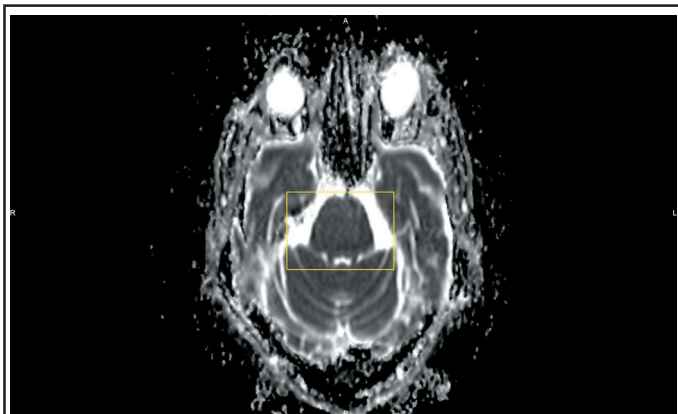


Figure 2 : IRM cérébrale, coupe axiale EPI pondérée en diffusion, reconstruction ADC. L'absence de restriction de la diffusion écarte le diagnostic éventuel d'ischémie pontique récente.

L'encéphalogramme, réalisé 7 jours après le début du trouble neurologique (J13), montre un aspect bas volté, le rythme de base est régulier, sa fréquence est de 8 à 9 cycles par seconde. Il prédomine au niveau des régions postérieures. Il est symétrique. Il existe des ondes plus lentes, thêta et delta, dont l'abondance est légèrement majorée pour l'âge. Elles sont plus abondantes au niveau des régions frontales. Il existe des éléments de la bande bêta, abondants et diffus. Le tracé n'est pas modifié par l'hyperpnée ou la stimulation lumineuse intermittente. Il n'y a pas d'éléments épileptiformes et il n'y a pas d'asymétrie. En conclusion, le tracé est perturbé par l'abondance des éléments lents décrits.

Une fois le diagnostic de MCP avec atteinte EP posé, notre patiente sera adressée dans un centre de réhabilitation neurologique et sera à nouveau transférée dans notre service un mois plus tard. En dépit des séquelles (instabilité à la marche, fatigabilité à l'effort), la patiente a maintenu son abstinence jusqu'au terme de son séjour. Elle a pu également bénéficier d'une rééducation fonctionnelle intensive.

DISCUSSION

Le diagnostic d'une affection neurologique aiguë peut se révéler ardu chez le patient alcoolique dénutri, du fait de la multiplicité des tableaux cliniques, qu'ils soient liés aux effets toxiques propres de l'alcool, aux carences associées, voire au sevrage alcoolique.

Nous avons décrit ici une patiente qui a présenté des symptômes bulbaires et extrapyramidaux au décours d'un sevrage alcoolique. Le premier diagnostic auquel nous avons pensé fut l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke, mais celle-ci ne pouvait expliquer les symptômes bulbaires qui ne rencontrent pas la triade classique (ataxie, confusion et ophtalmoplégie) et par ailleurs une supplémentation thiaminique *per os* puis en intraveineuse avait été débutée dès le premier jour de son hospitalisation, ce qui rendait ce diagnostic peu probable. Ceci étant dit, dans la littérature nous retrouvons que l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke peut être associée à la MCP et que la carence thiaminique crée des conditions de vulnérabilité⁶. C'est l'IRM qui a permis de préciser le diagnostic de MCP avec atteinte EP.

La MCP et la MEP sont une même entité, partageant la même anatomopathologie, les mêmes associations ou comorbidités, les mêmes facteurs de risque et le même décours évolutif, mais elles sont différentes dans leurs expressions cliniques.

Des études montrent que les lésions de MCP peuvent apparaître avec ou sans MEP : dans une série de 58 cas d'autopsie⁷, la MCP isolée est présente dans près de la moitié des cas (47 %), la MCP avec MEP dans environ 3/5 des cas (31 %) et la MEP isolée dans 2/5 des cas (22 %). Une variété de sites d'atteinte est rencontrée. Les lésions sont le plus souvent symétriques.

La MCP et la MEP font partie des troubles de démyélinisation causés par des perturbations osmotiques. En 1989, les auteurs Riggs et Schochet l'ont appelé " syndrome de démyélinisation osmotique " (SDO). La plupart des cas de SDO qui ont été rapportés, sont associés à une correction trop rapide de l'hyponatrémie⁹ mais également en cas d'hyperosmolarité sans perturbation du sodium sérique de manière significative. L'hypothèse qui prévaut pour la genèse d'un SDO implique une réduction de la capacité adaptative de la myéline lors de variations importantes de l'osmolarité sérique. Mais cette hypothèse n'explique pas exactement pourquoi certains patients dont on corrige rapidement la natrémie ne développent pas de SDO et aussi pourquoi des patients qui ont une hyponatrémie modérée dont on corrige lentement celle-ci, développent une SDO¹⁰. Cette constatation amène à penser *a fortiori* que la notion de maladie chronique sous-jacente peut être centrale dans le développement d'un SDO. L'alcoolisme chronique est la condition prédisposante la plus commune dans le développement d'un SDO¹¹. D'ailleurs, la majorité des cas de SDO sans hyponatrémie sont associés à l'alcoolisme chronique. Ces cas qui sont associés à l'alcoolisme chronique développent un SDO durant un sevrage éthylique¹² ou à la fin d'un *binge drinking**. Par conséquent, sachant qu'une condition médicale chronique, telle que dialyse, insuffisance ou transplantation hépatique, lymphome, carcinome, déshydratation, SIADH, ischémie cérébrale, infections bactériennes sévères ou cachexie de causes multiples, est une condition prédisposante majeure¹³, des perturbations osmotiques relativement modérées résultant d'un manque de glucose ou de glycogène par exemple peuvent prédisposer à l'apparition d'une MCP et/ou MEP. Par analogie, une variation osmotique résultant d'une diminution de l'apport alimentaire ou d'eau se produisant classiquement lors d'un sevrage à l'alcool chez un alcoolique chronique, est responsable d'un SDO.

Néanmoins, le mécanisme précis par lequel des lésions cellulaires apparaissent dans la MCP et la MEP est inconnu. Cependant, Norenberg avait suggéré que des lésions endothéliales osmotiques correspondaient au mécanisme pathogénique de la MCP, provoquant la libération de facteurs myélinotoxiques (glutamate et autres acides aminés excitateurs), ce qui engendre un œdème vasogénique endommageant ainsi les oligodendrocytes¹⁴. Les neurones et les axones sont généralement préservés et il n'y a pas de réaction inflammatoire associée.

Il y aurait une différence dans le mécanisme d'apparition entre MCP et MEP ; celui-ci n'est pas clairement établi. Il est suggéré que des variations osmotiques mineures n'entraînent pas ou rarement de MEP isolées ou associées à une MCP (dans une bien moindre mesure) comme dans l'alcoolisme chronique,

* Mode de consommation excessif de grandes quantités de boissons alcoolisées sur une courte période de temps, par épisodes ponctuels ou répétés.

contrairement à une condition où l'hyponatrémie a été corrigée rapidement. Dans le cas clinique présenté, on pourrait penser que la maladie de Crohn serait un cofacteur prédisposant, entraînant souvent une déshydratation et une dénutrition dans les poussées aiguës ou à bas bruit. Cette patiente présentait également une hypokaliémie modérée dont la cause a été attribuée aux diarrhées, elles-mêmes corrélées à sa maladie de Crohn. Récemment, il a été suggéré que l'hypokaliémie peut augmenter l'incidence de la MCP durant la correction de l'hyponatrémie, mais pas de la MEP. Si l'hyponatrémie n'a pas été objectivée dans notre cas, cela n'exclut certainement pas des variations minimales mais hautement probables. Il est établi que la MEP isolée dans l'alcoolisme chronique est bien moins fréquente que dans la MCP isolée, en raison de la plus grande résistance de ces régions anatomiques aux variations osmotiques¹⁵.

Aucun traitement curatif n'a été validé à ce jour, et l'on ne peut préjuger du pronostic, bien que des études à ce sujet soient encore controversées à ce jour. L'apport de la corticothérapie est largement discuté. Le traitement reste alors préventif, fondé sur une correction raisonnée de toute hyponatrémie, sans dépasser une vitesse de correction de 0,5 mmol/l par heure (soit 10 mmol/l par jour) avec un contrôle pluriquotidien de la natrémie si nécessaire. Par conséquent, les thérapeutiques restent symptomatiques. Même si ce syndrome n'est pas irréversible, il est grevé d'une morbidité particulièrement lourde¹⁶. Une étude portant sur 34 patients ne révèle que 2 décès, les autres ayant récupéré pour un tiers *ad integrum*, pour un autre tiers avec séquelles modérées, et pour le dernier tiers avec séquelles lourdes¹⁷. Cette récupération se fait au prix d'une longue période de rééducation fonctionnelle intensive.

CONCLUSION

La MCP et la MEP constituent une affection sévère qui engage le pronostic vital et qui est la cause d'une lourde morbidité mais qui, à l'aide d'une rééducation, peut être réversible. Nous avons appris dans ce cas clinique que le sevrage alcoolique peut induire une MCP/EP chez le patient alcoolique chronique. La MCP et EP doivent être incluses dans le diagnostic différentiel de tout patient qui manifeste des symptômes neurologiques, psychotiques ou cognitifs après ou pendant un sevrage alcoolique. Il faut redouter particulièrement la vitesse de correction de toute hyponatrémie. L'association d'autres facteurs comme l'hypokaliémie ou la dénutrition (carence en thiamine entre autres) doit inciter à une prudence encore accrue.

Conflits d'intérêt : néant

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams RA, Victor M, Mancall EL : Central pontine myelinolysis. A hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. Arch Neurol Psychiatr 1959 ; 81 : 154-72

2. Ollat F, Doubrère JF : La myélinolyse centropontine. *Ann Med Int* 1984 ; 135 : 561-7
3. Wright DG, Laureno R, Victor M : Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 1979 ; 102 : 361-85
4. Lim L, Krystal A : Psychotic disorder in a patient with centra and extrapontine myelinolysis. *Psychiatry Clin Neurosc* 2007 ; 61 : 320-2
5. Lampl C, Yazdi K : Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002 ; 47 : 3-10
6. Laureno R : Centralpontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann Neurol* 1983 ; 13 : 232-42
7. Gocht A, Colmant HJ : Centralpontine and extrapontine myelinolysis : A report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987 ; 6 : 262-70
8. Riggs JE, Schochet SS : Osmotic stress, osmotic myelinolysis and oligodendrocyte topography. *Arch Pathol Lab Med* 1989 ; 113 : 1386-8
9. Laureno R, Karp BI : Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Lancet* 1988 ; 25 : 1439-41
10. Asharafian A, Davey PA : Review of the causes of centralpontine myelinolysis : yet another apoptotic illness ? *Eur J Neurol* 2001 ; 8 : 103-9
11. Kleinschmidt-DeMasters BK, Projiani AM, Filley CM : Central and extrapontine myelinolysis : then...and now. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 1-11
12. Yoon B, Shim Y-S, Chung S-W : Centralpontine and extrapontine after alcohol withdrawal. *Alcohol Alcohol* 2008 ; 43 : 647-9
13. Laureno R, Karp BI : Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 57-62
14. Norenberg MD : A hypothesis of osmotic endothelial injury : a pathogenetic mechanism in centralpontine myelinolysis. *Arch Neurol* 1983 ; 40 : 66-9
15. Hagiwara K, Okada Y, Shida N, Yamashita Y : Extensive central and extrapontine myelinolysis in a case of chronic alcoholism without hyponatremia : a case report with analysis of serial M R findings. *Intern Med* 2008 ; 47 : 431-5
16. Martin RJ : Centralpontine and extrapontine myelinolysis : the osmotic demyelination syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75 : iii2-8
17. Menger H, Jorg J : Outcome of centralpontine and extrapontine myelinolysis. *J Neurol* 1999 ; 246 : 700-5

Correspondance et tirés à part :

L. DE LACERDA
 Groupe Hospitalier La Ramée-Fond'Roy
 Clinique Fond'Roy
 Unité de prise en charge de la dépendance à l'alcool et aux médicaments
 Avenue Jacques Pastur 49
 1180 Bruxelles
 E-mail : l.delacerda@fondroy.be

Travail reçu le 25 juillet 2013 ; accepté dans sa version définitive le 24 octobre 2013.