



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

***MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ATYPIQUES ASSOCIEES A DES
INFECTIONS NECROSANTES DES PARTIES MOLLES :
A PROPOS DE 10 CAS OBSERVES EN REANIMATION.***

**Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2013
*au Pôle Recherche***

Par *Damien THELLIER*

Jury

Président : Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Raphael FAVORY

Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH

Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Julien POISSY

TABLE DES MATIERES

1.	INTRODUCTION.....	11
2.	PRESENTATION DES CAS.....	11
2.1.	Prise en charge habituelle des dermohypodermes au CHRU de Lille	11
2.2.	Cas cliniques.....	13
2.2.1.	Cas 1	13
2.2.2.	Cas 2	17
2.2.3.	Cas 3	20
2.2.4.	Cas 4	22
2.2.5.	Cas 5	26
2.2.6.	Cas 6	29
2.2.7.	Cas 7	32
2.2.8.	Cas 8	36
2.2.9.	Cas 9	39
2.2.10.	Cas 10.....	43
3.	SYNTHESE DES CAS ET TABLEAUX RECAPITULATIFS.....	46
3.1.	Synthèse des cas	46
3.2.	Tableaux récapitulatifs	50
3.2.1.	Caractéristiques des patients.....	50
3.2.2.	Caractéristiques des infections	51
3.2.3.	Traitements avant apparition des signes neurologiques	51
3.2.4.	Signes neurologiques.....	52
3.2.5.	Examens paracliniques	53

4.	REVUE DE LA LITTERATURE.....	56
4.1.	Syndrome des anti-GQ1b	57
4.1.1.	Historique	57
4.1.2.	Epidémiologie.....	58
4.1.3.	Physiopathologie	59
4.1.4.	Clinique	61
4.1.5.	Bilan paraclinique.....	62
4.1.6.	Evolution	64
4.1.7.	Discussion autour des cas	65
4.2.	Toxicité de l'oxygène/accident de décompression.....	66
4.2.1.	Toxicité de l'oxygène	66
4.2.2.	Accident de décompression	76
4.3.	Toxicité médicamenteuse	80
4.3.1.	Remifentanil (Ultiva®).....	80
4.3.2.	Sucralfate (Ulcars®)	89
4.3.3.	Métronidazole (Flagyl®).....	93
4.3.4.	Protoxyde d'azote	96
4.3.5.	Béta – lactamines.....	101
4.3.6.	Autres médicaments	108
4.4.	Encéphalopathie liée au sepsis	109
4.4.1.	Introduction	109
4.4.2.	Physiopathologie	110
4.4.3.	Clinique	110
4.4.4.	Paraclinique	111

4.4.5.	Facteurs de risque	113
4.4.6.	Discussion autour des cas	113
4.5.	Troubles neurologiques associés aux carences vitaminiques	115
4.5.1.	Encéphalopathie de Gayet – Wernicke.....	115
4.5.2.	Encéphalopathie pellagreuse	118
4.5.3.	Discussion autour des cas	119
4.6.	Causes infectieuses	120
4.7.	Dysfonctions mitochondriales	120
4.7.1.	Généralités	120
4.7.2.	Physiopathologie	122
4.7.3.	Présentations cliniques	123
4.7.4.	Bilan paraclinique.....	124
4.7.5.	Discussion autour des cas	127
5.	DISCUSSION	128
6.	CONCLUSION	131
7.	BIBLIOGRAPHIE	132

1. INTRODUCTION

Depuis 2010, nous avons observé, au sein du pôle de Réanimation du CHRU de Lille, une symptomatologie neurologique touchant des patients plutôt jeunes, pour la plupart sans comorbidité et tous traités pour une infection nécrosante des parties molles. Il s'agit d'une entité neurologique potentiellement sévère, associée à une morbi-mortalité importante et non décrite jusqu'à présent dans la littérature.

Nous commencerons par un rappel général sur la prise en charge médico-chirurgicale des dermohypodermes nécrosantes au CHRU de Lille, suivi de la description détaillée de ces cas. Nous ferons ensuite une revue de la littérature concernant toutes les hypothèses étiologiques, discutées avec nos confrères Neurologues du CHRU de Lille. Puis, nous confronterons ces données aux atteintes neurologiques de nos patients pour tenter d'apporter des éléments diagnostiques et nous proposerons un bilan à réaliser devant ce type d'atteintes.

2. PRESENTATION DES CAS

2.1. Prise en charge habituelle des dermohypodermes au CHRU de Lille

La prise en charge habituelle des dermohypodermes aiguës nécrosantes, réalisée au CHRU de Lille, consiste en une chirurgie avec incisions larges de décharge, drainage/lavage des zones atteintes et mise en place de lames. Elle est systématiquement associée à la prescription d'antibiotiques par voie systémique et la réalisation de pansements quotidiens.

Cette prise en charge est complétée par des séances d'oxygénothérapie hyperbare (OHB), dont nous verrons les intérêts plus loin. La chirurgie est réalisée sous anesthésie générale, associant classiquement un hypnotique, souvent le propofol (Diprivan[®]), à un dérivé morphinique, comme le remifentanil (Ultiva[®]), et parfois un myorelaxant. Devant le risque d'intubation difficile et pour des raisons de sécurité, les patients présentant une cellulite cervicale sont systématiquement intubés sous sédation légère, par voie nasale et sous contrôle fibroscopique. Pendant l'intubation, ils sont donc conscients, mais détendus. Une sonde avec renforts métalliques, dite « armée », est utilisée afin de prévenir en per opératoire toute compression de la sonde par les chirurgiens. L'induction de l'anesthésie est alors réalisée uniquement lorsque les voies aériennes sont sécurisées. En cas de cellulites cervicales (du fait de l'œdème trachéal) et/ou en cas d'insuffisance circulatoire, les patients sont maintenus ventilés en post-opératoire, sous sédation légère. En effet, les habitudes du service sont de minimiser les doses de sédation tout en garantissant une analgésie et une anxiolyse suffisantes. Les patients sont donc conscients, ce qui permet une meilleure surveillance neurologique et une prise en charge optimale de la douleur. De plus, les patients bougent spontanément, diminuant ainsi le risque d'escarre, de neuromyopathie de réanimation et de thrombose veineuse profonde.

Devant la gravité de ces infections, la majorité des patients bénéficie d'OHB. Dans cette indication, il s'agit de séances biquotidiennes de 90 minutes chacune, à une pression de 2,5 ATA (Atmosphère Absolue) et en oxygène pur. Le nombre de séances n'est pas déterminé à l'avance et dépend essentiellement de l'évolution locale. Habituellement, il est d'au moins dix séances. Concernant les cellulites cervicales, une réévaluation de l'œdème cervical est faite à 48h-72h, soit après 4 à 6 séances d'OHB, de manière à évaluer la possibilité d'une extubation sans risque. Les ventilateurs utilisés lors de la séance d'OHB sont moins

performants que les ventilateurs en chambres de réanimation, notamment en ce qui concerne l'interaction patient / ventilateur. Ceci explique en partie pourquoi il est souvent nécessaire d'approfondir la sédation lors des séances d'OHB. Pour les cellulites cervicales, l'antibiothérapie classique est de l'amoxicilline / acide clavulanique (Augmentin[®]) à raison de 2g x 3 par jour, par voie intraveineuse. Pour les autres localisations de cellulites, l'antibiothérapie utilisée associe de la pipéracilline / tazobactam (Tazocilline[®]) et de la gentamicine (Gentalline[®]) par voie intraveineuse. La prise en charge est complétée par une prévention de l'ulcère de stress, qui se fait habituellement par du sucralfate (Ulcar[®]) per os ou par un inhibiteur de la pompe à proton en cas de traitement habituel par cette molécule. Ces différents traitements non spécifiques aux dermohypodermes nécrosantes sont en conformité avec les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (1).

2.2. Cas cliniques

2.2.1. Cas 1

Il s'agit d'un homme de 26 ans, présentant comme seuls antécédents à l'admission un asthme intermittent et une toxicomanie au cannabis, avec consommation quotidienne.

2.2.1.1. Anamnèse de la dermohypodermite aiguë nécrosante

Le 16/09/2012, des douleurs dentaires associées à une tuméfaction mandibulaire droite justifiaient la prescription d'Augmentin[®] et de paracétamol (Dafalgan[®]). Devant l'évolution locale défavorable, le patient consultait 48 heures plus tard, aux urgences de la polyclinique

d'Hénin – Beaumont pour un tableau de dermohypodermite cervico-faciale, associée à un trismus. Le scanner cervico-thoracique injecté retrouvait un aspect de cellulite mandibulaire collectée, à point de départ dentaire (au niveau des 43^{ème} et 48^{ème} dents), sans médiastinite associée. Après avoir reçu une antibiothérapie par 2g d'Augmentin[®] et 500mg de métronidazole (Flagyl[®]), il était transféré au CHRU de Lille pour poursuite de la prise en charge. Au bloc opératoire, le patient était intubé par voie naso-trachéale, après une induction anesthésique par Diprivan[®] et sufentanyl (Sufenta[®]). L'anesthésie s'est déroulée sans ajout de protoxyde d'azote. L'antibiothérapie était complétée par de la clindamycine (Dalacine[®]) et de la Gentalline[®]. La prise en charge chirurgicale consistait en une incision cervicale, un drainage et un lavage avec mise en place de lames. L'avulsion des dents 43 et 48 était également réalisée. Il n'y a pas eu de complication per opératoire. En réanimation, le patient était intubé, ventilé et sédaté par Diprivan[®] et Ultiva[®]. L'antibiothérapie par Augmentin[®] et Dalacine[®] était maintenue. Il recevait un traitement préventif de l'ulcère de stress par Ulcar[®]. Il bénéficiait également de séances d'OHB, pendant lesquelles la sédation était fortement majorée devant une agitation importante. En dehors des séances d'OHB, l'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 25/09/2012. Il n'a présenté à aucun moment de son hospitalisation d'instabilité hémodynamique. L'évolution locale était favorable. La sédation par Ultiva[®] était arrêtée le 27/09/2012, avec une extubation sans complication le 28/09/2012.

2.2.1.2. Histoire neurologique

Elle débutait le 25/09/2012 avec l'apparition de paresthésies des membres inférieurs. L'examen neurologique sous sédation légère retrouvait alors un patient conscient, orienté, sans déficit sensitivomoteur et sans signe de focalisation. Les réflexes ostéo-tendineux étaient

normaux. Ces troubles ont régressé partiellement. Le 26/09/2012, une cécité bilatérale apparaissait brutalement au décours de la 12^{ème} et dernière séance d'OHB. Les réflexes photomoteurs direct et consensuel étaient préservés. Le scanner cérébral sans injection, ainsi que le bilan ophtalmologique avec fond d'œil étaient normaux. Le 27/09/2012, une paralysie totale du III droit (avec mydriase et déviation vers le haut et la droite de l'œil droit) et une tétraparésie prédominante à droite étaient notés. Le patient était toujours conscient et orienté. Il n'y avait pas de signe d'atteinte pyramidale. Les réflexes ostéo-tendineux tricipitaux et achilléens étaient présents. Les autres réflexes étaient absents.

2.2.1.3. *Explorations paracliniques*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale retrouvait des hypersignaux flairs bilatéraux et symétriques intéressant les régions thalamiques internes, les bandelettes optiques, la substance noire, la substance grise périaqueducale, les noyaux dentelés, la protubérance postérieure, le plancher du V4 et les olives bulbaires. Il était également mis en évidence un élargissement et un hypersignal T2 du cordon médullaire cervical jusqu'en C6-C7 avec prise de contraste.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,77g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'objectivait pas de bande surnuméraire. Les sérologies montraient une hépatite B guérie, et une infection ancienne aux virus HSV, VZV, EBV, Parvovirus B19. Les autres sérologies étaient négatives. La recherche de cryoglobulinémie mixte monoclonale (type II) était positive. L'électrophorèse des protéines sanguines retrouvait des hyper alpha 1 et alpha 2

globulinémies. Le bilan auto-immun (ANCA, ANA, complément, anti-NMO) était négatif. Aucun désordre métabolique n'était constaté. Le bilan carenciel était négatif. Le dosage d'acides aminés sanguins et urinaires ainsi que la recherche d'acides organiques urinaires étaient sans particularité.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EEG réalisé sous sédation légère par Ultiva[®] retrouvait un tracé en faveur d'une somnolence, avec une surcharge en rythme rapide évoquant une thérapeutique sédatrice, sans activité paroxystique, sans décharge, ni focalisation. L'EMG n'objectivait pas de signe de neuropathie, ni d'atteinte radiculaire.

2.2.1.4. Etiologie probable et évolution neurologique

A l'époque, le diagnostic d'encéphalomyélite aiguë post-infectieuse était retenu. Un traitement par corticothérapie était instauré à la posologie de 1g/j pendant trois jours (du 28 au 30/09/2012), puis à raison de 1mg/kg/j. L'évolution sur le plan neurologique était marquée par la disparition de la diplopie binoculaire le 28/09/2012 et la persistance d'une incoordination. L'examen en sortie de réanimation objectivait une dyskinésie cérébelleuse associée à une hypopallesthésie des pieds. Une IRM de contrôle réalisée le 08/10/2012 montrait une nette régression des hypersignaux encéphaliques et médullaires, avec persistance d'une petite lésion du pédoncule cérébelleux moyen gauche et d'un hypersignal du cordon médullaire cervical. En Juin 2013, persistaient un syndrome cérébelleux statique et une ataxie proprioceptive importante. Les anomalies de signal avaient disparu au niveau cérébral et régressé au niveau de la moelle cervicale.

2.2.2. Cas 2

Il s'agit d'un homme de 34 ans. Ses antécédents étaient marqués par un tabagisme actif chiffré à dix paquets-année.

2.2.2.1. Anamnèse de la dermohypodermite aiguë nécrosante

Le patient était opéré en clinique le 29/11/2010 pour avulsion des quatre dents de sagesse sous anesthésie générale. Il recevait une couverture antibiotique par spiramycine / métronidazole (Birodogyl[®]). En post-opératoire, il présentait un œdème labial inférieur faisant poser le diagnostic d'œdème de Quincke. Le traitement antibiotique était immédiatement suspendu et une corticothérapie était débutée. Devant la mauvaise évolution locale avec apparition d'une dysphagie et d'un trismus, le patient consultait à 48 heures. Le scanner cervico-facial injecté objectivait une cellulite cervico-faciale, sans médiastinite associée. Le patient était transféré au CHRU de Lille pour poursuite de la prise en charge chirurgicale. Au bloc opératoire, le patient était intubé par voie naso-trachéale sous sédation par Diprivan[®] et Ultiva[®]. L'anesthésie était complétée d'une inhalation de protoxyde d'azote avec une fraction inspirée à 40%. Il recevait une antibiothérapie par Augmentin[®]. Le geste chirurgical consistait en une cervicotomie gauche pour drainage, lavage et mise en place de lames. Il n'y a pas eu de complication per-opératoire. En post-opératoire, le patient était transféré en réanimation pour indication d'oxygénothérapie hyperbare. La ventilation mécanique, la sédation par Diprivan[®] et Ultiva[®] et l'antibiothérapie par Augmentin[®] étaient poursuivies. Une prévention de l'ulcère de stress par Ulcar[®] était débutée. Le patient est resté stable sur le plan hémodynamique durant toute son hospitalisation. Devant la bonne évolution chirurgicale, le patient était extubé le 10/12/2010 sans complication, après arrêt de la sédation le jour même.

2.2.2.2. *Histoire neurologique*

Le 04/12/2012, le patient présentait lors de la phase de palier d'une séance d'oxygénothérapie hyperbare ($\text{PaO}_2 = 973\text{mmHg}$, $\text{PCO}_2 = 50\text{mmHg}$), une crise convulsive tonico-clonique généralisée. L'examen neurologique en post-critique était strictement normal. Devant la suspicion d'une crise hyperoxique banale, des coupures d'air étaient donc prescrites pour les séances suivantes. Le 07/12/2012, devant une agitation intense lors d'une séance d'OHB, une majoration importante des sédations était nécessaire. En sortie de séance, les sédations étaient diminuées aux doses habituelles. L'examen neurologique au décours était normal. Le 11/12/2012, le patient présentait un syndrome confusionnel. Devant l'arrêt des sédations la veille, un syndrome de sevrage était évoqué, avec instauration d'un traitement par clonidine (Catapressan®). Le patient était alors conscient mais confus. Il présentait un niveau sensitif T2 avec une indistinction pic-touche aux membres inférieurs et une hypoesthésie protopathique des mains, une hypoesthésie en selle, une sensibilité profonde abolie aux membres inférieurs et diminuée aux membres supérieurs, une tétraparésie prédominante à gauche. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs aux quatre membres. Les réflexes cutanéoplantaires étaient en flexion. Il existait également une diplopie dans le regard axial associée à un nystagmus bilatéral horizontal et à une légère asymétrie faciale gauche.

2.2.2.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

Une première IRM cérébrale, réalisée à J3 de l'atteinte neurologique, était normale. Un contrôle, 9 jours plus tard, retrouvait au niveau cérébral une lésion hyper T2 sous corticale temporale droite aspécifique, tandis que l'IRM médullaire était normale.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,25g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'objectivait pas de bande surnuméraire. Une ponction lombaire de contrôle retrouvait comme seule anomalie une légère lacticorachie non significative. Le bilan de carence retrouvait une légère carence en Zinc et en vitamine PP. Le bilan auto-immun (FR, ANCA et FAN) était négatif. La béta2microglobuline, la cyoglobulinémie, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le bilan thyroïdien, l'électrophorèse des protéines sériques et l'ammoniémie étaient normaux. Les sérologies des virus neurotropes étaient négatives. En revanche les anticorps anti-gangliosides GM1 étaient positifs.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EEG retrouvait de rares anomalies temporales droites aspécifiques. L'EMG objectivait une mononeuropathie sensitive multiple. Les PES et PEM étaient normaux.

2.2.2.4. *Etiologie probable et évolution neurologique*

Le diagnostic d'ataxie proprioceptive sévère était retenu. Aucun traitement n'était instauré. En Mars 2011, l'examen clinique montrait une marche ataxique mais nettement améliorée. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et symétriques. Il n'y avait pas de signe d'irritation pyramidale, ni de syndrome cérébelleux statique ou cinétique. L'examen des paires crâniennes était normal en dehors d'un réflexe nauséux aboli. Il n'y avait pas de déficit moteur. Le patient présentait une hypoesthésie protopathique de la face interne des membres supérieurs jusqu'aux trois derniers doigts. Il existait également un niveau sensitif T4. Une hypopallesthésie discrète était retrouvée aux membres supérieurs et une apallesthésie

aux membres inférieurs. Au total, le tableau clinique de ce patient s'est considérablement amélioré. Il vit actuellement à domicile. Il persiste un déficit proprioceptif. Le niveau sensitif reste inexpliqué (IRM de contrôle de Janvier 2011 normale).

2.2.3. Cas 3

Il s'agit d'un adolescent de 13 ans, sans antécédent ni traitement à domicile.

2.2.3.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le patient se présentait le 25/01/2013 aux urgences du CHRU de Lille pour un tableau de cellulite cervicale d'origine dentaire, évoluant depuis 72 heures, compliquée d'un trismus et d'une dysphagie. Le scanner cervico-thoracique injecté initial confirmait la cellulite cervico-faciale avec un abcès amygdalien droit, sans médiastinite associée et ayant comme porte d'entrée une molaire inférieure droite. Le patient était opéré en urgence. L'intubation était naso – trachéale, réalisée sous sédation par Diprivan[®] et Ultiva[®]. L'anesthésie s'est déroulée sans utilisation de protoxyde d'azote. Une antibiothérapie par Augmentin[®] était débutée. La chirurgie consistait en un drainage, un lavage et la mise en place de lames. L'avulsion de 2 molaires inférieures droites était également réalisée. Aucune complication per-opératoire n'était notée. En post opératoire, le patient était transféré en réanimation pour indication d'OHB. La ventilation mécanique, la sédation par midazolam (Hypnovel[®]) et Ultiva[®], l'antibiothérapie par Augmentin[®] étaient poursuivies. La prévention de l'ulcère de stress était réalisée par de l'ésoméprazole (Inexium[®]). L'évolution locale était favorable

durant l'hospitalisation et le patient est resté stable sur le plan hémodynamique. Sous sédation légère, l'examen neurologique était sans particularité.

2.2.3.2. *Histoire neurologique*

Le 28/01/2013, au cours de la 3^{ème} séance d'oxygénothérapie hyperbare, lors de la phase de palier (PaO₂ mesurée à 1800mmHg), le patient sous sédation par Hypnovel[®] et Ultiva[®] présentait une rupture de contact brutale, sans prodrome ni crise convulsive, mais associée à un strabisme divergent. Il bénéficiait donc de l'administration intraveineuse de 1mg de clonazépam (Rivotril[®]). De retour dans le service, l'examen neurologique après arrêt de la sédation mettait en évidence un coma, associé à un strabisme divergent, une disparition des réflexes photomoteurs (myosis bilatéral et aréactif), un enroulement des membres supérieurs à la stimulation nociceptive, sans signe d'irritation pyramidale.

2.2.3.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale retrouvait des hypersignaux b1000 au niveau du splénium du corps calleux et de discrets hypersignaux leptoméningés temporaux bilatéraux.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,22g/L) et la présence de 4 éléments/mm³ (hématies). La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'objectivait pas de bande surnuméraire. Il n'y avait aucun désordre métabolique. Le bilan carenciel retrouvait un déficit en Zinc et en vitamine C. Le dosage

d'acides aminés sanguins et urinaires ainsi que la recherche d'acides organiques urinaires étaient normaux. Il n'y a pas eu de bilan immunologique, ni d'analyse virologique.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EEG mettait en évidence un tracé de sédation associant un tracé ralenti (delta) non réactif, sans décharge critique, ni focalisation.

2.2.3.4. Etiologies probables et évolution neurologique

Au lendemain de la 3^{ème} séance d'OHB, le patient récupérait progressivement un état de conscience satisfaisant et un examen neurologique normal. La sédation était arrêtée le 01/02/2013. Le patient était extubé, sans complication, le 01/02/2013. Les deux diagnostics évoqués étaient une crise hyperoxique et une atteinte centrale d'origine inflammatoire. Le patient est sorti de réanimation le 05/02/2013 avec un examen neurologique normal.

2.2.4. Cas 4

Il s'agit d'une femme de 54 ans, ayant pour antécédents une hypertension artérielle, une dyslipidémie et une intoxication alcoolo-tabagique chronique (environ 20 bières par jour, nombre de paquets-année inconnu). Le traitement habituel de cette patiente comportait de l'indapamide (Fludex[®]), du bisoprolol (Detensiel[®]) et du bézafibrate (Befizal[®]).

2.2.4.1. Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante

Le 01/07/2011, la patiente se présentait aux urgences du CHRU de Lille pour un tableau de cellulite cervico-faciale gauche à point de départ dentaire, avec une dysphonie et à une dysphagie. Un scanner cervico-facial injecté était réalisé, confirmant la cellulite avec collections cloisonnées latéro-cervicales et rétro-laryngées, sans extension médiastinale. La porte d'entrée était un kyste en regard de la dent 48. La patiente était donc opérée en urgence. L'intubation était oro-trachéale, sous sédation par Diprivan[®] et Ultiva[®]. L'anesthésie s'est déroulée sans protoxyde d'azote. Elle recevait une antibiothérapie par Dalacine[®] et Flagyl[®]. La chirurgie consistait en un drainage, un lavage et la mise en place de lames. L'avulsion de la dent 48 était également réalisée, sans complication per-opératoire. En post-opératoire, la patiente était transférée en réanimation pour séances d'oxygénothérapie hyperbare. La ventilation mécanique, la sédation par Diprivan[®] / Ultiva[®], l'antibiothérapie par Dalacine[®] / Flagyl[®] étaient poursuivies. La patiente recevait un traitement préventif de l'ulcère de stress par Ulcar[®]. L'évolution chirurgicale était marquée par une reprise au bloc opératoire le 10/07/2011 pour une collection persistante au niveau de pôle supérieur de la glande sous maxillaire droite, sans retentissement septique systémique. L'évolution était secondairement favorable. Elle est restée stable sur le plan hémodynamique durant toute son hospitalisation. L'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 04/07/2011.

2.2.4.2. Histoire neurologique

Le 04/07/2011, lors d'une séance d'oxygénothérapie hyperbare (séance n°7 et PaO₂ à 871mmHg à la phase de palier) et sous sédation par Diprivan[®] / Ultiva[®], la patiente présentait des mouvements involontaires des membres inférieurs, rapidement suivis d'une perte de

connaissance, avec retour spontané à la conscience au bout de quelques secondes. Après sortie du caisson, la patiente présentait deux épisodes de perte de contact de quelques secondes chacun. Un scanner cérébral sans injection était réalisé en urgence, ne retrouvant pas de signe précoce d'ischémie ni d'hémorragie. La patiente était alors consciente mais somnolente. Par la suite, la sédation était arrêtée. Lors de sa 10^{ème} séance, la patiente présentait une crise convulsive, alors que des coupures d'air préventives étaient effectuées (PaO₂ à 900mmHg lors de l'épisode). Au décours, l'examen neurologique était strictement normal. Le 11/07/11, après sa 13^{ème} séance, apparaissait un strabisme convergent, avec à l'examen neurologique une paralysie du VI bilatérale plus marquée à droite, un déficit oculomoteur vertical vers le bas, un nystagmus vertical vers le haut. Les pupilles étaient intermédiaires, réactives et symétriques. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs aux quatre membres et les réflexes cutanéoplantaires en flexion. A noter un signe de Hoffman positif à gauche. La patiente présentait un déficit moteur au niveau des membres supérieurs, sans atteinte aux membres inférieurs. Elle présentait des paresthésies des membres inférieurs. La patiente était consciente, mais ralentie.

2.2.4.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale objectivait un hypersignal Flair périventriculaire au niveau du V3, des thalami, de la substance blanche périaqueducale, du plancher du V4, des olives bulbaires et de la substance noire, sans restriction de diffusion, ni remaniement hémorragique. Il existait une discrète prise de contraste en regard des lésions avec respect du système ventriculaire.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,50g/L) et la présence de 3 éléments/mm³ (hématies). La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'était pas réalisée. Les sérologies et PCR virales à HHV6, EBV, VZV, CMV dans le LCR étaient négatives. Le bilan virologique sanguin retrouvait une immunisation ancienne pour l'hépatite A, le HSV, le VZV, l'EBV et le Parvovirus B19, et des sérologies négatives pour les hépatites B et C, le VIH, le CMV, la syphilis, la maladie de Lyme. Les PCR dans le sang pour le CMV et le HHV6 étaient négatives. La recherche d'anticorps anti-NMO et anticorps antinucléaires était négative. La chromatographie des acides aminés sanguins et urinaires et le dosage des vitamines (notamment la vitamine B1) étaient normaux. Il n'y avait pas de désordre métabolique. En revanche, la recherche d'anticorps anti-GQ1b était positive.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EMG n'objectivait aucune composante neuromusculaire périphérique.

2.2.4.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

Dans l'hypothèse de lésions inflammatoires centrales, une corticothérapie par méthylprednisolone (Solumédrol®) était instaurée (cinq bolus de 1g du 13 au 17/07/2011). Devant la bonne évolution locale et la stabilité de l'état neurologique, la patiente était extubée sans complication le 16/07/2011.

La patiente était transférée dans le service de neurologie D du CHRU de Lille. L'évolution était marquée par une disparition des troubles oculomoteurs en dehors du

nystagmus dans le regard latéral, mais également par la persistance d'un syndrome cérébelleux et d'une apallesthésie des membres inférieurs. L'IRM de contrôle montrait une disparition des lésions initiales. Finalement, le diagnostic retenu était une encéphalopathie de Gayet-Wernicke. La patiente était ensuite transférée en convalescence.

2.2.5. Cas 5

Il s'agit d'un homme de 24 ans, sans antécédent particulier. Sa consommation de tabac était évaluée à 8 paquets-année.

2.2.5.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le 12/11/2010, le patient se présentait aux urgences du CHRU de Lille pour un tableau de cellulite cervico-faciale, compliquée d'un trismus. Il présentait une douleur dentaire depuis un mois qu'il traitait par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en automédication. Le scanner cervico-facial injecté confirmait la cellulite cervicale, sans extension médiastinale. La porte d'entrée était dentaire. Le patient était donc pris en charge au bloc opératoire, où il était intubé par voie naso-trachéale sous sédation par Diprivan[®] / Ultiva[®]. L'anesthésie s'est déroulée sans protoxyde d'azote. La prise en charge chirurgicale consistait en une incision cervicale, un drainage et un lavage avec mise en place de lames. Une avulsion de 12 dents était également réalisée. Aucune complication per opératoire n'était notée. En post-opératoire, le patient était maintenu intubé, ventilé et sédaté par Diprivan[®] / Ultiva[®] et transféré en réanimation pour des séances d'OHB. Un traitement antibiotique par Augmentin[®], ainsi qu'un traitement par Ulcar[®] en prévention de l'ulcère de stress étaient

débutés. Le patient n'a pas présenté d'instabilité hémodynamique durant l'hospitalisation. L'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 16/11/2010.

2.2.5.2. *Histoire neurologique*

Le 16/11/2010, lors de la 9^{ème} séance d'OHB, le patient présentait lors de la décompression, une perte de connaissance brutale, sans prodrome (PaO₂ alors à 110mmHg et PtCO₂ à 35mmHg) avec retour spontané à la conscience. L'examen neurologique en post-critique était normal. Le patient perdait de nouveau connaissance quelques heures plus tard. L'examen neurologique à distance et après arrêt complet de la sédation retrouvait un patient comateux, avec un score de Glasgow chiffré à 6, sans signe de focalisation. Le scanner cérébral sans injection réalisé en urgence était normal. Le réveil était progressif jusqu'à une possible extubation le 18/11/10. L'examen neurologique montrait alors un syndrome cérébelleux cinétique et statique, bilatéral et un nystagmus dans le regard vers le haut et horizontal. Il ne présentait pas de déficit sensitivomoteur, ni de signe d'irritation pyramidale. Le patient était conscient.

2.2.5.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale objectivait des lésions au niveau de la fosse postérieure avec hypersignal flair périaqueducal, de la partie postérieure de la protubérance, des noyaux dentelés et de la moelle allongée sans anomalie en diffusion et sans prise de contraste.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,25g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation ne retrouvait pas de bande surnuméraire. L'électrophorèse mettait en évidence des hyper alpha1 et alpha2 globulinémies, associées à une discrète hypoalbuminémie. Le bilan auto-immun n'avait pas mis en évidence ANA, d'ANCA, ni d'anticorps anti-ganglioside. La recherche de cryoglobulinémie était négative. Le dosage des vitamines ne montrait pas de carence, sauf une hypovitaminose PP. Le dosage du cuivre et du zinc étaient normaux, ainsi que l'homocystéinémie. Les sérologies des virus neurotropes étaient négatives. Le bilan sanguin ne mettait pas en évidence de troubles métaboliques.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EMG était strictement normal.

2.2.5.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

Le 19/11, devant la persistance du syndrome cérébelleux et du nystagmus horizontal, une corticothérapie par Solumédrol[®] était débutée, en bolus de 1g/j sur une durée de trois jours puis à 1mg/kg/jr. Une amélioration de la symptomatologie neurologique était alors rapidement constatée. Hospitalisé dans le service de neurologie de Béthune en sortie de réanimation, le patient récupérait progressivement, avec amélioration très nette du syndrome cérébelleux. Il garde actuellement une certaine spasticité au niveau des membres inférieurs.

2.2.6. Cas 6

Il s'agit d'une femme de 19 ans, présentant comme antécédents un diabète de type 1. Sa consommation de tabac était évaluée à 15 paquets-année. Son traitement habituel comportait de l'insuline asparte (Novorapid[®]) (11 UI le matin, 11 UI le midi, 11 UI le soir) et de l'insuline glagirne (Lantus[®]) (26 UI à 21 heures) en sous-cutané.

2.2.6.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le 05/06/2012, la patiente bénéficiait de soins dentaires pour une carie, associés à un traitement par amoxicilline (Clamoxy[®]) et AINS. L'évolution était défavorable avec apparition d'une tuméfaction cervicale inflammatoire. Elle décidait également d'arrêter son traitement par insuline. Devant l'évolution locale défavorable et une altération de l'état général, la patiente consultait le 07/06/2012 aux urgences de Valenciennes pour un tableau de cellulite cervico-faciale. Le bilan biologique retrouvait un syndrome inflammatoire important ainsi qu'une acidocétose diabétique. Un scanner cervico-facial était réalisé, retrouvant un aspect de cellulite avec une collection mandibulaire droite sans médiastinite associée. La porte d'entrée était dentaire. La patiente était donc opérée en urgence. Elle était intubée par voie oro-trachéale après induction anesthésique par Diprivan[®] et Sufenta[®]. L'anesthésie s'est déroulée sans utilisation de protoxyde d'azote. Une antibiothérapie par Augmentin[®] était débutée. La prise en charge chirurgicale consistait en un drainage cervical, un lavage, une mise en place de lames et une extraction de la dent 46 cariée. Concernant la décompensation diabétique, la patiente bénéficiait d'une insulinothérapie et d'une réhydratation associées à une équilibration électrolytique.

En post-opératoire, la patiente était transférée en réanimation au CHRU de Lille pour indication d'oxygénothérapie hyperbare. Dans le service, la ventilation mécanique, la sédation par Diprivan[®] / Ultiva[®], l'antibiothérapie par Augmentin[®] étaient poursuivies. L'ulcère de stress était prévenu par la prescription d'Ulcars[®]. Sur le plan chirurgical, l'évolution initiale était marquée par une aggravation locale avec majoration des signes de cellulite confirmée par la réalisation d'un scanner cervical le 08/06/2012. L'antibiothérapie était complétée par du Flagyl[®] à la demande des chirurgiens stomatologues, sans geste chirurgical associé. Secondairement, l'évolution locale était favorable avec arrêt des séances d'OHB le 12/06/2012. La patiente est restée stable sur le plan hémodynamique durant toute l'hospitalisation. L'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 12/06/2012.

2.2.6.2. *Histoire neurologique*

Avant sa dernière séance d'OHB le 12/06/2012, la patiente se plaignait d'hypoesthésie des membres inférieurs. En sortie de séance, la patiente présentait des hallucinations entrant dans le cadre d'un syndrome confusionnel. Le 13/06/2012, l'évolution neurologique était marquée par l'apparition d'une tétraparésie, d'une hypoesthésie et d'une baisse de la sensibilité épicroticienne aux membres inférieurs. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs au membre inférieur droit. Les réflexes cutanéoplantaires étaient en extension. Le signe de Hoffman était négatif. Une ophtalmoplégie internucléaire antérieure gauche était également retrouvée.

2.2.6.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

La première IRM cérébrale retrouvait des hypersignaux en T2 flair des régions corticales bilatérales, frontales antérieures, pariétales supérieures et occipitales, fortement évocatrices initialement de lésions d'angéite infectieuse. L'IRM médullaire cervicale retrouvait un aspect de myélite de C3 à C5.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,22g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'était pas réalisée. La PCR HSV était négative. Une recherche d'ARN 16S ne retrouvait pas d'amplification. Les sérologies HSV, HBV, HIV, HBC étaient négatives. Les sérologies CMV, EBV, VZV montraient une immunisation ancienne. Le bilan sanguin ne mettait pas en évidence de trouble métabolique. Aucun bilan vitaminique et immunologique n'était réalisé.

2.2.6.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

L'antibiothérapie initiale était modifiée le 14/06/2012 après les résultats de l'IRM. Du cefotaxime (Claforan[®]) à dose méningée était introduit, avec poursuite du Flagyl[®]. Le 17/06/2012, la patiente présentait des mouvements convulsifs ayant nécessité une majoration transitoire du Diprivan[®] associée à l'introduction de clobazam (Urbanyl[®]) et de lévétiracétam (Keppra[®]), avec retour spontané à un état de conscience. L'EEG du 18/06/2012 n'objectivait aucun tracé épileptiforme. La sédation était donc arrêtée. La patiente ne présentait pas de récurrence convulsive sous Keppra[®]. A l'arrêt de la sédation, une régression des troubles

moteurs, avec disparition des signes d'irritation pyramidale était observée. Cependant, il persistait une asymétrie faciale avec déviation buccale à gauche ainsi qu'une hypopallesthésie des membres inférieurs. Devant la bonne évolution neurologique et chirurgicale, la patiente était extubée, sans complication, le 20/06/2012. L'IRM cérébro-médullaire de contrôle du 22/06/2012 retrouvait une régression partielle des hypersignaux FLAIR corticaux bilatéraux (frontaux antérieurs, pariétaux supérieurs, occipitaux et bithalamiques), ainsi qu'une régression quasi-complète de l'hyper signal T2 de la moelle cervicale. Après concertation avec les neurologues, l'évolution était en faveur d'un processus inflammatoire permettant un arrêt le 22/06/2012 de l'antibiothérapie par Claforan[®] et du Flagyl[®], sans indication retenue pour une corticothérapie.

2.2.7. Cas 7

Il s'agit d'un homme de 24 ans, présentant pour seul antécédent une intoxication tabagique chiffrée à 8 paquets-année.

2.2.7.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le patient présentait un traumatisme au niveau de la dent 38, avec apparition dans les suites d'une tuméfaction jugale. Il s'automédiquait par AINS. L'évolution locale était défavorable, avec apparition d'un trismus. Il consultait donc aux urgences du CHRU de Lille le 10/09/2010 pour un tableau de cellulite cervico-faciale, à 21 jours du traumatisme initial. Le scanner cervico-facial injecté mettait alors en évidence une cellulite cervico-faciale, sans extension médiastinale. La porte d'entrée suspectée était la dent 38. Le patient était donc

opéré en urgence. La prise en charge anesthésique consistait en une intubation nasotrachéale sous sédation par Diprivan® / Ultiva®. Au cours de l'anesthésie, le patient recevait pendant 1 heure du protoxyde d'azote, avec une fraction inspirée à 50%. Une antibiothérapie par Augmentin® était débutée. Sur le plan chirurgical, le geste consistait en une incision cervicale, un drainage, un lavage et une mise en place de lames. Aucune complication per-opératoire n'était notée. Le patient était ensuite transféré en réanimation pour séances d'oxygénothérapie hyperbare.

En réanimation, le patient était intubé, ventilé, sédaté par Diprivan® et Ultiva®. L'antibiothérapie par Augmentin® était poursuivie. Un traitement par Ulcar® était instauré en prévention de l'ulcère de stress. Lors des séances d'oxygénothérapie hyperbare, il était nécessaire d'augmenter de façon importante de la sédation pour calmer l'agitation majeure du patient. L'évolution sur le plan local était initialement défavorable, nécessitant une reprise au bloc opératoire le 14/09/2010, avec incision lavage et mise en place de nouvelles lames, sans modification de l'antibiothérapie. L'évolution chirurgicale était par la suite favorable. Le patient ne présentait pas d'instabilité hémodynamique durant toute l'hospitalisation. L'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 17/09/2010.

2.2.7.2. *Histoire neurologique*

Le 17/09/2010, lors de sa 13^{ème} séance d'oxygénothérapie hyperbare à la phase de palier, le patient présentait des troubles de conscience évoluant rapidement vers un coma, sans mouvement convulsifs objectivés. En sortie de séance, après arrêt de la sédation, le patient était aréactif, avec un score de Glasgow chiffré à 3. Les pupilles étaient en myosis. Il n'y avait pas de signe de focalisation. Un scanner cérébral sans injection ne mettait pas en évidence de

signe d'ischémie précoce ni d'hémorragie. L'état de conscience s'améliorait progressivement avec un retour à un état de conscience le 19/09/2010. L'examen neurologique objectivait alors une tétraparésie sévère prédominant à droite, associée à une diplégie faciale et à une ophtalmoplégie. Les pupilles étaient en myosis et aréactives. Les réflexes ostéo-tendineux étaient absents aux membres supérieurs. Un syndrome pyramidal était noté aux membres inférieurs, avec des réflexes vifs et diffusés associés à une trépidation épileptoïde des chevilles. Il existait un niveau sensitif ombilical.

2.2.7.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale retrouvait un hypersignal flair thalamique, mésencéphalique, des pédoncules postérieurs, des noyaux dentelés bulbaires, une atteinte centromédullaire étendue à tout le cordon médullaire et une prise de contraste des parois du 3^{ème} ventricule en périaqueducale, de la partie latérale du mésencéphale, du bulbe et au niveau de la moelle cervicale.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (0,41g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation ne retrouvait pas de bande surnuméraire. Les sérologies des virus neurotropes étaient négatives, ainsi que celles de la syphilis et de la maladie de Lyme. Le bilan auto-immun (AAN, FR, ANCA, anticorps anti NMO, anticorps anti ganglioside) était négatif. La cryoglobulinémie était négative. Le bilan thyroïdien était sans particularité. Le bilan vitaminique retrouvait une

carence en vitamines A, C et B9, ainsi qu'une carence en Zinc et Sélénium. Il n'y avait pas de désordre métabolique.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EMG retrouvait une atteinte diaphragmatique bilatérale prédominante à gauche, sans atteinte neuromusculaire périphérique.

2.2.7.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

Le diagnostic évoqué était alors une encéphalite post-infectieuse, pour laquelle devant l'atteinte neurologique sévère, un traitement par corticothérapie à forte dose et par cinq échanges plasmatiques a été débuté le 22/09/2010. Le dernier échange a été réalisé le 29/09/2010. Une supplémentation vitaminique a également été réalisée. L'évolution neurologique sera marquée par la régression de la diplégie et de la tétraparésie. L'IRM de contrôle montrait une disparition d'une grande partie de l'hypersignal au niveau du bulbe de la protubérance du 3^{ème} ventricule. L'EMG retrouvait une régression de l'atteinte diaphragmatique. Une trachéotomie a été effectuée en vue d'un sevrage ventilatoire, ainsi qu'une gastrostomie devant des troubles de la déglutition importants.

Il persiste actuellement un nystagmus, une spasticité des membres inférieurs avec des réflexes cutanéoplantaires en extension, une atteinte cérébelleuse importante nécessitant une aide à domicile. Le patient n'est plus trachéotomisé, ni gastrostomisé. Il garde des troubles comportementaux à type d'agressivité. L'IRM de contrôle montre la persistance de 3 hypersignaux mésencéphaliques.

2.2.8. Cas 8

Il s'agissait d'un homme de 35 ans, présentant comme antécédents une torsion testiculaire, de l'angor stable, deux plaies du bras opérées, une hernie discale. Sa consommation de tabac était évaluée à 10 paquets-année.

2.2.8.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le patient consultait son chirurgien-dentiste en février 2010 pour douleur dentaire évoluant depuis 15 jours, et apparition récente d'un œdème péri-mandibulaire à droite. Le patient était alors traité par Augmentin[®] et AINS. Il consultait aux urgences du CHRU de Lille le 19/02/2010 devant la majoration de la tuméfaction et l'apparition d'un trismus. Le scanner cervico-facial injecté mettait en évidence une cellulite péri-mandibulaire droite, dont la porte d'entrée était dentaire, avec des granulomes apicaux au niveau des dents 47 et 48. Le patient était donc opéré en urgence. La prise en charge anesthésique consistait en une intubation oro-trachéale après induction par Diprivan[®] / Sufenta[®]. Du protoxyde d'azote, avec une fraction inspirée de 50%, était utilisé lors de l'entretien de l'anesthésie. L'antibiothérapie par Augmentin[®] était poursuivie. La prise en charge chirurgicale consistait en la réalisation d'une cervicotomie droite, un lavage et un drainage abondant avec mise en place de quatre lames et avulsions des dents 46, 47,48, 36, 37. Aucune complication per-pératoire n'était notée. Le patient était transféré en réanimation pour indication d'OHB. Il était alors maintenu intubé, ventilé et sédaté par Diprivan[®] / Ultiva[®]. L'antibiothérapie par Augmentin[®] était poursuivie et une prévention de l'ulcère de stress par Ulcar[®] était débutée. L'hémodynamique est restée stable durant toute son hospitalisation. L'évolution locale initiale était favorable. Il a

bénéficié d'une dizaine de séances d'OHB. A noter que l'examen neurologique sous sédation légère était sans particularité jusqu'au 23/02/2010.

2.2.8.2. *Histoire neurologique*

A partir du 23/02/2010, le patient présentait un syndrome confusionnel, avec agitation, nécessitant l'adaptation des posologies de sédation. L'examen neurologique était alors sans particularité. Le 25/02/2010, avant la 11^{ème} séance d'oxygénothérapie hyperbare, il se plaignait de troubles sensitifs aux niveaux des extrémités. Pendant cette séance, lors de la phase de palier, le patient perdait connaissance. Aucune crise convulsive n'était objectivée. La sédation en sortie de caisson était arrêtée. L'examen neurologique à distance de l'arrêt de la sédation, objectivait alors un patient comateux avec tétraparésie, diplégie faciale et des signes d'irritation pyramidale (réflexes ostéo-tendineux vifs et présence de réflexes cutanéoplantaires en extension), ainsi que des troubles de l'oculomotricité avec strabisme divergent.

2.2.8.3. *Bilan paraclinique*

a) *Imagerie*

L'IRM cérébrale montrait un hypersignal FLAIR des parois latérales du V3, du mésencéphale, de la substance blanche péri-aqueducale, des noyaux dentelés et du bulbe sans anomalie de signal sur les séquences de diffusion ou T2. L'hypersignal se prolongeait dans le cordon médullaire jusqu'à hauteur de C2. Il n'existait pas d'anomalie de signal des corps mamillaires. A noter la présence d'un hypersignal FLAIR sous cortical frontal droit, non spécifique. Il n'y avait pas de prise de contraste pathologique parenchymateuse ou méningée.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie normale, une protéinorachie normale (1,14g/L) et une absence d'élément. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'objectivait pas de bande surnuméraire. Les sérologies virales et l'ensemble des PCR des virus neurotropes étaient négatifs, en dehors d'une sérologie HSV positive en IgM et en IgG et une immunisation ancienne pour le HHV6, le VZV et l'EBV. Le bilan auto-immun retrouvait une homocystéinémie positive, des anticorps anti-gangliosides anti MNO et anti-GQ1b négatifs. Le bilan vitaminique était normal. Le bilan sanguin ne mettait pas en évidence de trouble métabolique.

c) Exploration neurophysiologique

L'EEG révélait un tracé de souffrance cérébrale diffuse peu réactive, sans signe de comitialité.

2.2.8.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

A l'époque, devant la symptomatologie clinique et les anomalies à l'IRM, le diagnostic d'encéphalomyélite post-infectieuse était évoqué. Un traitement par Solumédrol[®] (1mg/kg/jr) était instauré. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée le 04/03/2010 montrait une stabilité des lésions encéphaliques et médullaires, tandis que l'EEG du 05/03/2010 montrait toujours un tracé de souffrance cérébrale, sans foyer épileptogène. Devant ces résultats, une séance de plasmaphérèse associée à une administration alternée de Solumédrol[®] en bolus de 1g et d'immunoglobulines (Tégéline[®]) a débuté le 05/03/2010. Il s'en est suivi une régression initiale de la diplégie faciale, du syndrome pyramidal, ainsi que des troubles oculomoteurs. Après cette amélioration initiale, on notait une stagnation dans la récupération. Une IRM

cérébrale de contrôle montrait une régression des lésions précédemment décrites en hypersignal FLAIR, avec persistance de quelques lésions bulbaires en hypersignal T2, hyposignal FLAIR, hyposignal T1, d'allure liquidienne, séquellaires. Une deuxième cure a été débutée du 02/04/10 au 11/04/2010 permettant une récupération motrice partielle et une amélioration progressive de l'état de conscience.

Sur le plan respiratoire, l'évolution était marquée par plusieurs complications infectieuses à type de pneumonies nosocomiales dont la dernière se compliquait d'une formation abcédée intrapulmonaire gauche responsable d'une atélectasie du lobe moyen par compression extrinsèque et d'une hypoxémie sévère. Une indication opératoire était retenue avec réalisation le 03/05/2010 d'une lobectomie supérieure droite. Après l'intervention chirurgicale, l'état du patient ne s'était pas amélioré. Il présentait le 08/05/2010 un arrêt cardiaque, d'origine hypoxique sur un bouchon au niveau de sa canule de trachéotomie, compliqué d'un pneumothorax complet gauche. Le patient est décédé le 08/05/2010. Il n'y a pas eu d'autopsie.

2.2.9. Cas 9

Il s'agissait d'un patient âgé de 73 ans ayant comme antécédents une hypertension artérielle, une maladie goutteuse et un tabagisme ancien sevré.

2.2.9.1. *Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante*

Le patient présentait une arthralgie de l'épaule gauche dans un contexte de rupture complète du sus-épineux, diagnostic confirmé par la réalisation d'un arthroscanner le

04/10/2012. Le patient était traité par AINS. Le 07/10/2012, il se présentait aux urgences du CHRU de Lille devant l'apparition d'un placard inflammatoire douloureux pré-sternal et sus-claviculaire gauche, compliqué de dysphagie. Le scanner cervico-thoracique injecté mettait en évidence une collection liquidienne des parties molles paratrachéales gauches, rétro-sternales et sus-claviculaires gauches mesurant 28mm x 60mm x 87mm avec présence de bulles d'air. La porte d'entrée retrouvée était une infiltration aérique autour de l'extrémité sternale de la clavicule gauche. Le patient était donc opéré en urgence. La prise en charge anesthésique consistait en une intubation oro-trachéale, après induction par Diprivan[®] et Ultiva[®]. L'anesthésie s'est effectuée sans protoxyde d'azote. De la noradrénaline était introduite en per-opératoire du fait d'une instabilité hémodynamique. Une antibiothérapie par Tazocilline[®] et amikacine (Amiklin[®]) était également débutée. La prise en charge opératoire consistait en l'évacuation d'une collection purulente rétro-musculaire cervicale gauche et médiastinale supérieure, associée à la mise en place d'un drain dans le médiastin supérieur.

Le patient était transféré en post-opératoire pour prise en charge réanimatoire et indication d'OHB. En réanimation, le patient était intubé, ventilé et sédaté par Diprivan[®] et Ultiva[®]. Il était hémodynamiquement stable sous noradrénaline à 0,5mg/h, sevré rapidement en post-opératoire. De la ciprofloxacine (Ciflox[®]) et de la daptomycine (Cubicin[®]) étaient ajoutées à l'antibiothérapie initiale. De l'Ulcar[®] était prescrit en prévention de l'ulcère de stress. L'évolution locale était marquée par la nécessité d'une reprise chirurgicale le 13/10/2012 devant la persistance d'une collection. Secondairement l'évolution locale était satisfaisante. Les prélèvements opératoires initiaux mettaient en évidence un SARM. L'antibiothérapie était donc adaptée, avec décrémentation en Cubicin[®]. Plusieurs échographies trans-oesophagiennes permettaient d'éliminer une endocardite infectieuse. Le

24/10/2012, les séances d'OHB étaient interrompues. L'examen neurologique sous sédation légère était normal jusqu'au 27/10/2012.

2.2.9.2. *Histoire neurologique*

Le 27/10/2012, apparaissaient des troubles de la conscience hors sédation, qui évoluaient rapidement en crises convulsives répétées, entrant dans le cadre d'un état de mal épileptique confirmé à l'EEG. Un traitement par Urbanyl[®] et Keppra[®], associé à une majoration de la posologie du Diprivan[®], était débuté. Ceci permettait d'abolir les récurrences de crises épileptiques. Une antibiothérapie à posologie neuro-méningée était donc débutée associant vancomycine (Vancomycine[®]), fosfomycine (Fosfomycine[®]) et Claforan[®]. Parallèlement une corticothérapie par Solumédrol[®] (1g/j) était commencée et poursuivie pendant 3 jours.

2.2.9.3. *Bilan paraclinique*

a) Imagerie

L'IRM cérébrale retrouvait des hypersignaux FLAIR au niveau de l'insula gauche, de la partie médiale des thalami, des pédoncules cérébraux, du tegmentum, du tectum mésencéphalique et des hippocampes. Une nécrose hémorragique des circonvolutions basifrontales et une myélite partielle avec extension longitudinale de C2 à C6 étaient également retrouvées.

b) Biologie

La ponction lombaire retrouvait une glycorachie et une protéinorachie normales (0,42g/L). La cytologie n'était pas réalisée, du fait d'une quantité de prélèvement insuffisant. La culture était stérile. L'isoélectrofocalisation n'objectivait pas de bande surnuméraire. Les sérologies des virus neurotropes étaient négatives, sauf une immunisation ancienne pour le HHV6. Le bilan vitaminique retrouvait une carence en vitamines B6 et PP. Le bilan auto-immun (ANCA, des ASCA, ANA, complément, anticorps anti-ganglioside, anticorps anti-NMDA, anticorps anti CCP et facteur rhumatoïde) était négatif. Aucun désordre métabolique n'était retrouvé, hormis une hyponatrémie à 130mmEq/L, rapidement corrigée. L'électrophorèse des protéines sériques retrouvait une dysglobulinémie monoclonale à IgM kappa, sans protéinurie de Bence-Jones. Une biopsie de lésions cutanées retrouvait des lésions purpuriques d'origine inflammatoire non spécifiques.

c) Exploration neurophysiologique

L'EMG retrouvait une neuromyopathie de réanimation.

2.2.9.4. *Etiologies probables et évolution neurologique*

L'évolution était lente vers un état vigile avec une réponse aux ordres simples et une alternance veille / sommeil. L'examen neurologique objectivait alors une tétraplégie avec une abolition des réflexes ostéo-tendineux, sans signe de focalisation. L'IRM de contrôle montrait une régression partielle des lésions fronto-orbitaires, temporales internes bilatérales et une stabilité des lésions médullaires cervicales. Un PETscan était réalisé le 08/12/2012, retrouvant un hypométabolisme basal sévère diffus du cortex cérébral (région du précunéus non épargnée et relative épargne des régions précentrales bilatérales) et une lésion

hypermétabolique du cortex occipital gauche. L'IRM du 12/12/2012 objectivait l'apparition d'une lésion cortico – sous-corticale temporo-occipitale gauche en hypersignal flair et diffusion dans le territoire de l'artère cérébrale postérieure gauche (correspondant à la zone d'hypermétabolisme en PETscan) qui confirmait l'apparition d'une nouvelle lésion d'encéphalite. On observait également l'apparition d'un effacement des sillons corticaux en faveur d'un œdème cérébral diffus et une stabilité des lésions précédentes (fronto-orbitaires et temporales). Le 23/12/2012, le patient décédait dans un contexte de bactériémie à Bacille gram négatif, après décision collégiale de limitations des thérapeutiques.

2.2.10. Cas 10

Il s'agissait d'une femme de 51 ans, suivie pour un adénocarcinome rectal pT1N0M1 ayant bénéficié de radio-chimiothérapie néo-adjuvante et d'une résection chirurgicale le 11/12/2012 (résection rectale, anastomose et iléostomie de protection) suivie d'une radiothérapie adjuvante. Il existait également des métastases hépatiques pour lesquelles un traitement chirurgical curatif était envisagé. Son traitement à domicile comprenait de la gabapentine (Neurontin®) et du pantoprazole (Eupantol®).

2.2.10.1. Histoire de la dermohypodermite aiguë nécrosante

Depuis début janvier, la patiente présentait des difficultés à la marche, liées à des douleurs de la jambe gauche et une altération de l'état général. Finalement elle consultait le 02/02/2013 aux urgences chirurgicales du CHRU de Lille. Elle était rapidement prise en charge pour un tableau associant rectorragie et cellulite du membre inférieur gauche. Un

scanner injecté était réalisé, retrouvant un lâchage anastomotique avec un hématome hétérogène ischio-rectal gauche de 8cm x 5cm, étendu vers le muscle obturateur et dans les masses musculaires du membre inférieur gauche (jusqu'au tiers supérieur de la jambe) et responsable du tableau de cellulite. La patiente était donc opérée en urgence. La prise en charge anesthésique consistait en une intubation oro-trachéale après induction par Diprivan® / Sufenta®. L'anesthésie s'est déroulée sans protoxyde d'azote. Une bi-antibiothérapie par Tazocilline® et Gentalline® était débutée. En per-opératoire, la patiente présentait une instabilité hémodynamique, réfractaire à l'expansion volémique et nécessitant l'introduction de noradrénaline. La prise en charge chirurgicale consistait en une réfection d'anastomose, un drainage de la collection, des incisions fessière et de la face latéro-postérieure du membre inférieur, et mise en place de lames. La patiente était transférée en réanimation en post-opératoire. En réanimation, la patiente était intubée, ventilée et sédaturée de manière profonde par du Diprivan® et de l'Ultiva®. Elle recevait de l'Ulcar® en prévention de l'hémorragie par ulcère de stress. Elle était instable sous noradrénaline et dobutamine, instaurées devant une défaillance cardiaque sévère. L'examen neurologique sous sédation était sans particularité. L'évolution sur le plan chirurgical était marquée par de nombreuses reprises chirurgicales devant un processus septique non contrôlé sur le plan local et une fuite intrapéritonéale d'urine. Sur le plan infectieux, la patiente présentait plusieurs pneumonies acquises sous ventilation mécanique et des épisodes de bactériémies.

2.2.10.2. Histoire neurologique

A l'arrêt des sédations le 07/03/2013, la patiente ne présentait pas de signe de réveil, avec à l'examen neurologique un coma cortico – sous-cortical et des mouvements de retrait aux stimulations nociceptives. L'examen neurologique retrouvait également des réflexes

ostéo-tendineux normaux, une absence de syndrome pyramidal. Les pupilles étaient intermédiaires, réactives et symétriques.

2.2.10.3. Bilan paraclinique

a) Imagerie

L'IRM retrouvait des hypersignaux FLAIR des noyaux gris centraux faisant évoquer une atteinte toxique ou post-infectieuse. Les hypersignaux FLAIR ne se rehaussant pas après injection touchaient les putamens, la partie interne des thalami, le mésencéphale, la partie postérieure de la protubérance et les noyaux dentelés. Il s'ajoutait à ces hypersignaux de multiples lésions focales ischémiques aiguës des centres semi-ovales et en occipital gauche. Il n'y avait pas de prise de contraste pathologique aux étages sus et sous tentoriels.

b) Biologie

La ponction lombaire était stérile avec une glycorachie normale, une protéinorachie à 0,49g/L et mise en évidence d'un profil oligoclonal avec présence de cinq bandes surnuméraires. Les sérologies des virus neurotropes étaient toutes négatives. Le dosage sanguin des acides aminés retrouvait une hypoaminoacidémie non spécifique dans le contexte. Le dosage vitaminique retrouvait une carence en vitamine PP. L'électrophorèse des protéines sériques montrait une hypoprotidémie, une hyposérumalbuminémie et une hyper alpha1 et alpha2 globulinémie. Il n'y pas eu de bilan immunologique réalisé.

c) Explorations neurophysiologiques

L'EEG retrouvait une souffrance cérébrale diffuse majeure aréactive. L'EMG mettait en évidence une atteinte neurogène périphérique de type neuromyopathie de réanimation, avec une composante motrice prédominante.

2.2.10.4. Etiologies probables et évolution neurologique

L'examen neurologique restait stable, sans réponse aux ordres simples, sans contact franc. La patiente présentait un état d'éveil sans poursuite oculaire, sans mimique ni mouvement de retrait lors des stimulations douloureuses. L'EEG du 21/03/2013 montrait une légère amélioration. Au décours la patiente présentait plusieurs complications (choc hémorragique sur atteinte de l'artère iliaque interne gauche embolisée, une bactériémie...), Au niveau pelvien, la chirurgie pour maîtriser le foyer érosif (attribué soit à une évolution néoplasique, soit à une lésion post-radique) n'était pas envisageable. En l'absence d'évolution neurologique et en absence de projet chirurgical, une décision collégiale de limitations des thérapeutiques était prise. La patiente est décédée le 22/04/2013.

3. SYNTHÈSE DES CAS ET TABLEAUX RECAPITULATIFS

3.1. Synthèse des cas

Dix patients ont donc été décrits. Il y avait 7 hommes et 3 femmes. Ils étaient essentiellement jeunes : 7 patients avaient moins de 35 ans et 3 étaient plus âgés (51, 54 et 73 ans). L'âge moyen était de 33,3 +/- 12,1 ans. Tous les patients étaient d'origine caucasienne. La majorité d'entre eux n'avait pas ou peu d'antécédents. Ils étaient tous pris en charge pour des dermohypodermes nécrosantes : neuf cellulites cervicales et une dermohypoderme nécrosante d'un membre inférieur. Le score IGS2 (score de gravité utilisé en réanimation et corrélé à la mortalité) moyen était de 35,8 +/- 11,2, correspondant à une gravité modérée. Huit

patients n'ont pas présenté d'instabilité hémodynamique au cours de leur hospitalisation. Un patient présentait une légère instabilité per-opératoire, avec sevrage rapide de la noradrénaline et un patient une instabilité majeure, associée à une défaillance cardiaque sévère liée au sepsis.

Concernant les cellulites cervicales, le score LRINEC moyen était de 5,67 +/- 1,85. Il s'agit d'un score diagnostique utilisé dans les dermohypodermes nécrosantes cervicales, et corrélé à la gravité de l'infection. Il prend en compte la C-reactive protein, les taux de leucocytes et d'hémoglobine, la natrémie, la créatininémie et la glycémie. Il s'étend de 0 à 13. Plus le score est élevé, plus le diagnostic est probable et plus l'atteinte est sévère. Un score inférieur à 6, correspond à une atteinte d'une gravité moyenne. La porte d'entrée était majoritairement dentaire (sept sur neuf cellulites). Les autres portes d'entrées étaient amygdalienne pour un patient et au niveau d'une articulation chondro-sternale pour un patient. Aucun prélèvement bactérien n'était réalisé en per-opératoire, sauf pour le patient n°9 avec mise en évidence d'un SARM.

En per-opératoire, les patients n'ont pas présenté de complication. Lors de l'anesthésie seulement 3 patients ont été exposés au protoxyde d'azote.

En réanimation, les patients étaient tous intubés, ventilés, sous sédation légère par Diprivan[®] / Ultiva[®] pour neuf patients, et sous Hypnovel[®] / Ultiva[®] pour un patient. L'antibiothérapie prescrite dans le cadre de la prise en charge des cellulites était : pour sept patients de l'Augmentin[®], pour un patient une association Dalacine[®] / Flagyl[®], pour un patient du Cubicin[®] et pour un patient de la Tazocilline[®] / Gentalline[®]. L'antibiothérapie était complétée par du Flagyl[®] pour un patient sous Augmentin[®]. Seuls trois patients ont donc reçu

du Flagyl®. Dans le cadre de la prévention de l'ulcère de stress en réanimation, l'Ulcar® était utilisé pour neuf patients. Un patient a reçu de l'Inexium®.

L'évolution locale postopératoire était favorable pour les neuf patients atteints de cellulites cervicales, malgré la nécessité d'une reprise pour 3 patients. Concernant la patiente n°10 atteinte de cellulite du membre inférieur, l'évolution était défavorable devant l'impossibilité de traiter la porte d'entrée digestive.

Les signes neurologiques sont apparus dans des délais variables par rapport au début de l'infection : de six jours à plus d'un mois. Pour la plupart des patients, l'évolution était aiguë, avec une symptomatologie d'installation rapide : d'emblée maximale pour cinq patients, installation des troubles sur 1 jour pour un patient, sur 2 jours pour deux patients et 7 jours pour un patient (non connu pour un patient). Les signes neurologiques étaient très variables, associant à des degrés divers : des troubles de la conscience, des crises convulsives, une ophtalmoplégie, des troubles sensitivomoteurs, une abolition des ROT, un syndrome cérébelleux, une ataxie ...

Parmi les examens paracliniques, l'IRM objectivait différentes anomalies de signal au niveau de l'encéphale, du tronc et de la moelle cervicale, intéressant indifféremment les substances blanche et grise. Les atteintes étaient variables selon les patients. La ponction lombaire n'objectivait pas de processus inflammatoire, avec seulement un patient présentant une dissociation albumino-cytologique et un patient avec cinq bandes surnuméraires à l'isoélectrofocalisation. Il n'y avait pas d'autre anomalie au niveau du liquide cérébro-spinal. Six patients sur neuf avaient des carences variées en vitamines et oligo-éléments. Aucun patient n'avait de désordre métabolique. Le bilan immunologique a retrouvé pour un patient

des anticorps anti-GQ1b, pour deux patients des anticorps anti-GM1 et pour un patient une cryoglobulinémie mixte.

L'EEG, réalisé chez neuf patients, retrouvait un tracé de sédation pour deux patients, un tracé de souffrance cérébrale pour trois patients (dont deux atteintes sévères) et un tracé d'état de mal épileptique pour un patient. Trois patients n'avaient pas d'anomalie à l'EEG. Un EMG a été réalisé chez sept patients. Il est revenu normal pour quatre patients. Deux patients avaient une neuromyopathie de réanimation et un patient avait et une atteinte isolée au niveau des nerfs saphènes externes. Seulement un patient a eu des PES et PEM, qui étaient normaux.

Trois patients sont décédés. Parmi les patients non décédés, cinq patients ont gardé des séquelles neurologiques variables (spasticité des membres inférieurs, ataxie, ophtalmoplégie, syndrome cérébelleux ...), un patient n'a pas eu de séquelle neurologique. L'évolution neurologique est inconnue pour un patient.

3.2. Tableaux récapitulatifs

Voici l'ensemble des données, compilées sous la forme de tableaux :

3.2.1. Caractéristiques des patients

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Age (années)	26	34	13	54	24	19	24	35	73	51
Origine ethnique	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne	caucasienne
Sexe	masculin	masculin	masculin	féminin	masculin	féminin	masculin	masculin	masculin	féminin
Antécédents	asthme	aucun	aucun	HTA, dyslipidémie, allergie à la pénicilline	aucun	diabète type 1	aucun	angor, hernie discale	HTA, goutte	adéno- -carcinome rectal
Tabac (paquets-année)	consommation non estimée	10	0	consommation non estimée	8	15	8	10	ancien fumeur (pas d'estimation)	0
Autres toxiques	cannabis journalier			Alcool						
IGSII	38	17	23	44	32	41	43	15	49	56
Instabilité hémodynamique	non	non	non	non	non	non	non	non	oui, en per - opératoire	oui
Décès	non	non	non	non	non	non	non	oui	oui	oui

3.2.2. Caractéristiques des infections

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Tpogrphies cellulites	cervicale d'origine dentaire	cervicale d'origine dentaire	cervicale d'origine amygdalienne	cervicale d'origine dentaire	cervicale sur arthrite sterno-claviculaire	membre inférieur gauche				
Délai avant chirurgie (jours)	2	2	3	nc	4	2	21	15	3	nc
Score LRINEC	6	5	5	4	5	6	7	1	12	x
Médiastinite	non	non	non	non	non	non	non	non	oui	non
Germe	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	SARM	<i>E.Coli</i>
Reprise chirurgicale	non	non	non	J9	non	non	J4	non	J6	non

3.2.3. Traitements avant apparition des signes neurologiques

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Protoxyde d'azote	non	FiN ₂ O 40% 1 heure	non	non	non	non	FiN ₂ O 50% 2 heures	FiN ₂ O 50% 1 heure	non	non
Sédation	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Hypnovel / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva	Diprivan / Ultiva
Arrêt de la sédation / signes neurologiques	2 jours avant	2 jours après	juste après	juste après	juste après	poursuivie puis arrêt 6 jours après	juste après	2 jours après	pas d'arrêt car crises convulsives	arrêt puis pas de réveil
Antibiothérapies	Augmentin Clindamycine Gentamicine Flagyl	Augmentin	Augmentin	Dalacine Flagyl	Augmentin Gentamicine	Augmentin Flagyl	Augmentin	Augmentin	Cubicin Amiklin	Tazocillin / Gentamicine
Oxygénothérapie hyperbare (séances)	12	10	3	13	9	12	13	10	26	nc
Autres traitements	Solupred Atarax Lovenox	Birodogyl Acupan Lovenox Catapressan	Paracétamol Inexium Lovenox	Fludex Detentiel Befizal Acupan Lovenox	Lovenox	AINS Lovenox	AINS Lovenox	AINS Lovenox Fluimucil	Acebutolol Bipreterax Lercan Allopurinol Tazocilline	Folfox/Avastin /Xelox Neurontin Pantoprazole Lovenox

3.2.4. Signes neurologiques

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Délai entre signes de cellulite et troubles neurologiques (jours)	9	12	6	à J3 de l'opération	≈ 1 mois à J4 du bloc	7	28	≈ 20 jours à J4 du bloc	23	≈ 2 mois à J32 du bloc
Délai entre signes de cellulite et acmé des troubles neurologiques (jours)	11	12	6	à J10 de l'opération	≈ 1 mois à J4 du bloc	8	28	≈ 20 jours à J6 du bloc	23	≈ 2 mois à J32 du bloc
Conscience	conscient	somnolent	coma	2 brèves pertes connaissance	coma	consciente	coma 2 jours	coma	coma à partir du 27/10	coma
Crise convulsive	non	non	non	oui	oui	oui	non	non	état de mal	non
Ophthalmoplégie	externe	interne	externe	interne	non	internucléaire ant gauche	oui (non précisée)	externe	non	non
Ptôsis	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc	nc
Nystagmus	nc	bilatéral horizontal	nc	vertical haut	haut et latéral	latéraux	latéraux	nc	nc	nc
Pupilles	anisocorie droite	I/R/S	myosis serré aréactif	I/R/S	nc	I/R/S	myosis aréactif	nc	I/R/S	nc
Paralysie faciale	non	gauche	non	non	non	non	bilatérale	bilatérale	non	non
Moteur	tétraparésie	tétraparésie prédominante à gauche	pas de déficit	déficit membres sups	pas de déficit	tétraparésie prédominante à droite	tétraparésie prédominante à droite	tétraparésie	tétraplégique	nc
Sensitif	tétra- -paresthésie	syndrome médullaire niveau T4	nc	hypoesthésie de l'hémicorps gauche, hypopallesthésie membres sup et apallesthésie membres inf	non	hypoesthésie et hypopallesthésie des membres inf prédominant à gauche	niveau sensitif ombilical	nc	nc	nc
ROT	absents sauf tricipitaux et achilléens	vifs aux 4 membres	abolition des réflexes	vifs aux 4 membres	normaux	vifs membre inf droit	vifs membres infs, diminués membres sups	vifs aux 4 membres	diffusés	vifs membres sups, non évaluables membres infs
Réflexes cutanéoplantaires	flexion	flexion	flexion	flexion	flexion	extension bilatérale	extension bilatérale	extension bilatérale	flexion	flexion
Hoffman	non	non	non	gauche	non	non	non	non	non	non
Syndrome cérébelleux	statique et cinétique bilatéral	non	nc	statique et cinétique bilatéral	statique et cinétique bilatéral	nc	statique et cinétique bilatéral	nc	nc	nc
Ataxie	oui	oui	nc	oui	oui	oui	oui	nc	nc	nc

3.2.5. Examens paracliniques

3.2.5.1. IRM : hypersignal T2 flair de(s):

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
Encéphale	- régions thalamiques internes - bandelettes optiques	réseau veineux sous cortical temporal droit	<i>hypersignal b1000 du splénium et du corps calleux</i> hypersignaux leptoméningé temporaux bilatéraux	- hypersignal péri-ventriculaire (V3) et des thalami <i>avec prise de contraste</i> - espaces sous arachnoïdiens en regard du vertex	pas d'atteinte	régions corticales : frontales antérieures, pariétales supérieures et occipitales	thalami <i>prise de contraste des parois de V3</i>	- sous cortical frontal droit - parois latérales du V3	- insula G - partie médiale des thalami - pédoncules cérébraux - tegmentum - hippocampes <i>Nécroses basifrontales</i>	noyaux gris centraux <i>Lésions focales ischémiques aiguës des centres semi ovales et occipitales gauches</i>
Tronc et cervelet	- substance noire - substance grise péri-aqueducale - noyaux dentelés - protubérance postérieure - plancher du V4 - olives bulbaires	pas d'atteinte	pas d'atteinte	- substance blanche péri-aqueducale - plancher du V4 - olives bulbaires - substance noire <i>sans restriction de diffusion</i>	- péri-aqueducal - protubérance - noyaux dentelés - moelle allongée	pas d'atteinte	- pédoncules postérieurs - noyaux dentelés bulbaires - partie latérale du mésencéphale - bulbe <i>Prise de contraste :</i> - <i>péri-aqueducale</i> - <i>partie latérale du mésencéphale</i> - <i>bulbe</i>	- més-encéphale (sauf noyaux rouges) - substance blanche péri-aqueducale - noyaux dentelés - bulbe	tegmentum et tectum du mésencéphale	pas d'atteinte
Moelle cervicale	cordon médullaire (élargi) jusqu'en C6-C7 <i>avec prise de contraste</i>	pas d'atteinte	pas d'atteinte	pas d'atteinte	pas d'atteinte	<i>aspect de myélite infectieuse de C3 à C5</i>	atteinte centromédullaire et du cordon médullaire <i>avec prise de contraste</i>	cordon médullaire jusqu'à C2	<i>myélite partielle avec extension longitudinale C2-C6</i>	pas d'atteinte

3.2.5.2. Explorations biologiques

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
PL :										
- glycorachie (g/L)	0,7	0,63	0,83	0,74	0,66	0,70	0,88	1,4	0,89	0,79
- protéinorachie (g/L)	0,77	0,25	0,22	0,50	0,25	0,22	0,4	1,14	0,42	0,49
- cytorachie (éléments/m ³)	0	0	4 (hématies)	3	0	0	0	0	quantité insuffisante (hématies)	nc
- isoélectrofocalisation (bandes)	0	0	0	nc	0	nc	0	0	0	5
- anatomo-pathologie	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
- infectiologie	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif	négatif
Anticorps	aucun	anti-GM1	non dosés	anti-GQ1B	aucun	non dosés	aucun	anti-GM1	aucun	non dosés
Bilan immunologique	cryo-globulinémie mixte monoclonale (type II)	négatif	non dosée	négatif	négatif	non dosé	négatif	homo-cystéinémie Complexes immuns circulants	négatif	non dosé
Carence en vitamines et/ou oligo-éléments	pas de carence	vitamine PP Zinc	vitamine C Zinc	pas de carence	vitamines B9 et PP	non dosé	vitamines A, C et B9 zinc et sélénium	pas de carence	vitamines B6 et PP	vitamines B6 et PP
Sérologies	ASLO - antistreptodor nases +	négatives ou immunisations anciennes	non dosées	négatives ou immunisations anciennes	négatives ou immunisations anciennes	non dosées	négatives ou immunisations anciennes	négatives ou immunisations anciennes	négatives ou immunisations anciennes	négatives ou immunisations anciennes
Désordre métabolique	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun	aucun

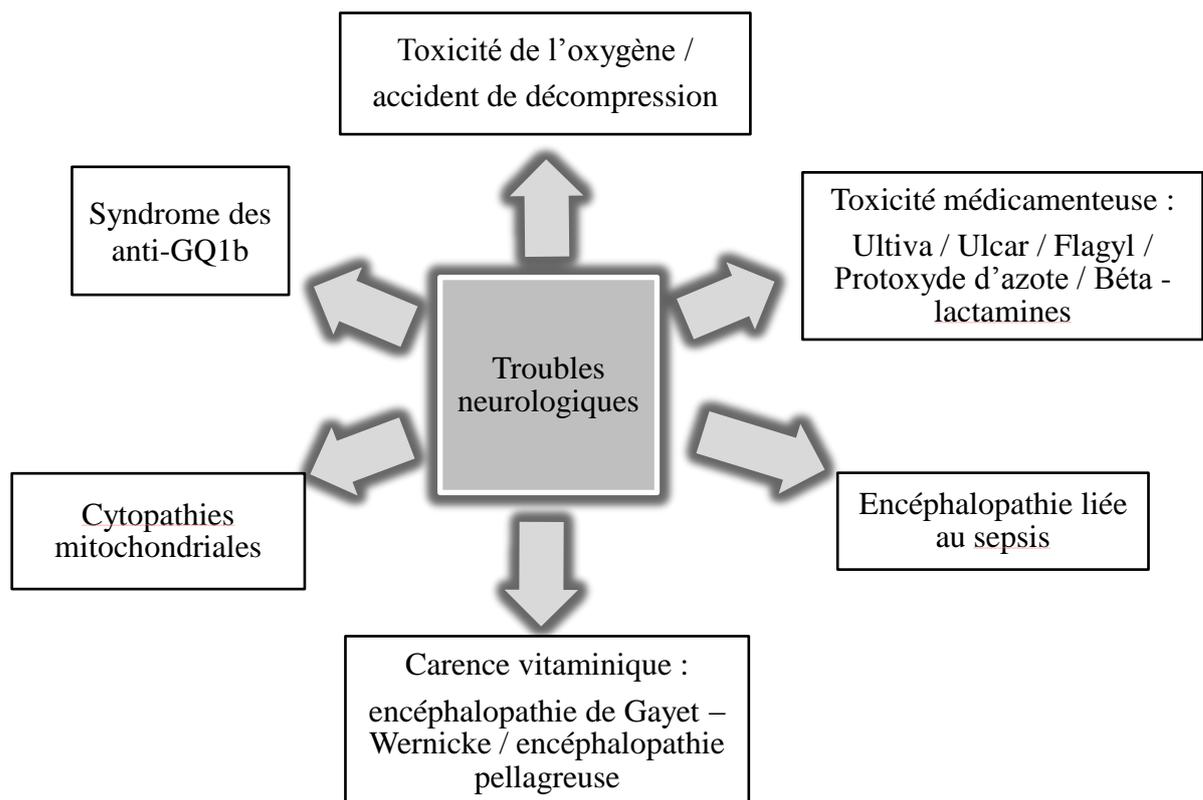
3.2.5.3. Explorations neurophysiologiques

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7	Cas 8	Cas 9	Cas 10
EEG	somnolent, tracé de sédation	normal	tracé de sédation, ondes thêta	normal	x	tracé ralenti, pas épilepsie	normal	tracé de souffrance cérébral diffuse peu réactive	décharges épileptogènes	souffrance cérébrale diffuse majeure aréactive : ondes lentes thêta et delta sans caractère paroxystique
EMG	normal	atteinte isolée des saphènes externes	x	normal	normal	x	x	normal	neuro- myopathie de réanimation	neuro- myopathie de réanimation
Autres	x	PEM et PES normaux	x	x	x	x	x	x	x	x

4. REVUE DE LA LITTERATURE

Nous allons maintenant procéder à une revue de la littérature de toutes les causes envisagées pouvant expliquer ces tableaux neurologiques. Nous confronterons systématiquement ces données aux atteintes neurologiques présentées par nos patients.

Etiologies évoquées en concertation avec nos confrères neurologues :



4.1. Syndrome des anti-GQ1b

4.1.1. Historique

En 1859, Octave Landry réalisa la première description d'une polyradiculonévrite. Il rapporta une dizaine de cas d'atteinte aiguë sensitivomotrice, touchant les quatre membres. Il les regroupa sous une même entité : la « paralysie ascendante aiguë » (2). Il faudra attendre 1916 pour que Georges Guillain, Jean Alexandre Barré et André Strohl finissent de décrire le tableau complet, associant une paralysie aiguë et une dissociation albumino-cytologique dans le liquide cérébro-spinal. L'aréflexie fut confirmée par Strohl grâce à ses études neurophysiologiques. Depuis, on parle de syndrome de Guillain-Barré (3). Différentes présentations cliniques ont été décrites. Une classification a donc été proposée en 1938 :

- atteinte exclusive des extrémités : « la forme inférieure »
- atteinte des extrémités et des nerfs crâniens : « la forme mixte spinale et mésentéphalique »
- atteinte limitée aux nerfs crâniens : « la forme mésentéphalique pure »
- atteinte associée à des troubles de la conscience : « la forme de polyradiculonévrite avec troubles mentaux » (4)

Les deux dernières formes comportent des similitudes avec le syndrome de Miller-Fischer et le syndrome de Bickerstaff. Bien que largement décrits en Europe, ces deux syndromes sont restés méconnus des neurologues américains, jusqu'à la publication en 1951 de l'article « Mesencephalitis and rhombencephalitis » par Bickerstaff et Cloake. Ils ont décrit une série de cas présentant une ophtalmoplégie externe, associée à une ataxie et à une altération de la conscience, survenant au décours d'un épisode infectieux et spontanément

résolutif (5). En 1957, Bickerstaff compléta cette série avec cinq nouveaux cas et les regroupa finalement sous l'entité de « brain stem encephalitis ». Parallèlement, en 1956, Miller-Fisher décrivit sa propre série de patients présentant une ophtalmoplégie externe, une ataxie et une aréflexie, également au décours d'un épisode infectieux (6). Malgré leurs similitudes, ces deux syndromes étaient considérés comme distincts. Ceci va être remis en question en 1992 par la découverte des anticorps anti-GQ1b dans ces 2 syndromes (7,8). Depuis, certains auteurs considèrent que ces deux entités appartiennent au même spectre de maladie : « le syndrome de Fisher-Bickerstaff » ou « le syndrome des anticorps anti-GQ1b » (9,10).

4.1.2. Epidémiologie (11)

Les syndromes de Bickerstaff et de Miller-Fischer sont rares. Ainsi, il n'existe pas de données épidémiologiques portant spécifiquement sur la prévalence ou l'incidence de ces deux syndromes. Concernant le syndrome de Miller-Fischer, les données ont été extraites d'études sur le syndrome de Guillain-Barré. Son taux représente 1% à 5% des cas de syndrome de Guillain-Barré selon les études et serait plus élevé dans les pays asiatiques (environ 20% des cas de syndrome de Guillain-Barré). Concernant le syndrome de Bickerstaff, il n'existe pas à ce jour d'étude épidémiologique malgré la multiplication des cas décrits. Il semblerait que son incidence soit beaucoup plus faible que celle du syndrome de Miller Fischer (12-16).

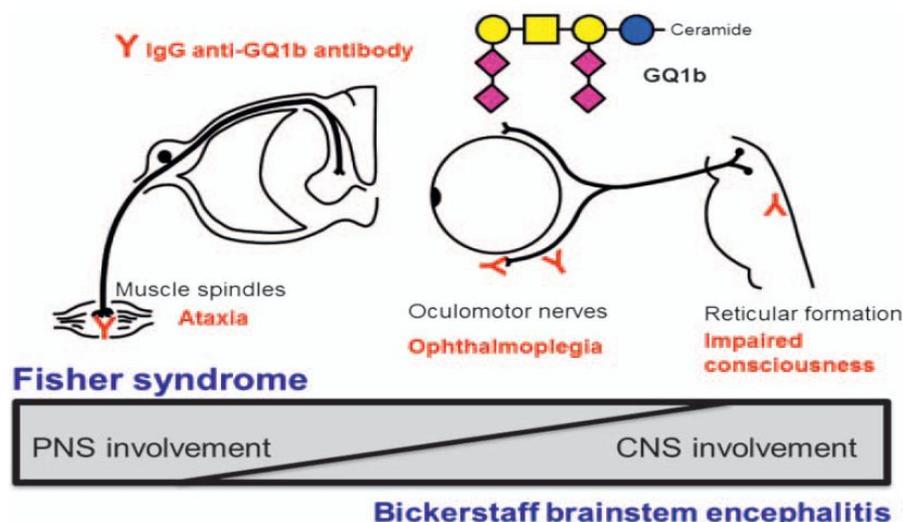
4.1.3. Physiopathologie

La compréhension de la physiopathologie de ces 2 syndromes a fait une nette avancée avec la découverte des anticorps anti-GQ1b. La physiopathologie supposée repose sur le principe de mimétisme entre des motifs antigéniques (ou épitopes) présentés par un microorganisme et les antigènes du soi. Dans le cadre de ces 2 syndromes, il s'agit de l'épitope GQ1b. L'exposition à un microorganisme présentant un épitope ayant des similitudes avec l'antigène GQ1b, entraîne la synthèse d'anticorps qui vont également se diriger contre un épitope GQ1b du soi, à l'origine d'une réaction auto-immune. Ceci explique que l'atteinte neurologique puisse être précédée par un épisode infectieux. Classiquement, il s'agit d'infections respiratoires et digestives, causées par *Haemophilus influenzae* et *Campylobacter jejuni*, dont les lipopolysaccharides membranaires présentent des similitudes avec l'épitope GQ1b (17-21). D'autres microorganismes ont été incriminés, comme le cytomégalovirus, l'Epstein-Barr virus et *Mycoplasma pneumoniae*. La majorité des germes n'a jamais pu être incriminée. A l'heure actuelle, aucun cas de syndrome de Bickerstaff ou de Miller-Fisher n'a été décrit au décours d'une dermohypodermite. D'autres anticorps, plus ou moins sensibles et spécifiques, associés à ces deux syndromes ont été retrouvés : les anticorps anti-GT1a, les anticorps anti-GM1b, les anticorps anti-GalNAc-GD1a (22,23).

L'épitope GQ1b est présent dans de nombreux tissus. Ces derniers seront donc la « cible » des anticorps anti-GQ1b, avec apparition de signes cliniques en fonction du tissu atteint. Au niveau oculaire, l'épitope GQ1b est fortement exprimé au niveau des paranodes des nœuds de Ranvier et des jonctions neuromusculaires des nerfs oculomoteurs, trochléaire et abducens. Ceci pourrait expliquer l'ophtalmoplégie et le ptôsis (24,25). L'atteinte oropharyngée serait, quant à elle, liée à l'expression de l'antigène GQ1b au niveau des nerfs

glossopharyngien et vagal (26). L'origine de l'ataxie est l'objet de nombreux débats. Deux hypothèses ont été élaborées. La première serait une atteinte cérébelleuse. Cette hypothèse est avancée devant un immunomarquage cérébelleux positif en présence de sérums de patients séropositifs pour l'anticorps GQ1b et la présence d'anomalies au niveau du cervelet à l'IRM (17,27). La seconde hypothèse serait une atteinte proprioceptive, évoquée par des études neurophysiologiques et devant la présence des antigènes GQ1b et GD1b au niveau des fuseaux neuromusculaires (25,28).

Les troubles de conscience dans le syndrome de Bickerstaff témoignent d'une atteinte de la formation réticulée ascendante. Cela laisse supposer qu'il existe un passage des anticorps anti-GQ1b à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette hypothèse a été formulée après une étude in vitro sur des cultures de cellules cérébrales humaines (29). Le sérum des patients atteints du syndrome de Bickerstaff a des effets sur la BHE : il diminue ses résistances électriques, l'expression de ses jonctions serrées et augmente l'expression des 9-métalloprotéases de sa matrice. La BHE aurait ainsi une perméabilité augmentée chez les patients atteints du syndrome de Bickerstaff (4). En revanche, le sérum de patients atteints du syndrome de Miller-Fischer n'entraîne aucune modification au niveau de la barrière hémato-encéphalique (29) ; comme le résume ce schéma (11) :



4.1.4. Clinique

Bickerstaff a défini les critères diagnostiques suivants : ataxie, ophtalmoplégie externe et troubles de la conscience (5). Le syndrome de Miller-Fisher est, quant à lui, défini par la triade : ataxie, ophtalmoplégie externe et aréflexie (6). Les présentations cliniques de ces deux syndromes ont des similitudes. Les deux principaux signes, l'ataxie et l'ophtalmoplégie externe, sont en effet présents dans 100% des cas (17). Un syndrome infectieux précédant l'atteinte neurologique est très fréquemment retrouvé dans l'anamnèse. Ce qui les différencie sont : le niveau de conscience et l'aréflexie. Lorsque le sujet est conscient, on s'oriente plutôt vers un syndrome de Miller Fisher. Lorsqu'il y a une altération du niveau de conscience, le diagnostic de syndrome de Bickerstaff est à privilégier. Concernant l'aréflexie, celle-ci est présente dans 100% des cas de syndrome de Miller-Fisher, tandis que dans le syndrome de Bickerstaff, les réflexes sont conservés voire exacerbés. Donc cliniquement, le syndrome de Bickerstaff témoigne d'une atteinte plutôt centrale et le syndrome de Miller-Fisher d'une atteinte plutôt périphérique. Il est à noter que dans sa description initiale de 1956, Fischer avait inclus un patient comateux. Il existe également de nombreux signes qui complètent indifféremment ces tableaux cliniques. Les plus fréquents sont : le ptôsis, la mydriase, la dysarthrie, les troubles sensitifs et moteurs à type de paralysie faciale (6,16,17).

Cependant, dans de nombreux cas, les présentations cliniques sont incomplètes, pouvant être regroupées sous différentes entités. Une ophtalmoplégie sans ataxie, ni aréflexie définit une ophtalmoplégie aiguë (24,30). Une ataxie isolée, ou « neuropathie ataxique aiguë (sans ophtalmoplégie) », regroupe deux entités. La première, décrite par Richter en 1962 est la forme ataxique de polyradiculonévrite connue sous le nom de syndrome de

Landry-Guillain-Barré, se caractérisant par une ataxie profonde sans signe de Romberg et l'absence d'ophtalmoplégie. La seconde est la neuropathie sensorielle ataxique aiguë (31–33). Il a également été décrit des cas de ptôsis, mydriase et paralysie bulbaire isolés (34–38). A côté de ces formes incomplètes, il existe des formes avec atteintes neurologiques asymétriques, avec atteinte d'un III ou d'un VI unilatéral (39-42) ; des formes de chevauchement avec le syndrome de Guillain-Barré (20) ; et une forme particulière : la paralysie pharyngo-cervico-brachiale, caractérisée par une paralysie touchant l'oropharynx, le cou et les muscles des épaules (43,44).

4.1.5. Bilan paraclinique

4.1.5.1. Ponction lombaire (PL)

La ponction lombaire peut mettre en évidence une dissociation albumino-cytologique. Elle est présente dans 25% des syndromes de Bickerstaff et 37% des patients atteints du syndrome de Miller-Fisher (17). Son absence n'exclut donc pas le diagnostic. Une pléiocytose a également été retrouvée chez 32% des patients atteints du syndrome de Bickerstaff et 4% des syndromes de Miller-Fischer. La PL permet également d'éliminer certains diagnostics différentiels, notamment les causes infectieuses. Sa réalisation est donc indispensable.

4.1.5.2. Anomalies à l'IRM

Classiquement, dans le syndrome de Bickerstaff, les lésions sont des hypersignaux T2,

rehaussés après injection de produit de contraste en T1. Elles peuvent être symétriques ou non. Elles sont localisées au niveau : de la protubérance, du thalamus, du cervelet, du bulbe, du mésencéphale, des pédoncules cérébelleux supérieurs et du corps calleux. Il a été décrit des lésions atypiques, notamment dans un cas de ventriculite au niveau du 4ème ventricule et au niveau du tronc, avec un signal hyperintense en T2 rehaussé par le gadolinium (45). Grâce à la répétition d'IRM, Weidauer *et al.* a pu mettre en évidence une séquence lésionnelle. Ainsi la partie initiale atteinte intéresserait la partie médiane et ventrale des pédoncules cérébraux, avec secondairement une progression caudale des lésions. De plus, l'augmentation du coefficient de diffusion (ADC) et la régression des lésions sont fortement évocatrices de lésions œdémateuses d'origine vasogénique. Cela explique la bonne récupération neurologique en général (46). Malheureusement, ces lésions sont inconstantes à l'IRM. Elles concernent seulement 11% des patients atteints de syndrome de Bickerstaff (17). L'IRM cérébrale des patients atteints de syndrome de Miller-Fischer est généralement normale. En effet, seulement 1% des patients atteints de syndrome de Miller-Fischer avaient des anomalies à l'IRM cérébrale, avec des atteintes au niveau du mésencéphale, du cervelet et des pédoncules cérébelleux moyens. Il peut également y avoir des lésions après rehaussement au gadolinium au niveau des nerfs oculomoteur, trochléaire et abducens, confirmant les données physiopathologiques (47). Au final, l'IRM est un examen clé dans la démarche diagnostique et permet d'éliminer les diagnostics différentiels.

4.1.5.3. Anomalies à l'EEG

Les différents enregistrements ont montré des activités lentes (θ ou δ) diffuses chez 57% des cas de syndrome de Bickerstaff et également chez 25% des patients atteints du syndrome de Miller-Fischer. L'EEG peut être strictement normal (17).

4.1.5.4. Anomalies à l'EMG

L'EMG peut être normal ou mettre en évidence une diminution des vitesses de conduction motrice (retrouvé chez 38% des BBE) ou une diminution de la vitesse de conduction motrice (6% des BBE) (48).

4.1.6. Evolution

L'évolution classique de ces 2 syndromes est une guérison *ad integrum*, spontanée et progressive. Concernant le syndrome de Miller-Fisher, une étude retrouvait une amélioration de l'ataxie entre 3 et 41 jours (médiane à 32 jours), et de l'ophtalmoplégie entre 3 et 46 jours (médiane à 88 jours). La guérison complète survenait à 6 mois (16). Concernant le syndrome de Bickerstaff, la rémission complète survient généralement à 6 mois, avec une guérison *ad integrum*. Il persistait des dysesthésies, une diplopie ou une ataxie chez certains patients (48). Le pronostic est donc généralement favorable. Les patients décédés n'ont pas survécu à des complications, à type de convulsions ou de pneumonies, plutôt que de la maladie en elle-même (48–50). Des épisodes de récurrence ont été décrits dans la littérature. Ils sont rares et les délais avant rechute sont plutôt variables. Ils ont souvent la même présentation clinique, avec une sévérité variable (51). Une forme chronique de syndrome de Bickerstaff a également été décrite, avec nécessité de cure d'immunoglobulines polyvalentes tous les 2 mois et réapparition de la symptomatologie toutes les six semaines (52).

4.1.7. Discussion autour des cas

L'ensemble des cas présentait des signes neurologiques. Certains pouvaient s'intégrer à un tableau d'atteintes de type post-infectieux. Le bilan paraclinique avec les données de l'IRM, des ponctions lombaires et des explorations neurophysiologiques ont permis de remettre en questions ce diagnostic. Les lésions retrouvées à l'IRM n'étaient pas typiques : les atteintes étaient plutôt symétriques, et touchaient indifféremment et de manière variable l'encéphale, le tronc et la moelle cervicale. Cette dernière n'est pas décrite dans le cadre des syndromes de Bickerstaff ou Miller-Fischer. Les ponctions lombaires n'ont pas permis d'objectiver de processus inflammatoire d'origine centrale. Un seul patient présentait une dissociation albumino-cytologique aspécifique et un autre une isoélectrofocalisation avec cinq bandes. De plus, le dosage des anticorps anti-GQ1b sont revenus tous négatifs sauf pour une patiente. Deux patients présentaient des anticorps anti-GM1 : il s'agit d'anticorps peu spécifiques car 25% de la population générale présente ces anticorps.

Seul le cas n°4 avec la positivité des anticorps anti-GQ1b pourrait éventuellement entrer dans le cadre d'une atteinte neurologique post-infectieuse. Cependant sa présentation clinique s'intègre difficilement dans un tableau de syndrome de Miller-Fischer ou de Bickerstaff. Certes, la patiente présentait une ophtalmoplégie, un syndrome cérébelleux et une ataxie pouvant s'intégrer à ces syndromes, mais la conscience était préservée (en dehors de 3 crises convulsives brèves) et l'examen neurologique n'a jamais objectivé d'aréflexie. Ces éléments excluent les deux diagnostics. Cliniquement, elle ne s'intègre pas non plus dans les formes incomplètes de ces syndromes. De plus, l'IRM retrouve des anomalies symétriques au niveau cérébral et du tronc, n'évoquant pas en première intention une atteinte post-infectieuse.

La ponction lombaire est normale sans stigmatisme de processus inflammatoire. L'EEG et l'EMG étaient strictement normaux.

Nous avons donc peu d'arguments pour considérer ces atteintes comme étant une complication post-infectieuse.

4.2. Toxicité de l'oxygène/accident de décompression

4.2.1. Toxicité de l'oxygène

4.2.1.1. Introduction

Apparu il y a plus de 2500 millions d'années dans l'atmosphère, le dioxygène (O₂) aurait été produit par la photosynthèse des cyanobactéries (plus généralement des végétaux chlorophylliens) et/ ou par la décomposition de molécules d'eau en dioxygène et dihydrogène sous l'effet du rayonnement solaire. L'O₂ est indispensable à toutes les bactéries aérobies, plantes et animaux, car il permet de produire de l'énergie par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons. Cependant, il peut être toxique pour les bactéries anaérobies strictes. Son pouvoir oxydant puissant provoque un effet radiosensibilisateur. En rencontrant différents radicaux libres, l'O₂ peut également provoquer une cascade de réactions aboutissant à la formation de radicaux toxiques pour les cellules comme les radicaux superoxydes, hydroperoxydes et peroxydes. On parle alors de stress oxydatif et ces différents radicaux sont appelés espèces réactives de l'oxygène (ERO). Contre ces ERO, l'organisme a développé des systèmes de défense grâce à des enzymes anti - oxydants.

4.2.1.2. Rationnel de l'oxygénothérapie hyperbare dans le cadre des cellulites

L'OHB consiste en l'inhalation d'oxygène à une pression partielle supérieure à une atmosphère ou ATA (atmosphère absolue), le but étant d'augmenter les pressions tissulaires en O₂. Elle résulte de la combinaison de deux effets : l'effet pression barométrique et l'effet pression partielle en oxygène. Ceci a pour conséquence une augmentation de la pression partielle inspirée en oxygène selon la formule des gaz alvéolaires : $P_{alO_2} = (PA - \text{pression de vapeur saturante en eau}) \times FiO_2 - PaCO_2/QR$ (où P_{alO_2} : pression alvéolaire en O₂, PA : Pression Atmosphérique, FiO_2 : fraction inspirée en O₂, $PaCO_2$: pression artérielle en CO₂, QR : Quotient respiratoire)

L'augmentation de la P_{alO_2} entraîne une augmentation du contenu artériel en O₂ par augmentation de la forme dissoute de l'oxygène dans le sang (PaO_2). Cette équation le montre: $\text{Contenu artériel en O}_2 = Hb \times SaO_2 \times 1,34 + 0,003 \times PaO_2$ (où Hb : hémoglobine, SaO_2 : saturation artérielle en O₂, 1,34 : pouvoir oxyphorique de l'hémoglobine et PaO_2 : pression artérielle en O₂). Ceci va avoir pour conséquence une augmentation de l'apport en oxygène au niveau tissulaire avec différents effets recherchés :

a) Effets bactéricide et bactériostatique

Sur les bactéries aérobies, en fonction de la pression partielle en oxygène, deux effets sont constatés. Entre 0,6 et 1,3 ATA, la croissance bactérienne peut être stimulée. Pour des pressions partielles supérieures à 1,3 ATA, la croissance bactérienne est inhibée. Ces effets ont été démontrés pour des cultures bactériennes d'*Escherichia coli*, de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*. Sur les bactéries anaérobies, ne possédant pas de

défense anti-oxydante, l'OHB entraîne donc une accumulation d'ERO, avec mort bactérienne. L'OHB a donc une action bactéricide (53-55).

b) Effet anti-toxinique

L'OHB possède une action anti-toxinique, en inhibant la synthèse de certaines toxines bactériennes (56).

c) Effet sur les défenses immunitaires

La bactéricidie des polynucléaires est augmentée lorsqu'ils sont exposés à des pressions partielles élevées en O₂, notamment grâce à la synthèse accrue de peroxyde d'hydrogène (57).

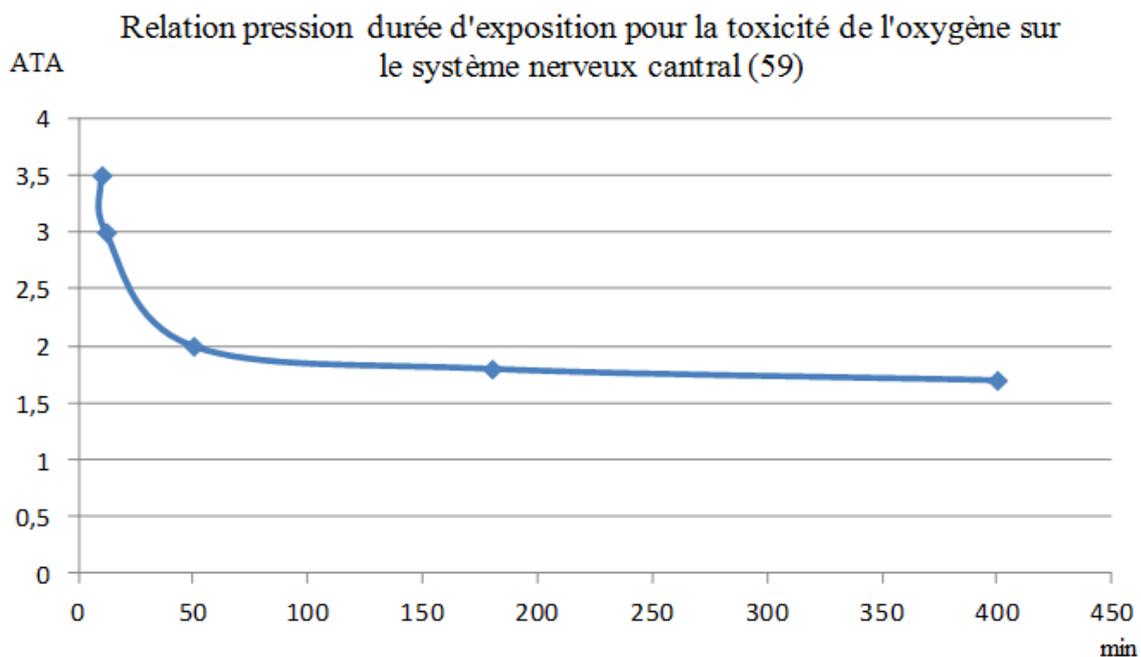
d) Effet sur le tissu conjonctif

Contrairement à l'hypoxie qui est néfaste pour la cicatrisation, l'hyperoxie stimule la synthèse de collagène par les fibroblastes, accélérant la cicatrisation. De plus, l'OHB a une action bénéfique sur la microcirculation, en augmentant notamment la déformabilité des globules rouges, avec amélioration de l'oxygénation tissulaire (58).

Pour toutes ces raisons, l'OHB est une thérapeutique d'intérêt dans la prise en charge médico-chirurgicale des infections sévères des parties molles. La modalité, ainsi que la durée du traitement sont variables selon les équipes.

4.2.1.3. Définition hyperoxie / seuil de toxicité

En fonction de la pression partielle en oxygène respiré, on définit trois zones : la normoxie, lorsque la pression partielle en oxygène respirée est comprise entre 0,21 bar et 1,6 bar ; l'hypoxie, lorsque la pression en oxygène est inférieure à 0,21 bar, tolérée par le corps humain jusqu'à une valeur de 0,16 bar ; l'hyperoxie, lorsque la pression partielle en oxygène est supérieure à 1,6 bar. En normoxie, jusqu'à 0,6 bar, il n'y a aucun effet secondaire quelle que soit la durée d'exposition. De 0,6 à 1,6 bar, lors d'une administration prolongée d'oxygène, apparaît une toxicité pulmonaire, avec survenue d'un œdème de type lésionnel et risque d'évolution vers la fibrose. C'est l'effet Lorrain Smith. En revanche, il n'existe aucune toxicité neurologique pour ces niveaux de pressions partielles. En hyperoxie, l'oxygène devient neurotoxique, avec possibilité de survenue d'une crise hyperoxique. Il s'agit de l'effet Paul Bert. Son délai de survenue est variable et dépend à la fois de la PiO_2 et de la durée d'exposition, comme le montre la courbe suivante.



Dans la zone située au dessus de cette courbe, l'oxygène est toxique pour le système nerveux central avec apparition de crises hyperoxiques. En dessous, il n'y a aucun risque de toxicité neurologique. A cela s'ajoute des variations inter et intra individuelles, avec des facteurs favorisants.

4.2.1.4. *Physiopathologie*

La physiopathologie est à l'heure actuelle très débattue. Il existe 2 principales hypothèses.

a) La théorie du stress oxydatif

En hyperoxie, les capacités de détoxification au niveau cérébral seraient dépassées par une production en excès d'ERO, entraînant ainsi une altération protéique, un dysfonctionnement enzymatique, une réaction avec les acides nucléiques et une lipoperoxydation, ce qui entraîne une atteinte de la membrane neuronale (60–63). Chez le rat, on retrouve dans certaines études une augmentation de la production d'ERO au niveau cérébral précédant la crise hyperoxique et une augmentation de la formation du peroxyde d'hydrogène dans différentes aires cérébrales lors de séances d'OHB (64-66). Une étude chez l'homme a également retrouvé une augmentation du taux d'ERO dans le sang lors des séances d'OHB (67). Ces résultats sont à nuancer : une étude réalisée chez l'animal par microdialyse cérébrale n'a pas montré d'augmentation d'ERO pendant une séance d'OHB ou pendant les convulsions (68). Dans le cadre de cette théorie radicalaire, le dysfonctionnement neuronal pourrait s'expliquer par une altération des systèmes de transport membranaire. Certaines études ont permis de mettre en évidence un blocage de la conduction nerveuse, un dysfonctionnement des canaux ioniques ou des pompes Na^+/K^+ ATPase et une perturbation de

la libération des neurotransmetteurs types : GABA, Acétylcholine, Glutamate, Dopamine, Ammoniac, Noradrénaline et Aspartate (69-81).

b) La théorie du monoxyde d'azote (NO)

On peut distinguer expérimentalement au moins deux phénomènes expliquant la toxicité de l'O₂ au niveau cérébral : une réponse hémodynamique essentiellement liée à la voie du monoxyde d'azote et une réponse cellulaire. En inhibant l'activation des récepteurs au NMDA (N-méthyl-D-aspartate) comme dans l'hypothèse précédente, on supprime les pointes ondes de l'EEG, mais pas la réponse hémodynamique (82). Cette réponse hémodynamique lors d'exposition à des forts taux d'O₂ est biphasique : vasoconstriction suivie d'une phase hyperhémique (vasodilatation) (83). L'utilisation de souris transgéniques surexprimant la superoxyde dismutase de type 3 (antioxydant extracellulaire) et d'inhibiteurs de la synthèse de NO permet de proposer comme hypothèse la théorie suivante (84) :

- Dans la 1^{ère} phase, l'O₂ en grande quantité produit le radical hydroxyle O₂^{°-}. Par ailleurs, l'hémoglobine saturée en O₂ ne peut plus transporter de NO ; le NO se retrouve ainsi en excès et va réagir avec le radical hydroxyle pour former du peroxyneutre (ONOO⁻). Le NO sous cette forme n'est plus biodisponible, ce qui explique la vasoconstriction (probablement protectrice). De plus, le peroxyneutre est lui-même vasoconstricteur (figure 1).
- Dans la 2^{ème} phase, l'afflux d'O₂, substrat des deux isoformes de la NO synthase : l'endothéliale mais aussi surtout la neuronale (parce qu'elle produira beaucoup plus de NO), provoque une vasodilatation importante (voir figure 2) (85). Par la même occasion l'augmentation du NO et de l'O₂^{°-} provoque la formation de peroxyneutre

ayant une toxicité directe potentielle (86). Des effets indépendants de la formation de GMPc peuvent aussi altérer le fonctionnement cellulaire neuronal en impliquant la S-nitrosylation des protéines, notamment des protéines canalaire qui peuvent altérer l'excitabilité neuronale (87,88).

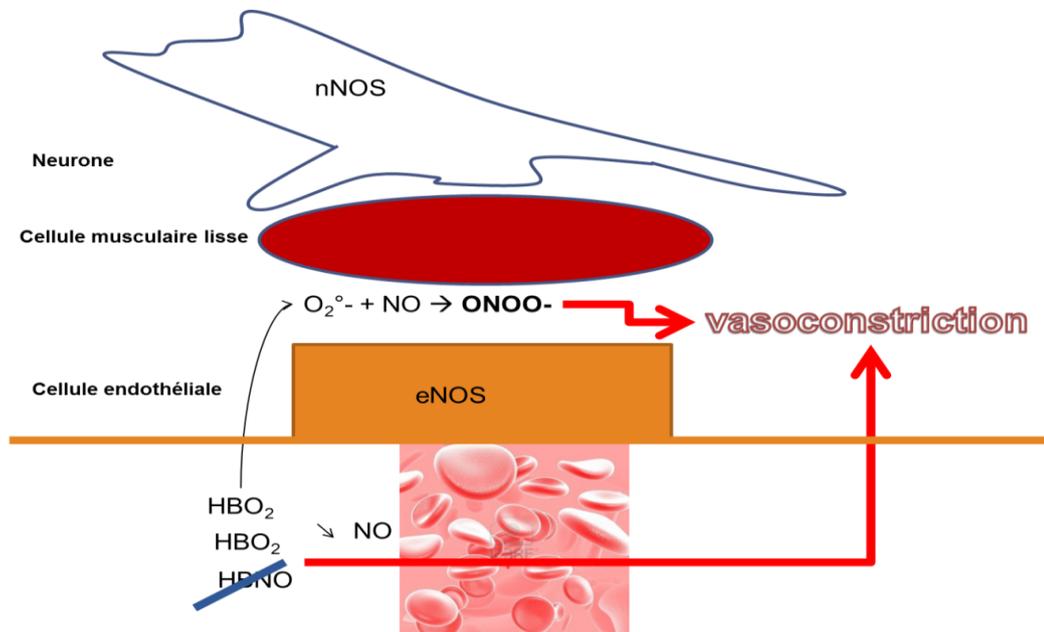


Figure 1 : Première phase hémodynamique liée à l'hyperoxie (85)

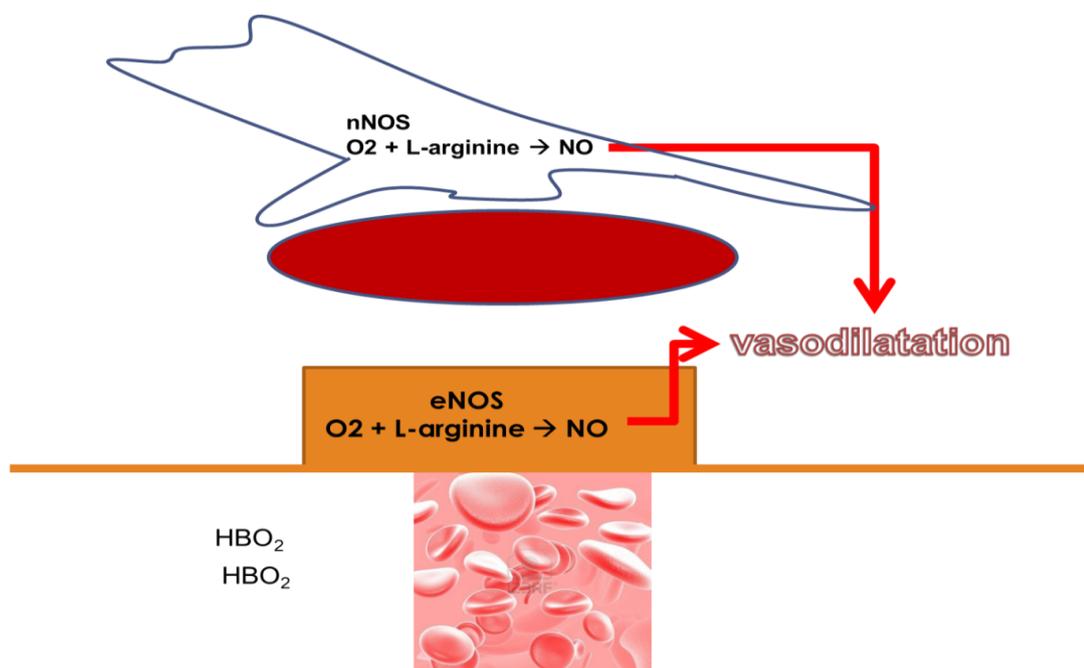


Figure 2 : Deuxième phase hémodynamique liée à l'hyperoxie (85)

4.2.1.5. *Les crises hyperoxiques*

a) Généralités

Dans son ouvrage « la pression barométrique » paru en 1878, Paul Bert fut le premier à décrire en détail l'effet toxique de l'oxygène sur le système nerveux (89). La description classique a été donnée par Lambertsen (90). Elle associe, dans un premier temps, une phase prodromique pouvant se manifester par la survenue de crampes, d'une dyspnée, d'une tachycardie (alors que l'effet classique de l'hyperbarie est une bradycardie) et d'une modification de l'humeur. Cette phase est facultative et non pathognomonique. Survient ensuite une crise convulsive généralisée avec perte de conscience comprenant les trois phases habituelles d'une crise convulsive de type Grand Mal :

- Une phase tonique avec contractions musculaires généralisées, durant 1 minute environ. A noter qu'il y a fermeture de la glotte et apnée. Le risque est celui d'un barotraumatisme si une remontée est amorcée.
- Une phase clonique avec alternance de contractions et décontractions musculaires, durant 2 à 3 minutes.
- Une phase résolutive avec coma post-critique pouvant durer une dizaine de minutes et retour progressif à un état de conscience normal.

Le patient a souvent une amnésie de la crise. L'examen neurologique en post-critique est strictement normal. En revanche si l'on prolonge l'exposition à l'hyperoxie, comme cela a été réalisé chez le rat, il peut survenir un véritable état de mal épileptique, suivi de la mort de l'animal. Ces lésions neurologiques de type nécrose neuronale n'ont jamais été mises en évidence sur les rares études neuropathologiques effectuées chez l'homme (91,92).

b) Prodromes

Il n'existe pas de signe annonciateur typique, avec des variations intra et inter individuelles et dans le temps. Ceci témoigne donc de la susceptibilité individuelle vis – à – vis de la toxicité de l'oxygène (93-98). L'ensemble des symptômes recensés dans la littérature regroupe : nausées, vertiges, céphalées, désorientation, étourdissements, vision floue, vision en tunnel, acouphènes, dyspnée, myoclonies avec spasmes des lèvres, de la bouche et du front. A noter que seule la tachycardie semblerait prédictive de la survenue d'une crise hyperoxique (99).

c) Epidémiologie

Les crises hyperoxiques sont une complication rare dans les conditions actuelles d'OHB. L'incidence est de 1/3.000 séances à 1/40.000 selon les études (100,101). Les protocoles thérapeutiques utilisés à ce jour sont élaborés de manière à être bien en deçà du seuil de toxicité de l'O₂. De plus, chez les patients à risque ou ayant présenté des crises hyperoxiques, des « coupures d'oxygène » systématiques permettent de diminuer ce risque.

d) Electroencéphalogramme (EEG)

Les crises hyperoxiques sont classiquement des crises convulsives tonico – cloniques généralisées. Les enregistrements électro-encéphalographiques retrouvent un aspect de pointes et de pointe-ondes au niveau des deux hémisphères cérébraux (102,103). Elles disparaissent progressivement dès la diminution de la pression en O₂ inspirée, avec normalisation complète de l'EEG lors du retour en normoxie (90).

4.2.1.6. *Discussion autour des cas*

Dans notre étude, les patients ont tous bénéficié de plusieurs séances d'OHB dans le cadre de la prise en charge de leur dermohypodermite nécrosante. Le nombre de séances avant la survenue d'une symptomatologie neurologique a été variable (3-26 séances avec un nombre moyen de $12 \pm 6,1$ séances). Comme nous l'avons vu, le dioxygène peut avoir une toxicité neurologique dans certaines conditions, dépendant de la pression partielle en oxygène inspirée et de la durée d'exposition. Cette toxicité est bien connue et documentée dans la littérature médicale. Il s'agit de la crise hyperoxique, seule complication neurologique liée à la toxicité de l'oxygène connue à l'heure actuelle. Cliniquement, elle se manifeste par une crise convulsive tonico-clonique généralisée. Le seul moyen pour la traiter, en dehors des mesures symptomatiques de réanimation, est d'arrêter l'exposition à l'hyperoxie, et donc d'organiser rapidement la phase de remontée. Ceci permet un arrêt de la crise convulsive et un retour rapide à un état de conscience. L'examen neurologique en post-critique est strictement normal. C'est donc une complication totalement réversible dès l'arrêt de l'exposition à l'hyperoxie. Les seules lésions cellulaires objectivées ont été décrites chez l'animal pour lequel une crise hyperoxique a été volontairement induite et maintenue pendant plusieurs jours, lors d'exposition prolongée à 5 ATA en oxygène pure. Un véritable état de mal épileptique est alors survenu pendant plusieurs jours, avec comme lésions neurologiques décrites des lésions de nécrose, liées à l'état de mal épileptique. Evidemment chez l'homme, aucune expérience de ce type n'a été réalisée. Pour les niveaux de pression habituellement utilisés, il n'a jamais été mis en évidence chez l'animal de lésion neuronale lors d'analyses nécropsiques. Il n'existe pas d'autre atteinte neurologique décrite à ce jour attribuable à une exposition aiguë ou chronique (séances itératives sur plusieurs jours) à l'hyperoxie. Parmi les dix patients, sept patients ont déclaré leur symptomatologie lorsqu'ils étaient peu ou pas

exposés à l'hyperoxie : pour 5 d'entre eux elle est survenue bien après une séance d'OHB, 1 avant une séance et 1 lors d'une phase de décompression. Seulement 3 patients (patients n°3, n°4 et n°7) ont déclaré leur symptomatologie lors de la phase de palier, moment où les PaO₂ sont les plus élevées et donc le plus à risque de toxicité. Les signes neurologiques présentés par ces 3 patients étaient une perte de connaissance brutale, associée à des troubles oculomoteurs et/ou moteurs et ont perduré plusieurs heures voire plusieurs jours après l'arrêt de l'exposition à l'hyperoxie. Ces signes diffèrent de la sémiologie habituelle d'une crise hyperoxique. De plus, nous avons consulté les bases de données recensant toutes les complications rencontrées lors de séances d'OHB. Aucune atteinte neurologique de ce type n'a été signalée. Avec les données actuelles, nous n'avons donc aucun argument pour incriminer une toxicité de l'oxygène dans la survenue des atteintes neurologiques chez ces 10 patients.

4.2.2. Accident de décompression

4.2.2.1. Généralités

Les accidents de décompression en médecine hyperbare (ou en plongée subaquatique) regroupent l'ensemble des accidents liés à une remontée trop rapide en surface, après une exposition plus ou moins longue à une atmosphère comprimée et à un mélange gazeux comportant de l'azote. Classiquement, ils se manifestent généralement dès le retour en surface ou quelques heures après (si des bulles enchâssées dans la circulation étaient asymptomatiques et qu'un changement de position, par exemple, les déloge). Il arrive parfois qu'ils surviennent pendant la remontée. Leur présentation clinique est très variée (104). Les

accidents neurologiques sont les manifestations les plus fréquentes, environ 60-70% des cas. L'atteinte classique touche le tiers moyen de la moelle épinière, révélée par une douleur dorsale associée au niveau sensitivomoteur T10. D'autres tableaux neurologiques sont possibles avec cécité, paralysie, troubles sensitifs. Des cas de crises convulsives ont également été décrits (105,106). Ils peuvent être précédés d'une asthénie ou d'une sensation de malaise, à considérer comme deux signes d'alerte. Les autres accidents sont vestibulaires ou cochléaires, articulaires ou cutanés.

4.2.2.2. *Physiopathologie (107,108)*

La compression des gaz (notamment l'azote) va s'accompagner d'une dissolution de ces gaz dans tous les liquides de l'organisme : sang, tissus et cellules. Cette dissolution dépend de la pression partielle du gaz considéré, appliquée à une surface, et de son coefficient de solubilité. Il s'agit de la loi de Henry : la quantité de gaz dissous = coefficient de solubilité x pression partielle exercée à l'interface gaz-liquide. Cela dépend également de la durée de compression : plus elle sera longue, plus la dissolution des gaz sera importante et plus l'organisme sera saturé en gaz. Lors de la remontée, qui est normalement progressive, les gaz dissous vont se ré-expanser, conduisant à la formation de microbulles, qui normalement vont être progressivement éliminées par les poumons. Ce processus peut prendre plusieurs heures et dépend directement de la profondeur et de la durée de la plongée. Si la décompression est trop rapide ou les capacités d'élimination du poumon dépassées, les microbulles persistent et fusionnent pour former des bulles de plus grandes tailles. Celles-ci peuvent se bloquer dans la circulation artérielle ou veineuse, entraînant une ischémie en aval. A cela s'ajoute secondairement une agression de l'endothélium et une activation pro-thrombotique des éléments figurés du sang, aggravant l'atteinte ischémique tissulaire (109). Le coefficient de

solubilité de l'oxygène est tel que les accidents de décompression à l'O₂ sont impossibles. Ils sont donc l'apanage des expositions à un mélange contenant de l'azote, et sont d'autant plus probables que la quantité d'azote inhalée était importante. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle certaines plongées subaquatiques s'effectuent en choisissant un mélange enrichi en O₂, de manière à limiter l'exposition à l'azote, et ainsi diminuer le risque d'accident de décompression, tout en permettant des plongées plus longues et des intervalles de surface plus courts.

4.2.2.3. *Conditions actuelles de pratique de l'OHB*

L'oxygénothérapie hyperbare nécessite une infrastructure pouvant résister à des pressions élevées et entièrement étanche, appelée caisson hyperbare. Au CHRU de Lille, il s'agit d'un caisson à air comprimé, équipé pour prendre en charge des patients réanimatoires, avec surveillance adaptée. Les patients inhalent de l'air enrichi en oxygène (en général, la fraction inspirée est de 100%) par l'intermédiaire de différentes interfaces. Les patients intubés sont ventilés sur un ventilateur spécifique qui supporte la pression ambiante. Les patients non intubés reçoivent de l'oxygène via un masque buccofacial. Les patients de réanimation sont en permanence accompagnés par des infirmiers ayant reçu une formation nationale spécifique et ayant l'aptitude pour plonger en caisson hyperbare.

Une séance comporte toujours trois phases : une phase de compression, une phase de palier et une phase de décompression. La durée de chaque phase et le niveau de pression délivré dépendent des indications. Pour les indications classiques dont font partie les dermohypodermes aiguës nécrosantes concernant nos patients, la phase de compression est lente (environ 1m/min), le niveau de pression de palier est de 2,5 ATA avec une

administration d'oxygène pur (correspondant à une profondeur en plongée subaquatique de 15 mètres) et la phase de décompression est également lente (1m/min). La durée totale d'une séance est de 90 minutes. Un intervalle d'au moins 6 heures est respecté entre 2 séances dans le but d'éviter des lésions hyperoxiques pulmonaires. Selon les courbes de sécurité de la Marine Nationale MN90 (qui indiquent, en fonction de la profondeur, le temps maximal de plongée sans palier) : à 15 mètres le temps maximal est de 1 heure et 15 minutes, avec une vitesse de remonté de 15m/minute et sans risque d'accident de décompression. Au niveau de pression thérapeutique utilisé au CHRU de Lille comme ailleurs et pour ces durées d'exposition, les risques liés à l'hyperoxie sont minimisés, tandis que les risques d'accidents de décompression sont quasi nuls. En effet, les patients ont un apport d'oxygène de 100%, sans azote. Or, c'est essentiellement l'azote, gaz inerte non utilisé par les cellules endothéliales qui va former des bulles obstructives en cas de décompression trop rapide. L'air ambiant entourant le patient n'est pas de l'oxygène pur pour des raisons de sécurité (mélange à risque d'explosion) et de tolérance pour le personnel accompagnant, qui de ce fait, respire certes plus d'oxygène qu'en air ambiant, mais moins que les patients. Puisque nos patients étaient tous intubés, ces derniers recevaient 100% d'O₂.

4.2.2.4. *Discussion autour des cas*

Les pratiques de l'OHB du centre d'OHB du CHRU de Lille, détaillées ci-dessus, garantissent une sécurité maximale pour les patients, avec un risque d'accidents de décompression quasi nul. En effet, dans le cadre des dermohypodermes nécrosantes, le niveau de pression de palier est de 2,5 ATA avec une vitesse de remontée de 1m/min. Cette dernière est bien inférieure aux courbes de sécurité de la Marine Nationale MN90, qui préconise une vitesse de remontée de 15m/min pour cette profondeur. A cela s'ajoute une

administration d'oxygène pur pendant la séance, qui minimise encore plus le risque d'accident de décompression. Pour la majorité des cas décrits, les manifestations neurologiques ne sont pas survenues pendant ou juste après la phase de décompression. Seul le patient n°5 a présenté une complication neurologique à type de perte de connaissance brutale pendant la phase de remonté. La PtCO₂ était à 35mmHg, sans argument supplémentaire pour une embolie gazeuse au niveau pulmonaire, ni pour une fuite au niveau de l'interface patient / ventilateur. L'épisode fut bref, avec évolution favorable spontanément, impossible en cas d'accident de décompression : le seul traitement pouvant améliorer le tableau aurait été la recompression en urgence à 4 ATA (soit 30 mètres de profondeur). Nous n'avons donc pas d'argument pour incriminer un accident de décompression pour expliquer la symptomatologie des 10 patients, plus particulièrement du patient n°5.

4.3. Toxicité médicamenteuse

4.3.1. Remifentanyl (Ultiva®)

4.3.1.1. Introduction

Depuis sa mise sur le marché en 1996 en anesthésie, et depuis 2002 en réanimation, l'Ultiva® a fait preuve de sa grande maniabilité et de sa grande facilité d'utilisation (110). Sa pharmacodynamie particulière a rendu ce produit très intéressant. En réanimation, il facilite les examens neurologiques lors de son utilisation à dose légère et permet un sevrage ventilatoire plus rapide et une durée d'hospitalisation en réanimation plus courte (111-113).

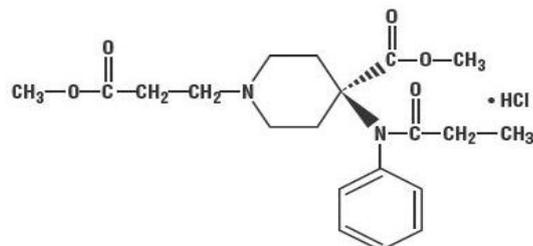
4.3.1.2. Composition et règles d'utilisation

Un flacon d'Ultiva® contient du rémifentanil sous forme de chlorhydrate de rémifentanil et des excipients : la glycine, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium. Il s'agit d'une poudre lyophilisée, blanche, stérile, sans conservateur et sans endotoxine pour un usage intraveineux exclusif. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) par l'AFSSAPS date du 6 décembre 1996 en anesthésie. Le 7 juin 2002, il reçoit l'indication dans l'analgésie des adultes ventilés en unités de soins intensifs pour une durée totale de 72 heures. En effet, l'efficacité et la tolérance du rémifentanil ont été validées pour une durée maximale de ventilation mécanique de 72 heures et donc pour une période maximale d'administration de 72 heures. Il n'est donc pas recommandé de dépasser trois jours de traitement chez les patients de réanimation. Au delà, la prescription d'Ultiva® est hors AMM (114-115).

4.3.1.3. Le rémifentanil

a) Pharmacologie

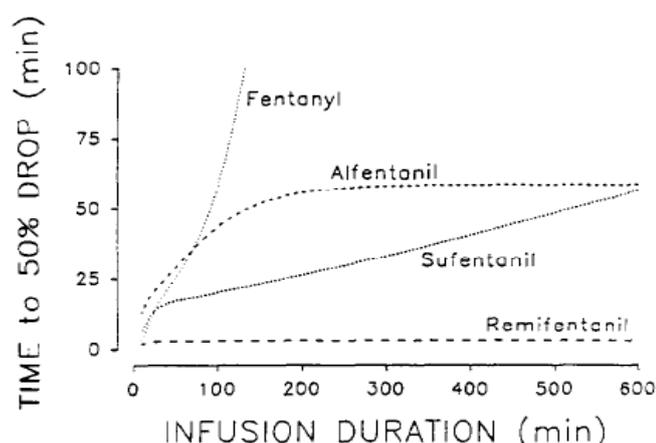
Le rémifentanil est un dérivé de la 4-anilido-pipéridine. Il s'agit du chlorhydrate d'acide 3 - (4 méthoxycarbonyl-4-[(1-oxo-propyl) phenylaminol-1-pipéridine] propanoïque ester méthylique). Sa structure chimique est la suivante :



Il s'agit d'un agoniste morphinique. Il a une forte affinité pour le récepteur opioïde mu et une affinité plus faible pour les récepteurs delta et kappa (116,117). Il est antagonisé par la

naloxone (Narcan[®]) (118). Il comporte un groupement ester. Ceci le rend vulnérable aux estérases non spécifiques qui sont contenues dans les globules rouges, le plasma et les tissus (119). Sa dégradation ne dépend donc pas des pseudocholinestérases. Cela a été démontré par des études *in vitro* et *in vivo* (120,121). Le rémifentanil est hydrolysé par une estérase en acide carboxylique qui est son principal métabolite. Ce dernier a une action 800 à 3000 plus faible que la molécule mère. La seconde voie de dégradation par N-déalkylation est marginale (122). Le rémifentanil étant métabolisé par les estérases, il n'est pas accumulé dans le plasma, même en cas d'insuffisance rénale ou après une perfusion longue. En revanche, l'acide carboxylique est éliminé dans les urines (123). Sa clairance est donc diminuée chez les patients insuffisants rénaux, avec une concentration sanguine en acide carboxylique pouvant être 250 fois celle du rémifentanil. Il n'existe pourtant aucun signe d'imprégnation morphinique chez ces patients. De plus, il n'a jamais été mis en évidence, à l'heure actuelle, de déficit enzymatique ayant entraîné une morphinisation prolongée à l'arrêt de la perfusion. Seul un cas de morphinisation prolongée ayant nécessité trois injections de 80 microgrammes de Narcan[®] a été recensé, mais dont la cause n'a jamais été retrouvée (124). En conclusion, la demi-vie contextuelle (temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de 50% après l'arrêt d'une perfusion continue) reste courte : environ 3,2 minutes, quelle que soit la durée de perfusion (125).

Demi- vie contextuelle du rémifentanil (126)



b) Effets indésirables

Du fait de sa faible affinité pour les récepteurs kappa, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés résultent de son action agoniste morphinique μ . Ils disparaissent rapidement à l'arrêt de la perfusion ou après diminution du débit d'administration. D'après le Vidal : Des désordres immunologiques à type de réactions allergiques et même de choc anaphylactique ont été décrits. Il peut aussi induire des troubles psychiatriques, tels qu'une dépendance ou un syndrome de sevrage. Au niveau neurologique, il peut induire une rigidité musculaire, une sédation et des convulsions. Ces effets indésirables peuvent également toucher le système cardio-circulatoire et causer une bradycardie voire une asystolie. Des cas de blocs auriculo-ventriculaires, d'hypotensions et paradoxalement d'hypertensions post-opératoires ont été décrits. L'Ultiva[®] s'avère être un déprimeur respiratoire, pouvant causer des hypoxémies. Sur le plan digestif, l'Ultiva[®] entraîne nausées / vomissements et constipations. Il occasionne des prurits cutanés et favorise le frissonnement.

c) Action sur le système nerveux (127)

Effets sur la pression intracrânienne (PIC)

Des études montrent que le rémifentanyl aux doses habituellement utilisées (0,1-0,2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) n'augmente pas voire diminue la PIC (111,128).

Effets sur la pression de perfusion cérébrale (PPC)

Les données de la littérature sont contradictoires. Comme tout opiacé, l'utilisation de rémifentanyl diminue la pression artérielle moyenne et donc la PPC. Cependant, une étude a montré que de fortes doses de rémifentanyl entraînaient une diminution du débit sanguin cérébral, avec conservation de la PPC. Les auteurs en ont déduit que rémifentanyl pourrait

avoir une action locale sur l'hémodynamique cérébrale. Cette hypothèse a été confirmée par une étude montrant que le rémifentanil pouvait être utilisé en analgésie chez les traumatisés crâniens, sans retentissement sur l'hémodynamique intracérébrale (129).

Effets sur le débit sanguin cérébral régional (DSCR)

Chez le chien, le rémifentanil diminue le DSCR d'environ 50% dans le cortex, l'hippocampe et le noyau caudé, indépendamment des variations hémodynamiques (128). Chez l'homme, les modifications des DSCR sont étroitement liées aux doses de rémifentanil (130,131). Ainsi, chez les volontaires sains, lors de l'administration de faibles doses (0,05mg/kg/min), les DSCR du cortex préfrontal latéral, du cortex pariétal inférieur, et de l'aire motrice supplémentaire augmentaient significativement, alors que les DSCR du cortex médiofrontal, du cervelet, du lobe temporal supérieur et du mésencéphale diminuaient significativement. L'utilisation du rémifentanil à doses modérées (0,15µg/kg/min) augmente les DSCR des cortex cingulaire antérieur et médiofrontal, du lobe occipital et de la matière grise périventriculaire, tandis qu'elle diminue les DSCR des lobes pariétaux inférieurs. De fortes doses (2-4µg/kg/min) de rémifentanil diminuent l'ensemble des DSCR (132).

Effets sur le métabolisme cérébral

Les agonistes morphiniques ont, en général, peu ou pas d'effet sur le métabolisme cérébral. Aux faibles doses comme utilisées habituellement dans notre unité (0,1 à 0,2µg/kg/min), le rémifentanil a plutôt des effets favorables sur le métabolisme cérébral, avec une diminution de la consommation cérébrale d'oxygène (111,133,134). En revanche, des doses élevées de rémifentanil (jusqu'à 3µg/kg/min) augmentent la consommation cérébrale d'oxygène (de 6,29 à 7.68 µg/100g/min) dans le lobe temporal et dans aires frontales (135).

Effets au niveau de l'EEG / électrocorticographie (EcoG)

Chez l'homme, de faibles doses administrées de manière continue entraînent une diminution non significative de la fréquence d'impulsion avec une activité EcoG de fond ralentie (136). En revanche, au cours de la chirurgie de l'épilepsie, le rémifentanil utilisé à forte dose augmente l'activité épileptogène à l'EcoG (fréquence des pointes ondes) facilitant la localisation de cette activité, mais supprime cette activité au niveau du cerveau sain avoisinant, minimisant la résection de tissu cérébral non-épileptogène (137,138).

d) Neurotoxicité

Au niveau cellulaire, il a été montré *in vitro* que les agonistes opioïdes pouvaient induire l'apoptose de nombreuses cellules : des neurones, des cellules neuronales embryonnaires et des cellules de la lignée du neuroblastome (139,140). Lors d'études pré-cliniques réalisées sur le chien non ventilé, il a été mis en évidence l'apparition de micro-hémorragies cérébrales diffuses, réversibles 14 jours après l'arrêt de l'administration de rémifentanil. La cause retenue était l'hypoxie plutôt que la toxicité directe du rémifentanil. Chez le rat, plusieurs études ont montré la toxicité neurologique dose dépendante des agonistes opioïdes (141–143). En effet, lorsqu'ils sont administrés à fortes doses, ils induisent des crises convulsives et des lésions cérébrales confirmées lors d'analyses nécropsiques (131). L'analyse anatomopathologique à J7 a retrouvé chez 19 de ces 40 rats, une dégénérescence neuronale aiguë dont la sévérité était corrélée à la posologie de rémifentanil. Les lésions étaient essentiellement localisées au niveau du système limbique : dans les cortex piriforme et entorhinal ainsi qu'au niveau de l'hippocampe. Il est à noter que les posologies utilisées de rémifentanil étaient 80 à 640 fois plus élevées que les posologies utilisées en anesthésie et réanimation chez l'homme (dans notre service, la posologie habituelle est d'environ 0,2µg/kg/min). Chez l'homme, il a été montré que le rémifentanil induisait également une

activité épileptoïde à type de crises tonico-cloniques généralisées, même chez les patients n'ayant aucun antécédent d'épilepsie. Les posologies utilisées étaient d'au moins 1 µg/kg/min en perfusion continue ou des bolus ont été réalisés, sans co – administration d'hypnotiques (144,145).

4.3.1.4. *La glycine*

a) Généralités

La glycine est un acide aminé et un neurotransmetteur inhibiteur au niveau cérébral et au niveau de l'inter-neurone de la moelle épinière. Elle induit une hyperpolarisation des neurones par modification de la conductance au chlore (147). Elle est métabolisée au niveau hépatique et éliminée au niveau rénal. Elle est utilisée comme excipient acide pour faciliter la préparation de l'Ultiva (117). Elle est connue pour avoir une toxicité neurologique, que nous allons détailler ci-dessous.

b) Neurotoxicité

Chez le chien, l'administration intrathécale de glycine, provoque une agitation et un déficit sensitivomoteur réversible (147). Cette première observation a été confirmée par une étude réalisée chez le rat : la glycine (et non le rémifentanyl) provoque un déficit moteur, réversible à l'arrêt de l'administration en continue en intrathécal. La spasticité peut être également améliorée par l'administration de glycine en intrathécal (148). Des modèles de chocs spinaux ont été réalisés chez l'animal. Chez ces animaux, les taux sériques de glycine étaient 2-3 fois plus élevés que chez les animaux présentant une spasticité sur lésions ischémique de moelle épinière (149).

Chez l'homme, il existe une entité : l'encéphalopathie liée à la glycine (150). Il s'agit d'une maladie génétique de transmission autosomique récessive, caractérisée par une anomalie dans le métabolisme de la glycine. Elle provoque son accumulation dans tous les tissus de l'organisme, dont le cerveau. C'est une maladie au pronostic sombre. Dans sa forme la plus sévère, elle se manifeste dès la naissance par une léthargie, une hypotonie et des myoclonies, évoluant souvent vers le décès. La forme infantile, moins sévère, se caractérise par un retard mental, une hypotonie et des convulsions. Ceci témoigne de la toxicité neurologique centrale de la glycine. Il existe cependant très peu d'études réalisées sur sa toxicité en cas d'administration par voie systémique. Les données sont contradictoires. Une étude est en faveur de l'augmentation du taux sanguin de glycine après plus de 72 heures de perfusion d'Ultiva®. Néanmoins, les taux sanguins mesurés sont bien inférieurs à la dose toxique et n'avaient aucune traduction clinique (151). Une étude a été réalisée chez l'insuffisant rénal. Elle n'a pas montré d'augmentation du taux de glycine sanguin, malgré son risque d'accumulation due à l'insuffisance rénale (152). Il n'existe pas à l'heure actuelle de cas d'atteinte neurologique liée à la glycine chez les patients de réanimation. De plus, les doses utilisées de rémifentanyl sont trop faibles pour entraîner un véritable risque d'accumulation sanguine de glycine, au delà du seuil de toxicité. Des études supplémentaires sont donc nécessaires chez des patients de réanimation, notamment pour des durées supérieures à 72 heures hors AMM.

4.3.1.5. Discussion autour des cas

L'utilisation de l'Ultiva® dans le service remonte à 2003, date à laquelle la pratique de la sédation légère a débuté dans l'unité. Le but est de sédater le moins possible les patients, tout en assurant une anxiolyse et une analgésie suffisantes. Les intérêts sont multiples :

diminution de la durée de ventilation mécanique, diminution des risques de pneumonies acquises sous ventilation mécanique, de syndrome de sevrage, de neuromyopathie de réanimation, ..., mais surtout, le patient est conscient sous sédation, ce qui permet un meilleur suivi neurologique. Ce type de sédation fait intervenir des médicaments très maniables, avec un faible risque d'accumulation, et donc de retard de réveil à l'arrêt de leur administration. L'Ultiva® présente ces propriétés, et peut être associé à un hypnotique : le Diprivan® lorsque l'anxiolyse est insuffisante. Régulièrement les posologies sont adaptées, notamment lors des séances d'OHB où les doses de sédation sont souvent majorées (devant l'agitation du patient, les difficultés ventilatoires...). Ceci peut expliquer pourquoi certaines atteintes neurologiques n'ont été objectivées qu'en sortie de séances d'OHB, lorsque les doses de sédation ont été diminuées avec retour à une sédation légère. Comme nous l'avons décrit, les doses utilisées même en cas de majoration importante (lors des séances d'OHB par exemple) restent bien inférieure aux doses ayant une potentielle toxicité neurologique. De plus, les patients étaient tous sous hypnotique (Diprivan® pour neuf patients et Hypnovel® pour un patient), ce qui minimisait encore plus le risque de crises convulsives pendant les majorations de dose d'Ultiva®.

Concernant une toxicité éventuelle de la glycine, nous n'avons pas réalisé son dosage sérique. En effet, les doses utilisées d'Ultiva® étaient faibles, avec un faible risque d'accumulation. Les données de la littérature sont cependant contradictoires, avec un risque potentiel d'accumulation décrit dans certaines études. A l'avenir, il serait donc intéressant de doser la glycine sérique chez les patients présentant ce type de symptomatologie neurologique, même si son imputabilité semble faible.

4.3.2. Sucralfate (Ulcars[®])

4.3.2.1. Généralités

L'ulcère dit de « stress » est une complication fréquente en réanimation, car elle concerne jusqu'à 70% des patients au 3^{ème} jour d'hospitalisation et qu'elle est associée à une mortalité importante en cas d'hémorragie (153,154). Différentes thérapeutiques ont été testées pour diminuer sa survenue. La littérature sur le sujet est abondante, avec des résultats parfois contradictoires. L'Ulcars[®] serait aussi efficace que les inhibiteurs de la pompe à proton et les anti-H2, associé à un risque moindre de pneumonie nosocomiale (155). En effet, le sucralfate ne diminue pas l'acidité gastrique, ce qui permet une meilleure prévention de la pullulation microbienne.

4.3.2.2. Composition et effets

a) Activité anti – ulcérogène

Le sucralfate est un sel d'aluminium, qui agit en tapissant la muqueuse pendant plusieurs heures après son ingestion. Il se fixe préférentiellement sur les zones ulcérées, où il agit en inhibant la pepsine et les sels biliaires, agressifs pour la muqueuse. Il favorise également la synthèse de bicarbonate et de prostaglandine E2. Il favoriserait également le renouvellement cellulaire en stimulant la synthèse de l'epidermal growth factor (EGF). Toutes ces actions sont protectrices pour la muqueuse gastrique.

b) Effets indésirables

Sur le plan neurologique, les effets indésirables rapportés sont des céphalées. Sur le plan digestif, s'agissant d'un ralentisseur du transit, il induit des constipations et des douleurs abdominales. A l'extrême, de véritables cas de bézoards gastriques ont été décrits (156,157). Enfin, sur le plan métabolique, du fait de la teneur élevée en glucides des excipients, des désordres glycémiques ont été rapportés principalement chez des patients diabétiques.

c) Composition / Toxicité de l'Ulcars[®]

Un gramme d'Ulcars[®] contient 200mg d'aluminium. Ce dernier est libéré dans l'estomac à pH acide. Sa toxicité vient essentiellement de la toxicité de l'aluminium.

4.3.2.3. *Aluminium*

a) Généralités

Au total, l'organisme contient 30 à 50mg d'aluminium. Ces derniers sont répartis pour : 50% dans l'os, 23% dans le poumon, 23% dans le foie et 4% dans le système nerveux central, le tissu hématopoïétique et le tissu immunitaire. Seulement 5% de l'aluminium ingéré est absorbé. Dans le sang, il est transporté sous forme liée aux protéines, essentiellement par l'albumine et la transferrine. Sa concentration plasmatique normale est inférieure à 5-10µg/L. Son élimination se fait principalement par excrétion rénale.

b) Toxicité de l'aluminium

- Toxicité aiguë : chez l'animal, les seuils létaux sont variables selon les études, avec une DL50 variant de 0,14 à 6,20g/kg. Chez l'homme, il existe peu de données sur les effets d'une ingestion massive. A l'heure actuelle, seuls des cas de douleurs abdominales et

d'éruptions cutanées ont été signalés. Aucun décès imputable à l'ingestion de fortes quantités d'aluminium n'a encore été recensé.

- Toxicité chronique (158,159) : la toxicité de l'aluminium est essentiellement due à une exposition chronique. La majorité des données toxicologiques est issue d'intoxications chez des patients travaillant dans la métallurgie et chez les patients dialysés chroniques. Elle était liée à un taux élevé d'aluminium dans l'eau des bains de dialyse et à l'utilisation d'hydroxyde d'aluminium pour chélater le phosphore. Elle était connue sous le nom de « démence des dialysés », car à l'époque, des troubles cognitifs apparaissaient chez beaucoup de patients dialysés. Les concentrations plasmatiques chez ces patients étaient supérieures à 100-200µg/L. Chez les sujets dialysés sans encéphalopathie, elles n'étaient que de 30-40µg/L, mais restaient bien supérieures aux taux sériques normaux.

c) Présentation clinique : l'encéphalopathie à l'aluminium (158)

Les signes cliniques sont aspécifiques. Les premiers signes à apparaître sont des troubles du langage associant à des degrés variables une lenteur de l'élocution, une dysnomie et une dyspraxie. Puis, peuvent apparaître des myoclonies, un syndrome cérébelleux, des troubles de la mémoire et psychiatriques, pouvant évoluer vers une démence. A l'extrême, des troubles de la conscience peuvent survenir.

4.3.2.4. Toxicité neurologique du sucralfate

Les données de la littérature sont contradictoires. Seule une étude a montré que les taux plasmatiques d'aluminium étaient inchangés sous traitement par sucralfate (160). D'autres études ont montré qu'aux posologies usuelles et même pour un traitement de courte

durée, les taux plasmatique et urinaire d'aluminium augmentaient significativement, indépendamment de la présence ou non d'une insuffisance rénale pouvant nécessiter une épuration extra-rénale (161-163). Cependant, la concentration plasmatique d'aluminium restait nettement inférieure au seuil de toxicité. Le taux d'absorption intestinale d'aluminium mesuré chez des patients de soins intensifs était de seulement 0,019% (161,162). A l'heure actuelle, aucun cas d'encéphalopathie liée à l'aluminium n'a été publié lors d'un traitement par sucralfate, y compris lors d'une prise accidentelle.

4.3.2.5. *Discussion autour des cas*

Le sucralfate est utilisé en première intention dans notre service dans la prévention de l'ulcère de stress et de son risque hémorragique. En effet, selon les études, il serait aussi efficace que les inhibiteurs de la pompe à proton et les anti-H₂, avec un taux de pneumonies nosocomiales associées moins important (155). Ainsi, 9 patients sur les 10 ont bénéficié de ce traitement. Selon les règles de prescription, la dose de sucralfate prescrite dans le service est de 1g toutes les 6 heures. A cette posologie, le risque d'accumulation sérique d'aluminium existe selon certaines études, mais reste bien inférieur au seuil de toxicité (161-163). Ce risque est minimisé car nos patients ne souffraient pas d'insuffisance rénale. Il n'existait aucun risque d'altération de la clairance rénale de l'aluminium et donc d'accumulation chez nos patients. Devant ce faible risque de toxicité, nous n'avons pas réalisé de dosage sérique d'aluminium.

4.3.3. Métronidazole (Flagyl®)

4.3.3.1. Introduction

Le métronidazole est un agent antimicrobien utilisé dans le traitement contre les germes anaérobies et protozoaires. Il fait partie de la famille des 5-nitro-imidazolés. Les espèces sensibles sont principalement les bactéries anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* ...), mais aussi les bactéries aérobies gram négatif comme *Helicobacter pylori*. Les germes résistants sont essentiellement les bactéries aérobies gram positifs (comme les actinomyces) et *Propionibacterium acnes* pour les anaérobies. Sa biodisponibilité par voie orale est de 100%. Il diffuse très bien au niveau des poumons, du foie, des reins, de la peau, du LCR, de la salive, du liquide séminal et des sécrétions vaginales. Son métabolisme est hépatique, principalement par oxydation. Deux métabolites sont ainsi formés : un métabolite alcool, bactéricide sur les germes anaérobies, et un métabolite acide, en plus faible quantité, ayant également une activité bactéricide. Son excrétion est principalement urinaire.

4.3.3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables recensés dans la littérature sont des troubles gastro-intestinaux (goût métallique, douleur épigastrique...), cutanées (prurit, urticaire...), hématologiques par atteinte centrale de la moelle osseuse et neurologiques.

4.3.3.3. *Effets neurologiques*

Les cas de neurotoxicité au Flagyl® sont rares, avec essentiellement des cas rapportés. Leur incidence est donc inconnue. Sa neurotoxicité serait principalement liée à la dose cumulée sur le long terme plutôt qu'à une exposition aiguë massive (164). Les atteintes neurologiques sont variables, avec des cas de neuropathies périphériques essentiellement sensitives, d'encéphalopathie, de syndrome cérébelleux et plus rarement de convulsions (165–167).

a) Atteinte périphérique

Elle serait liée à une dégénérescence axonale non spécifique, ainsi qu'une atteinte des fibres myélinisées. Les métabolites du métronidazole pourraient également se fixer sur l'ARN neuronal et inhiber la synthèse protéique (168,169). A l'EMG, sont retrouvés des signes de neuropathie axonale distale sensitive et plus rarement une atteinte sensitivo-motrice (164,165). La dose cumulée entraînant une atteinte périphérique est variable : de 13,2 à 228g, avec une installation de neuropathie 2 semaines à 6 mois après l'initiation du traitement (170). L'arrêt du traitement permet une amélioration lente et souvent partielle des troubles.

b) Atteinte centrale

Les différentes symptomatologies objectivées sont les convulsions, les troubles de la conscience et l'apparition d'un syndrome cérébelleux (165). Leur atteinte est souvent liée à une prise importante et de manière chronique. Ceci est à nuancer devant la publication de cas d'atteinte centrale pour des prises inférieures à une semaine, voire 3 jours, et donc sans véritable lien de dose / toxicité (171). La gravité de ces atteintes ne sont pas corrélées au taux sérique de métronidazole, ni aux fonctions hépatique et rénale (172). L'amélioration des

signes débute 6 jours après l'arrêt du traitement. L'IRM montre des lésions symétriques au niveau du noyau dentelé cérébelleux, des olives inférieure et supérieure, des noyaux abducens, vestibulaire, rouge en signal écho-spin T2 et T2 flair, et hyposignal T1. Aucun rehaussement après gadolinium n'a été mis en évidence (173). Les lésions sont bilatérales et symétriques. A noter que l'atteinte du noyau dentelé du cervelet est une atteinte spécifique de toxicité du Flagyl®. A l'arrêt du traitement, on observe une normalisation des lésions IRM. En cas d'encéphalopathie, un hypersignal en T2 Flair au niveau de la substance blanche supratentorielle et du corps calleux peut être constaté (174). La pathogénie de la toxicité du métronidazole sur le système nerveux central n'est pas élucidée. Cependant les anomalies observées à l'IRM ainsi que leur réversibilité plaident en faveur d'un œdème cytotoxique et non d'une dégénérescence axonale. Une autre hypothèse serait la modulation de l'acide gamma-aminobutyrique au niveau du récepteur du neurotransmetteur inhibiteur (GABA) à l'intérieur des systèmes cérébelleux et vestibulaire (175).

4.3.3.4. *Discussion autour des cas*

Parmi les 10 patients, quatre seulement ont été exposés au métronidazole. Il s'agit des patients n°1, n°2, n°4 et n°6. Dans le cadre des cellulites cervicales, les posologies habituelles prescrites sont de 500mg toutes les 8 heures, par voie intraveineuse. Les quatre patients ont reçu respectivement : 500mg, 1500mg, 6g et 6g en dose cumulée, avant apparition des premiers signes neurologiques. Ces doses sont bien inférieures au seuil de toxicité décrit habituellement dans la littérature.

Concernant le patient n°1, il a reçu une unique dose de 500mg de Flagyl®. Les signes cliniques sont apparus 9 jours après cette injection. Son imputabilité est donc peu probable : il

n'a jamais été décrit une atteinte aussi sévère pour une dose cumulée si faible. De plus le traitement est l'arrêt de l'exposition. Dans ce cas ci, le patient se dégrade sur le plan neurologique, alors qu'il n'est plus exposé au Flagyl®. Il en est de même pour le patient n°2, avec apparition des signes neurologiques plus de 10 jours après la prise de Flagyl® et pour une dose cumulée de 1500mg.

Concernant les patients n°4 et n°6, la dose cumulée de Flagyl® avant déclaration de leur symptomatologie était faible : 6 grammes. Le délai de survenue des atteintes est très court par rapport aux descriptions habituelles dans la littérature (mais possible). Les bilans paracliniques réalisés (IRM et EMG) ne permettent pas de conforter ce diagnostic. Pour ces 2 patients, l'évolution neurologique a été favorable sans interruption du traitement par Flagyl®, prescrit pendant toute son hospitalisation à la même posologie. Son imputabilité dans la survenue de son atteinte neurologique est donc quasi nulle.

4.3.4. Protoxyde d'azote

4.3.4.1. Introduction

Le protoxyde d'azote (N₂O) est utilisé en anesthésie depuis plus d'un siècle, initialement pour son effet analgésique lors de chirurgie dentaire (176). Aujourd'hui encore, ce gaz à effet de serre est utilisé à l'hôpital, notamment en anesthésie et dans les services d'urgences et de pédiatrie. Il possède des propriétés intéressantes : analgésique, anxiolytique, anesthésique et euphorisante. Comme nous le verrons plus loin, son utilisation est contre indiquée dans deux cas : le déficit connu ou probable en vitamine B12 ou B9 et les

épanchements aériques de cavités non extensibles (type pneumothorax non drainé). Des effets neurotoxiques, hématologiques, immunologiques et digestifs (nausées et vomissements en post-opératoires) lui ont été attribués.

4.3.4.2. *Propriétés*

Il s'agit un gaz formé de 2 atomes d'azote et d'un atome d'oxygène. Il possède une faible liposolubilité. Rapidement, sa concentration alvéolaire dans les poumons égale donc la concentration inhalée. Il est ensuite transporté dans le sang sous forme dissoute. Etant très peu stocké dans les tissus graisseux, sa distribution privilégie les tissus richement vascularisés tels que le cerveau. Il n'est pas métabolisé et son élimination se fait uniquement par voie pulmonaire (177). Le protoxyde d'azote possède un pouvoir anesthésique dès que sa concentration alvéolaire atteint 104% (résultats obtenus en condition d'hyperbarie) (178). En normobarie, il est donc toujours associé à d'autres anesthésiques intra-veineux ou inhalés comme les halogénés. L'effet recherché est alors double. Lorsqu'il est co-utilisé avec un gaz anesthésiant, sa diffusion rapide de l'alvéole vers le compartiment sanguin entraîne une augmentation de la concentration alvéolaire de l'halogéné et donc augmente la vitesse d'induction de l'anesthésie. Il s'agit de l'effet second gaz (179,180). De plus, son utilisation comme co-anesthésiant permet de réaliser une épargne en consommation d'anesthésiques (qu'ils soient inhalés ou intraveineux) (181).

4.3.4.3. *Mécanisme d'action*

Très débattu, 3 hypothèses expliqueraient son mode d'action. Tout comme les benzodiazépines, il faciliterait la neurotransmission GABAergique qui est inhibitrice, en

agissant sur la sous-unité alpha des récepteurs aux benzodiazépines (182). Il entrainerait également l'activation des canaux potassiques TREK-1, conduisant à l'hyperpolarisation du neurone, et l'inhibition du récepteur à la NMDA, entraînant une inhibition des courants transmembranaires (183-185).

4.3.4.4. *Effets indésirables*

Un certain nombre d'effets indésirables ont été décrits. Pour commencer le protoxyde d'azote majore le risque de nausées et vomissement en post-opératoire. L'hypothèse physiopathologique serait une augmentation des pressions dans l'oreille moyenne (186).

Ce dernier diffusant facilement dans les cavités fermées (30 fois plus que l'azote), il va « remplir » les cavités plus vite que l'azote n'en sort. Ceci provoque une augmentation des pressions des cavités fermées et une augmentation du volume des cavités expansibles avec risque de barotraumatisme (187).

Le N₂O provoque une dépression du baroréflexe et une augmentation du tonus sympathique. Il est également dépresseur myocardique en modulant les flux calciques entrants des myocardiocytes (188-190).

Au niveau cérébral, il entraîne une augmentation du débit sanguin cérébral, du métabolisme et de la pression intracrânienne (191). Des effets hilarants lui sont attribués, avec parfois des effets complètement inverses. De véritables cas de toxicomanie au N₂O ont été rapportés, avec des effets décrits similaires à ceux du LSD (Diéthylamide de l'acide lysergique).

4.3.4.5. Toxicité

a) Sur le plan neurologique

Le protoxyde d'azote oxyde le cobalt présent dans la vitamine B12, et inhibe la méthionine synthétase (enzyme intervenant dans la synthèse d'ADN, d'ARN, de myéline et de catécholamines), avec réduction de son activité enzymatique de près de 50%. Ceci est observé au niveau des cellules hépatiques et neuronales, seulement 1 heure après le début de l'exposition au N₂O (192). La toxicité du N₂O est avant tout médullaire. Cliniquement, l'inhibition de cet enzyme se traduit par un tableau de sclérose combinée de moelle, comme dans le syndrome de Biermer. Cette atteinte n'apparaît qu'en cas d'exposition prolongée (comme chez les toxicomanes au protoxyde d'azote). Il est fréquemment associé une polyneuropathie sensitivomotrice par atteinte démyélinisante des fibres longues, ainsi qu'une atteinte latérale de la moelle (193,194). Cependant, les patients ayant un déficit en vitamine B12 au préalable, ont un risque accru d'atteinte démyélinisante après exposition unique et brève au N₂O, avec récupération potentielle après supplémentation en vitamine B12 (195). Il convient donc de doser chez tous les patients carencés et avant exposition au N₂O, la vitamine B12, l'homocystéinémie et éventuellement une analyse ADN du gène codant pour le récepteur MTHF. Une supplémentation par vitamine B12 et folates peut être réalisée en préopératoire, afin de limiter le risque de toxicité lié à l'exposition au N₂O pendant l'anesthésie.

b) Sur le plan hématologique

L'atteinte hématologique est essentiellement redoutée en cas d'exposition aiguë au N₂O. Les carences vitaminiques favoriseraient sa toxicité médullaire. L'atteinte touche essentiellement les cellules à renouvellement rapide et donc les cellules de la moelle osseuse. Il peut apparaître une anémie normocytaire arégénérative avec mégalo-blastose, pouvant être

décelée après quelques heures d'anesthésie, et pouvant persister plusieurs jours après exposition (196). Le protoxyde d'azote peut également générer une immunosuppression, par diminution de la prolifération des cellules monocytaires, et une baisse du chimiotactisme des polynucléaires.

4.3.4.6. *Discussion autour des cas*

Seuls les patients n°2, n°7 et n°8 ont été exposés en per-opératoire au N₂O, pendant respectivement : 1 heure (à FiN₂O 40%), 2 heures (à FiN₂O 50%) et 1 heure (à FiN₂O 50%). Les manifestations neurologiques présentées par ces 3 patients sont apparues à distance, respectivement : 10, 7 et 4 jours. En cas de toxicité aiguë (essentiellement chez les patients carencés), les signes neurologiques apparaissent rapidement après exposition. Son imputabilité est donc faible.

De plus, la toxicité neurologique du N₂O se caractérise par des atteintes médullaire et/ou périphérique. Cliniquement le patient n°2 présentait un syndrome médullaire sensitif de niveau T4, mais associé à une atteinte centrale par atteinte du nerf VI droit. La patiente n°7 présentait un niveau sensitif T10 mais associé à une atteinte centrale avec trouble de la conscience, syndrome cérébelleux et une atteinte des paires crâniennes. Tandis que le patient n°8 présentait une atteinte centrale avec souffrance cérébrale à l'EEG. L'IRM a objectivé des atteintes cérébrales et/ou du tronc cérébral chez ces 3 patients et médullaire au niveau cervical pour les patients n°2 et n°3. Ces dernières ne sont pas des localisations classiques, décrites dans le cadre des intoxications au protoxyde d'azote.

4.3.5. Bêta – lactamines

4.3.5.1. Généralités

Les bêta-lactamines appartiennent à une classe d'antibiotiques bactéricides. Elles possèdent toutes un noyau bêta-lactame, ce qui leur confère des similarités sur le plan pharmacologique. Ainsi, le noyau bêta-lactame détermine la cible bactérienne, tandis que leur chaîne latérale détermine le spectre antibactérien ainsi que les propriétés pharmacologiques (197,198). Il existe différents types de bêta-lactamines : les pénicillines (G, M, A, carboxypénicilline, uréido-pénicilline, amidino-pénicilline), les céphalosporines (de la 1^{ère} à la 4^{ème} génération), les carbapénèmes et les monobactames. Leur mécanisme d'action est une inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, plus précisément du peptidoglycane, polymère réticulé de la paroi bactérienne responsable de la forme et de la rigidité de la bactérie. Cette inhibition est secondaire à un blocage par liaison covalente de différentes enzymes, les rendant inactives. Ces enzymes sont regroupées sous le terme de protéines liant les pénicillines ou PLP, regroupant : les transpeptidases, les endo-peptidases et les carboxypeptidases. L'affinité pour les PLP est variable selon les antibiotiques, avec pour conséquence des concentrations minimales inhibitrices différentes pour une même bactérie. Cette inhibition de la synthèse du peptidoglycane est à l'origine d'un effet bactériostatique, ne s'exerçant que sur les populations bactériennes en phase de croissance. La bactéricidie est liée à la libération secondaire d'enzymes lytiques bactériens : les autolysines. Il en résulte une activité bactéricide temps-dépendante. Les β -lactamines diffusent très bien dans tous les tissus, sauf dans le liquide cérébro-spinal, où la diffusion est améliorée en cas d'inflammation des méninges et lors d'utilisation de fortes doses d'antibiotiques. Leur élimination est principalement rénale par deux mécanismes : la filtration glomérulaire et l'excrétion urinaire

au niveau du tube contourné proximal. Ceci explique leur accumulation en cas d'insuffisance rénale.

4.3.5.2. Rationnel de l'Augmentin[®] dans les cellulites cervicales

Les études bactériologiques qui ont exploré l'écologie bactérienne rencontrée dans les cellulites cervicales communautaires ont mis en évidence la responsabilité de bactéries aérobies ou anaérobies commensales de la sphère ORL avec principalement : (199)

- des streptocoques du groupe *milleri* (*anginosus*, *constellatus*, *intermedius*),
- des staphylocoques à coagulase négative
- des *Staphylococcus aureus*
- des streptocoques pyogènes
- des *Prevotella*

L'antibiothérapie probabiliste dans ces infections peut donc reposer sur l'association d'une pénicilline A et d'acide clavulanique (Augmentin[®]). Devant la gravité de l'infection, la voie d'administration privilégiée est la voie intraveineuse. La durée du traitement dépend de l'évolution locale et générale, avec une durée moyenne de traitement de 10-15 jours.

4.3.5.3. Effets indésirables

Les bêta-lactamines sont connues pour occasionner des troubles digestifs allant de la simple dyspepsie à la colite pseudomembraneuse. Elles sont responsables de réactions allergiques, parfois graves, comme la survenue d'œdème de Quincke ou d'un syndrome de Lyell. Des troubles de l'hématopoïèse sont possibles, ainsi que des anémies hémolytiques.

Elles entraînent également des complications neurologiques. Nous allons les détailler ci-dessous.

4.3.5.4. *Complications neurologiques*

a) Historique

La toxicité neurologique des bêta-lactamines est connue depuis longtemps. La première description de cette toxicité a été rapportée en 1945 par Johnson et Walker. Ils ont constaté dans un modèle animal que l'injection au niveau du cortex cérébral de pénicilline entraînait des modifications comportementales, rapidement suivies de crises convulsives tonico-cloniques généralisées (200-203). La pénicilline reste d'ailleurs très utilisée pour induire des convulsions dans des modèles animaux (204,205). Chez l'homme, l'injection de benzyl-pénicilline dans l'espace sous-arachnoïdien ou par voie intra-ventriculaire était recommandée pour le traitement des méningites bactériennes. Il va s'en suivre en 1945, la publication de crises convulsives après injection accidentelle d'une dose importante de pénicilline par voie intra-thécale chez un enfant (203). Cet abord a donc été abandonné pour privilégier la voie intraveineuse. Rapidement, vont être publiés des cas d'encéphalopathies liées à l'utilisation de pénicilline par voie intraveineuse (206).

b) Physiopathologie

La toxicité cérébrale des bêta-lactamines repose sur l'analogie structurale entre le noyau bêta-lactame et l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce dernier est un neurotransmetteur inhibiteur présent dans toutes les structures cérébrales. Il est contenu dans les granules pré-synaptiques. Une fois libéré dans la fente synaptique, il se lie aux récepteurs post-synaptiques de type GABA-A et GABA-B. Ces derniers sont couplés à un canal chlore,

dont l'activation entraîne une inhibition de la neurotransmission et donc un déséquilibre entre les systèmes excitateur et inhibiteur. Ce déséquilibre s'effectue au profit d'une hyperexcitabilité cérébrale, avec survenue potentielle d'une activité épileptiforme. La cible des bêta-lactamines est le récepteur GABA-A avec différents sites de liaison possibles :

- par antagonisme direct au niveau du site de fixation du GABA (207)
- un site de liaison spécifique des bêta-lactamines, à l'intérieur du récepteur GABA-A, qui induit une diminution de la durée d'ouverture du canal du récepteur (208)
- par antagonisme direct sur le site de fixation des benzodiazépines, ce qui explique l'efficacité partielle des benzodiazépines dans le traitement des encéphalopathies aux bêta-lactamines (209)
- par fixation sur le même récepteur que la picrotoxine (puissant pro-épileptogène issu de la plante Coque du Levant). La mutation de ce récepteur entraîne une inactivation de la picrotoxine et des bêta-lactamines (210)
- par interaction directe avec le canal chlore, le maintenant dans une position ouverte non fonctionnelle (211)

La structure neurotoxique étant le noyau bêta-lactame, l'hydrolyse de ce dernier par une pénicillase entraîne la perte de l'effet pro-épileptogène (204,212). Cette neurotoxicité a été rapportée pour toutes les bêta-lactamines, mais plus volontiers pour les pénicillines, les carbapénèmes et les céphalosporines de troisième et quatrième générations (212-215).

c) Clinique

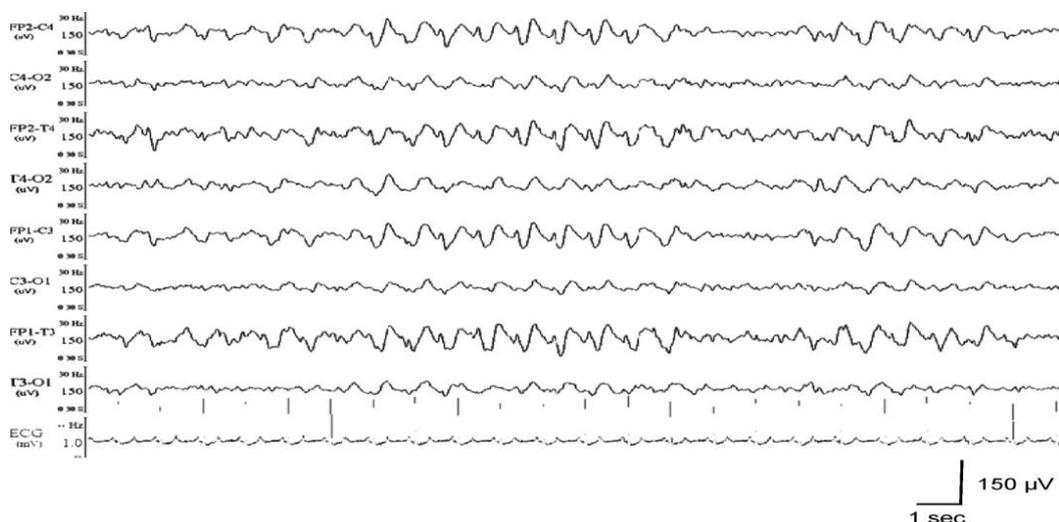
Les signes cliniques sont aspécifiques. Ils réalisent un tableau d'encéphalopathie, avec des manifestations cliniques variables et inconstantes. Des troubles de la conscience avec somnolence, désorientation temporo-spatiale et hallucinations ont été décrits dans la

littérature. Ils peuvent être associés à des myoclonies et à des tremblements. A l'extrême, de véritables comas et crises convulsives avec évolution possible vers un état de mal épileptique ont été également décrits (213,216,217). Le délai de survenue de l'encéphalopathie après exposition aux bêta-lactamines est variable, s'étendant de 1 à 7 jours. Le délai de récupération peut aller de 2 à 8 jours à l'arrêt des bêta-lactamines (214).

d) Bilan diagnostique

L'électroencéphalogramme (EEG)

L'EEG est un examen clé car il permet une orientation diagnostique. Il met en évidence un aspect non spécifique d'encéphalopathie métabolique avec la présence d'ondes lentes pouvant revêtir un aspect triphasique (onde initiale de faible amplitude négative, suivie d'une onde de grande amplitude positive puis d'une onde négative plus lente) de manière diffuse, prédominant dans les régions frontales et survenant par bouffées plus ou moins longues en fonction de la sévérité de l'atteinte. L'EEG peut retrouver un aspect pseudopériodique avec une période courte (inférieure à 4 secondes), notamment dans les encéphalopathies au céfépime (214,218). Voici un enregistrement EEG mettant en évidence des ondes triphasiques avec activité de fond ralentie (219) :



L'injection de benzodiazépines pendant l'enregistrement semble avoir des effets variés, avec amélioration ou non du tracé. L'EEG permet aussi d'assurer le suivi, avec normalisation complète après arrêt de l'exposition aux bêta-lactamines ou diminution des posologies. A noter qu'il peut également montrer des signes de crises convulsives voire d'état de mal épileptique.

Dosage

Le dosage spécifique de l'antibiotique incriminé dans le sang et/ou dans le liquide cérébro-spinal permet de mettre en évidence un surdosage. Il permet également de rechercher des facteurs favorisants, comme l'insuffisance rénale ou l'hypoalbuminémie, et d'éliminer les autres causes d'encéphalopathies métaboliques (comme une hyponatrémie, une encéphalopathie hépatique ...)

e) Facteurs de risque à développer des complications neurologiques (220-223)

L'insuffisance rénale

Les bêta-lactamines étant principalement éliminées par le rein, l'insuffisance rénale augmente la demi-vie d'élimination du médicament. L'acidose métabolique liée à l'insuffisance rénale intervient également en déplaçant l'équilibre vers la forme libre active du médicament, non fixée aux protéines de transport. Pour toutes ces raisons, il y a risque d'accumulation et de surdosage. L'adaptation de la posologie est donc indispensable chez le patient insuffisant rénal.

Autres facteurs de risque

Les autres facteurs de risque décrits sont : l'âge (les patients jeunes ou âgés), des antécédents d'atteinte neurologique comme l'épilepsie, l'utilisation de médicaments qui

abaissent le seuil épileptogène comme les fluoroquinolones, l'administration par voie intraventriculaire...

f) Evolution

L'évolution est favorable, généralement sans séquelles à l'arrêt ou lors de l'adaptation des posologies de l'antibiotique. Dans les formes graves d'encéphalopathie, l'évolution peut aller jusqu'au décès (224).

4.3.5.5. *Discussion autour des cas*

Dans le cadre des cellulites cervico-faciales, l'Augmentin[®] est l'antibiotique intraveineux utilisé en première intention dans notre service. Selon des études bactériologiques, il est en effet adapté à l'écologie bactérienne rencontrée dans ce type de localisation de cellulite. La dose d'Augmentin[®] prescrite dans le service est de 2g toutes les 8 heures. Selon les règles de bonne pratique, la posologie est systématiquement adaptée à la fonction rénale, estimée au lit du patient par le calcul de la clairance de la créatinine. La durée du traitement dépend essentiellement de l'évolution locale. Pour la patiente présentant une cellulite d'une extrémité et dont la porte d'entrée était digestive, l'antibiothérapie habituelle du service repose sur l'association de Tazocilline[®] et de Gentalline[®] ou de Ciflox[®] en cas d'insuffisance rénale. Elle est également adaptée à l'écologie bactérienne de ce type de cellulite et à la fonction rénale. Concernant nos autres patients, le risque de surdosage était minime, car ils ne souffraient pas d'insuffisance rénale, avec des posologies utilisées standards. De plus, ils ne présentaient pas ou peu de facteurs de risque. Il existait donc un faible risque d'accumulation et de toxicité. Les atteintes présentées par les patients différaient de la sémiologie rencontrée des encéphalopathies métaboliques. De plus, les explorations

EEG lorsqu'elles ont été réalisées, n'ont pas objectivé de tracé métabolique, avec notamment une absence d'onde triphasique. Devant ce faible risque de toxicité et l'absence d'argument clinique et paraclinique, nous n'avons donc pas réalisé de dosage de bêta-lactamines pour nos patients.

4.3.6. Autres médicaments

Nous finirons par énumérer les atteintes neurologiques attribuées aux différents traitements, auxquels ont été exposés certains patients avant l'apparition des troubles neurologiques. Leur imputabilité dans la survenue de ces atteintes neurologiques est faible.

Les différents médicaments étaient :

- Hydroxyzine (Atarax[®]) : asthénie, somnolence, céphalée, vertiges, crise convulsive, dyskinésies
- Prednisolone (Solupred[®]) : euphorie, insomnie, syndrome confusionnel, crise convulsive
- Néfopam (Acupan[®]) : somnolence, vertige et crise convulsive
- Énoxaparine (Lovenox[®]) : pas d'atteintes neurologiques connues en dehors des complications hémorragiques
- Spiramycine/métronidazole (Birodogyl[®]) : nous ne revenons pas sur le métronidazole. La spiramycine est connue pour donner comme complications des paresthésies.
- Esoméprazole (Inexium[®]) ou Pantoprazole (Eupanthol[®]) : somnolence, céphalées, paresthésies, dysgueusie

- Perindopril/indapamide (Bipreterax[®]) : asthénie, céphalée, syndrome confusionnel, paresthésies
- Acebutolol (Sectral[®]) : asthénie
- Lercanidipine (Lercan[®]) : somnolence, céphalée, syndrome extrapyramidal
- Allopurinol (Zyloric[®]) : céphalée, neuropathie périphérique
- Gabapentine (Neurontin[®]) : somnolence, céphalée, syndrome confusionnel, dysesthésies, ataxie, crise convulsive, amnésie, nystagmus, hypokinésie
- Xelox, protocole chimiothérapie ELOXATINE (Oxaliplatine[®]) / XELODA (Capécitabine[®]) : paresthésies et neuropathies périphériques (toxicité cumulative, régresse après arrêt du traitement)
- Folfex, protocole chimiothérapie ELOXATINE (Oxaliplatine[®]) / 5 FU : neuropathie sensitive périphérique, ataxie cérébelleuse, dysesthésies pharyngo-laryngées (entraînant des pseudo-spasmes laryngés)
- Bevacizumab (Avastin[®]) : neuropathie périphérique, accident vasculaire cérébral, céphalée, somnolence, dysgueusie, dysarthrie

4.4. Encéphalopathie liée au sepsis

4.4.1. Introduction

A l'époque, Hippocrate avait déjà décrit des cas de « délire » au cours d'infections graves. Par la suite, un grand nombre de cas similaires ont été publiés. Actuellement, l'encéphalopathie liée au sepsis est une entité reconnue. Elle correspond à la répercussion cérébrale d'une infection. Sa définition est un « dysfonctionnement cérébral diffus, induit par

la réponse systémique à une infection, sans arguments cliniques et paracliniques pour une agression infectieuse directe du système nerveux central » (225). Cette définition ne fait pas intervenir le statut hémodynamique du patient. L'insuffisance circulatoire comme dans choc septique n'est donc pas une condition nécessaire à sa survenue. Malgré les progrès actuels dans le domaine, elle reste associée à une morbi-mortalité importante (226–229).

4.4.2. Physiopathologie (230–232)

Elle est complexe. Plusieurs mécanismes sont incriminés et associés à des degrés variables : une atteinte de la BHE avec passage de cytokines pro-inflammatoires neurotoxiques, une atteinte de la microvascularisation cérébrale avec dysfonction mitochondriale neuronale, un déséquilibre de la neurotransmission intracérébrale avec essentiellement une altération de la neurotransmission cholinergique, bêta-adrénargique, GABAergique et sérotoninergique prédominant au niveau du cortex et de l'hippocampe. Ceci pourrait expliquer les troubles de du comportement lors de la phase aiguë et de la mémoire à long terme.

4.4.3. Clinique (225)

Classiquement, les premières manifestations sont contemporaines de l'apparition du sepsis. Dans certains cas, elles peuvent le précéder. Les présentations cliniques sont variées. Le plus fréquemment, l'encéphalopathie débute par un syndrome confusionnel associant à des degrés variables : une désorientation temporo-spatiale, une inversion du rythme nyctéméral, des hallucinations. Ces signes sont fluctuants au cours de la journée. Cela peut s'accompagner

d'un syndrome dysautonomique avec : des variations de la fréquence cardiaque et/ou de la pression artérielle, des troubles du rythme à type d'arythmie.... Secondairement peuvent s'installer des troubles de la conscience, avec évolution possible vers un coma. Habituellement, les réflexes ostéo-tendineux sont normaux, ainsi que l'examen des paires crâniennes. Les réflexes cutanéoplantaires sont en flexion et il n'existe pas de déficit sensitivomoteur. A cela s'ajoutent d'autres signes neurologiques inconstants. L'examen neurologique pourra mettre en évidence une rigidité oppositionnelle (résistance aux mouvements passifs dépendante de la vitesse du déplacement imposée par l'examineur). Plus rarement, les patients peuvent présenter des mouvements anormaux à type d'astérisis, de tremblements ou de myoclonies. Des signes de focalisation peuvent être retrouvés, ainsi qu'une atteinte des paires crâniennes. A l'extrême, peuvent survenir des crises convulsives, généralement tonico-cloniques généralisées.

4.4.4. Paraclinique

Avant de retenir le diagnostic d'encéphalopathie liée au sepsis, il est indispensable d'éliminer d'autres causes neurologiques. Il s'agit avant tout d'un diagnostic d'élimination.

4.4.4.1. *L'électro-encéphalogramme (EEG) (233–235)*

Il s'agit d'un examen indispensable. Il permet d'orienter le diagnostic, d'objectiver la gravité de l'atteinte et d'évaluer le pronostic. Il permet parfois la détection d'une atteinte précoce alors que l'examen neurologique est encore normal (236).

Les atteintes non spécifiques sont classées en cinq stades :

- Stade 1 : correspondant à un tracé normal
- Stade 2 : prédominance d'ondes thêta
- Stade 3 : prédominance d'ondes delta
- Stade 4 : ondes triphasiques
- Stade 5 : bouffées suppressives ou « burst suppression »

Dans les formes les plus graves, l'EEG peut mettre en évidence un état de mal épileptique.

4.4.4.2. *La ponction lombaire (225)*

Souvent réalisée dans le contexte de syndrome confusionnel fébrile, elle permet essentiellement d'éliminer une infection du système nerveux central. Dans le cadre de l'encéphalopathie liée au sepsis, la ponction lombaire est en général normale. Elle peut mettre en évidence une hyperprotéïnorachie modérée isolée, avec une glycorachie et une cellularité strictement normales.

4.4.4.3. *Biologie sanguine (237,238)*

Il n'existe pas de dosage spécifique pour le diagnostic d'encéphalopathie liée au sepsis. Les seuls témoins assez spécifiques du retentissement cérébral du sepsis sont un déficit en arginine-vasopressine et l'augmentation de la cortisolémie. Le dosage de la Neuron Specific Enolase (NSE), la glial fibrillary acidic protein (GFAP) et la S-100-b-protein a un intérêt avant tout pronostique et reste très débattu (239,240).

4.4.4.4. *Imagerie cérébrale (241,242)*

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de référence. Elle permet de mettre en évidence des lésions limitées parfois punctiformes, hypointenses T1 et hyperintenses T2 FLAIR, avec une prise de contraste inconstante. Les séquences de diffusion ne retrouvent pas d'anomalies de signal. Les lésions intéressent à la fois la substance blanche et la substance grise. Au niveau de substance blanche, les lésions siègent en sous-cortical et au niveau du tronc cérébral. Une atteinte du corps calleux est également possible. Au niveau de la substance grise, les lésions intéressent les noyaux gris centraux et les thalami. Des lésions ischémiques et/ou hémorragiques peuvent se surajouter.

4.4.5. Facteurs de risque (243,244)

Un certain nombre d'auteurs a tenté d'individualiser des facteurs de risque, avec des résultats contradictoires. Les deux facteurs de risques consensuels sont la présence de lésions cérébrales au préalable et l'origine broncho-pulmonaire du sepsis. En revanche, l'âge, la bactériémie ou la fungémie ne semblent pas être des facteurs de risques.

4.4.6. Discussion autour des cas

Comme nous l'avons décrit ci-dessus, les symptomatologies neurologiques de nos patients sont apparues de manière retardée par rapport à l'épisode infectieux initial, sauf pour la patiente n°10. Le délai de survenue par rapport à la prise en charge médico-chirurgicale

était variable, allant de 6 jours à plus de 1 mois. Tous les patients ont eu des ponctions lombaires ayant permis d'éliminer à chacun une infection méningée.

Concernant les 9 cellulites cervico-faciales, l'atteinte locale était non sévère et non compliquée, avec un score de LRINEC moyen de (5,7+/- 2,9). L'IGS II moyen était de 36 (+/- 14), correspondant à un score de gravité moyen. L'évolution chirurgicale était satisfaisante, malgré la nécessité d'une reprise chirurgicale pour 3 patients (n°4, n°7 et n°9). L'indication opératoire était liée à une évolution locale non satisfaisante, et non à un tableau septique incontrôlé. Pour ces 9 patients, le sepsis était donc contrôlé, avec un retentissement systémique plutôt faible. Les patients n'avaient pas défaillance d'organe associée, sauf pour 1 patient (n°9) où des amines vaso-actives ont dû transitoirement être prescrites (le sevrage fut rapide en post-opératoire). Nous n'avons donc aucun argument en faveur d'une hypoperfusion cérébrale pour expliquer ces atteintes neurologiques. De plus, leur cinétique d'apparition n'est pas en faveur d'une encéphalopathie septique : elles sont en effet apparues à distance du sepsis initial, lors de la phase d'amélioration de l'infection. Comme nous l'avons vu, l'encéphalopathie septique est contemporaine voire précède les signes de l'infection et du sepsis. L'évolution neurologique n'est pas non plus en faveur : il n'y a pas eu d'amélioration neurologique avec le traitement de l'infection, qui est le seul traitement pouvant améliorer l'encéphalopathie liée au sepsis.

En revanche pour la patiente n°10, le sepsis était non contrôlé, avec une mauvaise évolution locale de sa cellulite du fait de l'impossibilité de traiter la porte d'entrée digestive. Elle a également présenté plusieurs épisodes infectieux sévères, à type de pneumonies acquises sous ventilation mécanique et de bactériémies. La chronologie de l'atteinte neurologique est compatible avec une encéphalopathie liée au sepsis : retard de réveil à l'arrêt

de la sédation, évoluant vers un tableau de coma, dans un contexte septique. Les troubles neurologiques ont persisté du fait d'un sepsis non contrôlé. L'EEG mettait en évidence un tracé de souffrance cérébrale sévère, aréactif, avec des ondes thêta et delta, compatible avec un stade 2 ou 3 de l'encéphalopathie septique. L'IRM cérébrale retrouvait des lésions ischémiques, associées à des lésions de type post-infectieux. L'atteinte neurologique de cette patiente peut donc entrer dans le cadre d'une encéphalopathie liée au sepsis.

4.5. Troubles neurologiques associés aux carences vitaminiques

Nous allons traiter l'encéphalopathie de Gayet – Wernicke et l'encéphalopathie pellagreuse, abordées avec nos confrères neurologues.

4.5.1. Encéphalopathie de Gayet – Wernicke

4.5.1.1. Généralités

Décrite la première fois en 1881 par C. Wernicke, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke (EGW) se caractérise classiquement par l'apparition aiguë d'un syndrome confusionnel, associé à un syndrome cérébelleux et des signes oculomoteurs, tels qu'une paralysie oculomotrice ou un nystagmus. Elle est la conséquence d'un déficit en thiamine (vitamine B1), rencontré plus fréquemment chez les sujets alcoolodépendants. Ce diagnostic doit donc être évoqué de principe devant tout tableau neurologique chez un patient éthylique et/ou carencé, car la carence en thiamine entraîne des lésions cérébrales irréversibles en deux

à trois semaines. L'évolution classique est le syndrome de Korsakoff, se caractérisant par une amnésie antérograde associée à des fausses reconnaissances et des fabulations.

4.5.1.2. Physiopathologie

La thiamine pyrophosphate, forme active de la thiamine est utilisée comme coenzyme de la pyruvate-déshydrogénase (permettant la transformation du pyruvate en acétylcoenzyme A), mais également de l'acétoglutarate-déshydrogénase et de la transcétolase de la voie du pentose phosphate (245,246). Si la vitamine B1 vient à manquer, ces réactions sont inhibées, avec accumulation de pyruvate, qui sera métabolisé en lactate (247). Ceci induit donc une acidose hyperlactatémique. La carence en vitamine B1 altère également la glycolyse aérobie, avec baisse de l'utilisation du glucose ; elle empêche aussi le bon fonctionnement de la membrane neuronale, avec apparition d'un œdème cérébral cytotoxique et perturbation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ; enfin, elle provoque des anomalies du contrôle des concentrations intra et extracellulaires en glutamate (248).

4.5.1.3. Clinique

La triade classique associe syndrome confusionnel, troubles oculomoteurs et syndrome cérébelleux. Elle n'est présente que dans 80% des cas. Elle associe donc à des degrés variables :

- des troubles des fonctions cérébrales supérieures, présents chez la majorité des patients. On retrouve un syndrome confusionnel, mais également des troubles de la

concentration et de la vigilance, voire un coma ; ou à l'opposé une agitation, des hallucinations, des troubles du comportement (249,250).

- des troubles oculaires, présents dans 30% des cas, avec la plupart du temps un nystagmus et/ou une paralysie oculomotrice, et plus rarement des atteintes du réflexe photomoteur (251).

- des troubles de l'équilibre, présents chez 20% des patients, rattachés à un syndrome cérébelleux ou vestibulaire (252).

- d'autres troubles : notamment cardiovasculaires avec labilité tensionnelle ou épisodes de tachycardie.

4.5.1.4. Examens paracliniques

a) Imagerie

L'IRM cérébrale avec injection est l'examen de référence. Elle permet d'orienter le diagnostic et d'éliminer certains diagnostics différentiels. Dans le cadre du syndrome de Gayet-Wernicke, elle met en évidence des hypersignaux T2 symétriques périaqueducaux, autour du troisième ventricule, des thalami médians, des corps mamillaires et de l'hypothalamus. Une atteinte corticale est décrite dans la littérature mais reste rare et de mauvais pronostic (253- 255).

b) Dosage sanguin

Il permet d'objectiver une carence en thiamine sérique. Un dosage plus spécifique est celui de l'activité transcétolase des globules rouges. Leur normalité ne permet pas d'éliminer le diagnostic.

4.5.2. Encéphalopathie pellagreuse

4.5.2.1. Généralités

L'encéphalopathie pellagreuse est très rare dans les pays occidentaux grâce à une alimentation peu carencée. Dans nos régions, les cas d'encéphalopathie concernent donc les sujets dénutris et souvent dans le cadre d'alcoolodépendances. Elle est causée par une carence en vitamine PP.

4.5.2.2. Clinique

Classiquement, les manifestations cliniques associent des signes cutanés, digestifs et neurologiques. Ils sont regroupés sous la triade des trois D : dermatite, diarrhée et démence. Les troubles neurologiques arrivent le plus souvent plus tardivement. Ils regroupent initialement des manifestations d'anxiété, des céphalées, des hallucinations. Ils évoluent progressivement vers un tableau d'encéphalopathie puis une démence. L'examen cutané permet de mettre en évidence des lésions érythémateuses, parfois vésiculeuses et/ou prurigineuses, prédominant aux zones découvertes. Les signes digestifs sont quant à eux aspécifiques avec un tableau de diarrhée chronique, associées à une stomatite et une gastrite.

4.5.2.3. Examens paracliniques

Le dosage de nicotinamide permet parfois d'objectiver une carence. Le dosage urinaire des catabolites de la niacine semble plus spécifique. Cependant leur normalité ne permet pas d'exclure le diagnostic.

4.5.3. Discussion autour des cas

Tous nos patients ont bénéficié de dosages vitaminiques, sauf la patiente n°6. Sur ces 9 patients, seuls 3 patients (n°2, n°4 et n°8) ne présentaient pas de carence. Le reste des patients présentaient des carences, parfois multiples : carences en vitamines : A, C, PP, B9 et B6 et en oligo-éléments : Zinc et Sélénium. Ceci est fréquent chez les patients de réanimation qui sont soumis à un stress métabolique intense dans le cadre d'un sepsis. De plus, les tableaux de cellulites cervico-faciales, notamment d'origine dentaire, surviennent plus volontiers chez des patients à l'état bucco-dentaire négligé. Ceci est souvent associé à un terrain d'alcool-tabagisme et de carences. Les carences vitaminiques de la patiente n°10 s'expliquent en dehors de son tableau de choc septique par l'existence de sa néoplasie digestive évolutive et par ses cures de chimiothérapies. Il n'est donc pas surprenant que la majorité des patients décrits étaient carencés.

En réanimation, les patients sont quasiment systématiquement supplémentés en vitamine B1 et vitamine B6 dès leur entrée dans le service. Ceci explique peut être pourquoi aucune carence en vitamine B1 n'a pu être objectivée. Le diagnostic de syndrome de Gayet-Wernicke a malgré tout été posé pour la patiente n°4. En effet, un dosage normal ne permet pas d'éliminer le diagnostic. Cependant, l'apparition d'un syndrome de Gayet-Wernicke, sous supplémentation adaptée en vitamine B1 depuis plusieurs jours, associé à une IRM cérébrale ne retrouvant pas d'atteinte des corps mamillaires et la présence d'anticorps sériques anti-GQ1b ont permis de considérer ce diagnostic comme peu probable.

Pour les patients présentant une carence en vitamine PP (patients n°3, n°5, n°9 et n°10), aucune lésion cutanée ou désordre digestif n'a été rapporté.

4.6. Causes infectieuses

Les causes infectieuses ont été éliminées par la réalisation d'une ponction lombaire et analyses bactériologiques et virologiques. Nous ne les détaillerons donc pas.

4.7. Dysfonctions mitochondriales

4.7.1. Généralités

Uniquement présentes chez les eucaryotes, les mitochondries sont des organites à double membrane présents dans le cytoplasme de tous les types cellulaires, à l'exception des hématies. Elles sont plusieurs milliers par cellule : entre 1000 et 3000 suivant le type cellulaire concerné, et possèdent leur propre acide désoxyribonucléique (ADN). Chez les eucaryotes, le matériel génétique est donc contenu dans le cytoplasme mais aussi dans les mitochondries.

Le génome mitochondrial est une molécule circulaire bicaténaire (double brin), comprenant 16569 paires de bases chez l'Homme. Dans chaque mitochondrie, il y a 2 à 10 copies d'ADN mitochondrial (256). Il y a donc des milliers de molécules d'ADN mitochondrial (ADNmt) par cellule eucaryote, pouvant différer les une des autres (par mutation...). Ceci définit l'hétéroplasmie. Elle correspond à la coexistence de plusieurs types d'ADNmt, en proportion variable, au sein d'une même mitochondrie, d'une même cellule, d'un même tissu ou à l'échelle d'un individu. Cet ADN contient 37 gènes, sans introns : 13 gènes codent des protéines de la chaîne respiratoire, 22 gènes des ARN de transfert et 2 gènes

des ARN ribosomiaux. La transcription se fait par de longs ARN polycistroniques (ils contiennent plusieurs ARN, codés par plusieurs gènes, qui vont ensuite être clivés individuellement). Il s'agit d'un ADN qui possède un taux de mutation très élevé : 10 à 20 fois supérieur à celui de l'ADN nucléaire. Cela vient de l'absence de protection de l'ADNmt par des histones, des mécanismes de réparation moins performants, de l'exposition au stress oxydatif dû à la chaîne respiratoire.

La principale fonction de la mitochondrie est la production d'énergie, sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) grâce à la chaîne respiratoire mitochondriale. Cette chaîne est constituée de 5 complexes protéiques ancrés sur la membrane mitochondriale interne. Elle fonctionne à partir de substrats donneurs d'électrons (comme les NADH et FADH₂) provenant du métabolisme cellulaire (glycolyse, bêta-oxydation des acides gras...). Les électrons ainsi fournis permettent l'activation des pompes à protons et donc le passage de protons dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie. Il y a alors création d'un gradient de concentration en protons de part et d'autre de la membrane mitochondriale interne. Ce dernier va être une source d'énergie pour synthétiser de l'ATP à partir d'adénosine diphosphate (ADP) par phosphorylation oxydative. Il est à noter que les complexes de la chaîne respiratoire sont codés, soit par l'ADN mitochondrial, soit par l'ADN du noyau, comme montré dans le tableau suivant (257) :

Complexes	I	II	III	IV	V
Nombre de sous-unités codées par l'ADNmt	7	0	1	3	2
Nombre de sous-unités codées par l'ADN nucléaire	36	4	10	10	14

4.7.2. Physiopathologie

Les cytopathies mitochondriales sont toujours secondaires à une anomalie de fonctionnement de la chaîne respiratoire (258). Les protéines de la chaîne respiratoire mitochondriale ayant une double origine (codées en partie par le génome mitochondrial et par des gènes nucléaires), un déficit de la phosphorylation oxydative a également une origine double : soit mitochondriale, soit nucléaire (259–261). Les cytopathies mitochondriales ont donc 2 types de transmissions :

- Transmission mendélienne pour les anomalies des gènes nucléaires : autosomique dominante, autosomique récessive ou transmission liée à l’X.
- Transmission mitochondriale : elle est uniquement maternelle (lors de la fécondation seules les mitochondries de l’ovocyte sont conservées, celles du spermatozoïde situées à la base du flagelle sont perdues).

Plusieurs mutations sont possibles : mutations ponctuelles ou de délétions de l’ADNmt, mutations au niveau des gènes nucléaires codant pour des sous-unités de la chaîne respiratoire, mutations au niveau des gènes participant à la mise en place et au contrôle de la chaîne respiratoire et de l’ADNmt. Il est à noter que les mutations des gènes nucléaires rapportées à ce jour concernent uniquement les complexes I et II de la chaîne respiratoire. Aucune mutation n’a été rapportée dans les gènes nucléaires codant les différentes sous-unités du complexe IV (262,263).

4.7.3. Présentations cliniques

4.7.3.1. Généralités

Les cytopathies mitochondriales sont rares. Elles ont une incidence d'environ 1/8000. Elles regroupent une grande variété de pathologies et sont très hétérogènes sur le plan clinique. Elles se manifestent généralement avant l'âge de 1 an, mais peuvent également se révéler plus tardivement, notamment à l'âge adulte.

En fonction du déficit énergétique causé et du tissu atteint, il existe plusieurs signes cliniques pouvant toucher tous les appareils :

- Sur le plan neurologique : encéphalopathie, myoclonies, ataxie cérébelleuse, leucodystrophie, atrophie corticale, neuropathie, migraines...
- Sur le plan musculaire : tableau de myopathie avec déficits moteurs, faiblesse musculaire, atteinte du muscle cardiaque...
- Sur le plan digestif : atteinte pancréatique, diabète...

La sévérité des cytopathies mitochondriales est variable et dépend de l'hétéroplasmie.

4.7.3.2. Exemples de maladies mitochondriales (à transmission mitochondriale)

a) La neuropathie optique de Leber

Elle est causée par une mutation homoplasmique. C'est une maladie à expression essentiellement ophtalmologique : cécité d'installation rapide, âge de début variable (5 à 50 ans). La pénétrance de la maladie est incertaine (une mère homoplasmique à un risque de

transmettre la maladie à ses garçons de 50% et à ses filles de 10%). Il doit exister des gènes modificateurs.

b) La mutation m.1555A ARNr 12S

Lorsqu'elle est à l'état homoplasmique, cette mutation entraîne un risque de surdité uniquement lorsqu'il y a exposition aux antibiotiques aminosides. Des facteurs environnementaux influencent donc la pénétrance de la maladie.

c) Syndrome de Kearns-Sayre

Il associe : une ophtalmoplégie progressive, des troubles de la conduction cardiaque et une ataxie. Il est dû à de grands réarrangements de l'ADNmt (à type de délétions ou de duplications). Les cas sont sporadiques et limités à certains tissus.

d) Syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy-Lactic Acidosis-
Strokes)

Il se manifeste par : diabète, surdité progressive, cardiomyopathie, déficits moteurs ...
Il est causé par une mutation hétéroplasmique ponctuelle m.3243 dans le gène codant pour l'ARNt de la leucine.

4.7.4. Bilan paraclinique

Le diagnostic de maladie mitochondriale repose sur un ensemble d'arguments cliniques mais aussi paracliniques, que nous allons détailler.

4.7.4.1. Génétique

Il existe plus d'une centaine de gènes codant pour les différentes sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire. La génétique ne peut donc être utilisée comme outil diagnostique de première intention. Par contre, devant une forte suspicion clinique, un séquençage haut débit ou par technique de *Surveyor* peut être effectué afin de s'orienter vers le diagnostic des cytopathie mitochondriale les plus courantes. Si une maladie mitochondriale particulière est suspectée, un séquençage ciblé peut être réalisé.

4.7.4.2. Métabolique

Le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire se manifeste par une perturbation des équilibres d'oxydoréduction au niveau plasmatique et mitochondrial. On observe donc une accumulation des substrats NADH et FADH₂, entraînant :

- une hyperlactacidémie,
- une perturbation des différents équilibres d'oxydoréduction cytoplasmiques et mitochondriaux (dans la mitochondrie : augmentation du rapport 3-hydroxybutyrate/acétoacétate, et dans le cytoplasme : augmentation du rapport lactate/pyruvate) (264)
- le rapport phosphate inorganique / phosphocréatine, augmenté en cas de cytopathies mitochondriales (265).

4.7.4.3. *Imagerie*

L'IRM cérébrale montre des anomalies de signal non spécifiques (au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris, de la substance blanche...). Par contre, l'association IRM-spectroscopie est plus intéressante car elle permet de déterminer un métabolisme cellulaire neuronal anormal. La spectroscopie de résonance magnétique permet également d'étudier le métabolisme énergétique au niveau musculaire.

4.7.4.4. *Exploration musculaire*

On observe une surreprésentation mitochondriale au niveau musculaire. En effet, le nombre de mitochondries sera beaucoup plus élevé, afin de compenser l'inefficacité métabolique de certaines d'entre-elles. Sur des biopsies musculaires, on retrouve donc en fonction des colorations :

- coloration trichrome de Gomori : les mitochondries apparaissent en rouge. Les cellules musculaires ayant subi une multiplication mitochondriale apparaîtront plus rouge que les cellules normales : on les appelle les « fibres rouges déchiquetées (ou RRF = ragged-red fibers) »
- marquage COX : il colore le complexe IV efficient. Si ce complexe est déficient, les fibres musculaires touchées seront négatives à ce marquage.
- marquage SDH : il colore le complexe II. Les fibres ayant une augmentation du marquage SDH ont donc une prolifération mitochondriale exagérée.

4.7.4.5. *Enzymatique*

L'étude de la chaîne respiratoire mitochondriale se fait par des techniques de polarographie (mesure de la consommation en oxygène d'échantillons de tissus enrichis en mitochondries) et de spectrophotométrie (mesure de l'activité individuelle des complexes grâce à des substrats spécifiques de chacun), à partir de mitochondries isolées de muscle, de lymphocytes entiers et de fibroblastes. L'étude spectrophotométrique est également possible à partir de microbiopsies de tissus myocardique, hépatique, rénal et intestinal (260,266,267).

4.7.5. Discussion autour des cas

Comme nous avons pu le constater, les atteintes présentées par nos patients étaient très diversifiées et non regroupables sous une entité neurologique commune. Devant ce polymorphisme clinique et paraclinique, nous avons fini par évoquer en dernier lieu le diagnostic de cytopathies mitochondriales, dont les atteintes notamment neurologiques sont potentiellement très variées. La traduction clinique serait dans ces cas liée à un stress cellulaire aigu, révélant un dysfonctionnement mitochondrial latent. Il s'agirait de cytopathies mitochondriales entraînant préférentiellement des atteintes neuromusculaires. En effet, les patients ne souffraient d'aucune autre défaillance. Le caractère aigu de leur symptomatologie pourrait nous laisser suspecter l'existence d'un facteur déclenchant inducteur de stress, que nous n'avons pas pu encore identifier. En effet, les facteurs de stress auxquels ont été exposés nos patients en réanimation étaient multiples : le sepsis, l'hyperoxie ou l'exposition à certains médicaments... et étaient tous potentiellement source de stress oxydant et/ou de dysfonctionnement mitochondrial. Cependant, nous n'avons pas suffisamment d'arguments

pour les incriminer. Dans le bilan réalisé chez nos patients, seul le dosage de la lactatémie entraient dans le cadre d'un bilan de dysfonction mitochondriale. Elle était normale chez tous les patients, sauf la patiente n°10, qui présentait un tableau d'insuffisance circulatoire sévère. Mais cela n'est pas suffisant pour infirmer le diagnostic. Dans ce contexte, nous proposons donc la réalisation de biopsie musculaire à visée diagnostique, avec recherche de cytopathies mitochondriales, chez les patients présentant ce type d'atteintes neurologiques dans le cadre de dermohypodermite nécrosante.

5. DISCUSSION

Nous rapportons ici une série de patients pris en charge dans notre centre pour des infections sévères des parties molles, essentiellement de topographie cervicale, compliquées de tableaux neurologiques nouveaux dans notre expérience. A l'apparition de ces symptômes neurologiques, l'hypothèse principale que nous avons évoquée était le cadre général des encéphalomyélites post-infectieuses, plus particulièrement le syndrome de Bickerstaff. Nous avons cependant vu qu'il était difficile de regrouper les 10 cas sous une même entité neurologique. En effet, ces atteintes sont multiples, variées tant dans leur présentation clinique que paraclinique, et non superposables d'un patient à l'autre. Elles restent cependant associées à une morbi-mortalité importante. En faisant cette revue de la littérature, nous avons tenté d'argumenter chacun des diagnostics qui nous semblait pouvoir être évoqué. Au final, nous pouvons affirmer que nous n'avons aucun argument pertinent pour incriminer une complication neurologique post-infectieuse, ou en lien avec une toxicité médicamenteuse ou une toxicité de l'oxygénothérapie délivrée en milieu hyperbare. D'autres étiologies sont donc à explorer, notamment la piste des cytopathies mitochondriales que nous avons évoquée.

Les limites de ce travail sont essentiellement en rapport avec la perte d'informations liée à des bilans paracliniques incomplets non systématisés. Un certain nombre de données concernant des dosages biologiques sont manquantes pour des raisons variées (bilans non prescrits, non prélevés, non reçus...). Il en est de même pour les examens neurophysiologiques. Par ailleurs, nous n'avons pas pu travailler sur l'hypothèse de l'émergence d'une nouvelle souche bactérienne, qui présenterait un facteur de virulence particulier, ou un épitope antigénique qui aurait pu expliquer des manifestations d'ordre auto-immun. En effet, les prélèvements bactériologiques per-opératoires sont malheureusement exceptionnellement réalisés, notamment dans les dermohypodermes nécrosantes cervicales.

Nous proposons donc un bilan à effectuer devant ces tableaux neurologiques compliquant les infections sévères des parties molles, afin de progresser dans leur compréhension. Ce bilan comporte :

Un bilan infectieux :

- Prélèvements bactériologiques per-opératoires systématiques
- Hémocultures
- Ponction lombaire : cytologie, bactériologie, biochimie, avec isoélectrofocalisation, anatomopathologie
- Bilan virologique : recherche virus neurotrope dans le sang et à la PL
- Autre : mycoplasme, syphilis, toxoplasmose, ASLO / antistreptodornases, VIH, hépatites virales

Un bilan sanguin :

- Bilan métabolique :

Sanguin : natrémie, fonction rénale avec urée / créatinine, calcémie et calcémie ionisée, phosphorémie, magnésémie sérique et intra érythrocytaire, albuminémie / protéinémie, bilan hépatique : TGO / TGP, gamma-GT, phosphatase alcaline et bilirubine libre et conjuguée, ammoniémie, glycine

Urinaire : natriurie, kaliurie, calciurie, phosphaturie, ammoniurie

- Bilan endocrinien : TSH, T4 et T3, cortisolémie
- Bilan vitaminique et oligo-éléments : toutes les vitamines, Zinc / Sélénium / Cuivre / Fer / Manganèse / Chrome / Cobalt...
- Bilan auto-immun : ANA, ANCA, exploration du complément, homocystéinémie, anticorps anti-ganglioside, anticorps anti-NMO, anticorps anti-NMDA, anticorps anti-CCP, facteur rhumatoïde et recherche de cryoglobulinémie.
- Bilan hématologique : numération avec formule sanguin, électrophorèse des protéines sanguines +/- urinaires

Un bilan radiologique :

IRM cérébrale et médullaire avec injection de produit de contraste

Un bilan neurophysiologique : avec réalisation selon la clinique :

- EEG
- EMG
- PES/PEM

Bilan de cytopathies mitochondriales

- Dosage sanguin : lactate / pyruvate
- Biopsie musculaire avec analyse génétique avec accord du patient
- Eventuellement imagerie spécifique à type de spectroscopie de résonance magnétique cérébrale ou musculaire.

6. CONCLUSION

Nous avons établi un support descriptif d'atteintes neurologiques associées à des infections nécrosantes des parties molles, observées chez 10 patients depuis 2010, et jamais observées dans nos séries antérieures. Les atteintes neurologiques étaient variables. Les anomalies retrouvées lors des examens complémentaires. Nous avons pu infirmer certains diagnostics, comme la toxicité de l'oxygène en condition d'hyperbarie, ainsi qu'une complication post-infectieuse, devenue peu probable. Nous avons donc proposé un bilan à réaliser devant ces atteintes neurologiques atypiques, afin de progresser dans la démarche diagnostique.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013 Feb;41(2):580-637.
2. O. Landry, «Note sur la paralysie ascendante aiguë», *Gaz Hebd Med Chir*, vol. 6, 1859, p. 472-474, 486-488.
3. G. Guillain, JA. Barré et A. Strohl, «Sur un syndrome de radiculo-névrite avec hyperalbuminose du liquide céphalo-rachidien sans réaction cellulaire. Remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux», *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1916, p. 1462-1470.
4. Guillain G. Les polyradiculonévrites avec dissociation albuminocytologique et à evolution favorable. (Syndrome de Guillain et Barré.). *J Belge Neurol Psychiat* 1938;38:323–9.
5. Bickerstaff, Cloake. Mesencephalitis and rhombencephalitis. *Br. Med. J.* 1951 Jul 14;2(4723):77–81.
6. Fisher. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N. Engl. J. Med.* 1956 Jul 12;255(2):57–65.
7. Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Kanazawa I. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann. Neurol.* 1992 Jun;31(6):677–9.

8. Yuki N, Sato S, Tsuji S, Hozumi I, Miyatake T. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. *J. Neurol. Sci.* 1993 Aug;118(1):83–7.
9. Yuki N. Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis (Fisher-Bickerstaff syndrome). *J. Neuroimmunol.* 2009 Oct 30;215(1-2):1–9.
10. Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001 Jan;70(1):50–5.
11. Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013 May;84(5):576–83.
12. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):123–33.
13. Ropper AH. The CNS in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 1983 Jul;40(7):397–8.
14. Bogliun G, Beghi E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol. Scand.* 2004 Aug;110(2):100–6.
15. Lyu RK, Tang LM, Cheng SY, Hsu WC, Chen ST. Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1997 Oct;63(4):494–500.
16. Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2001 Apr 24;56(8):1104–6.

17. Ito M, Kuwabara S, Odaka M, Misawa S, Koga M, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J. Neurol.* 2008 May;255(5):674–82.
18. Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect. Dis.* 2001 Aug;1(1):29–37.
19. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology.* 2005 May 10;64(9):1605–11.
20. Kimoto K, Koga M, Odaka M, Hirata K, Takahashi M, Li J, et al. Relationship of bacterial strains to clinical syndromes of Campylobacter-associated neuropathies. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1837–43.
21. Houlston RS, Koga M, Li J, Jarrell HC, Richards JC, Vitiaseva V, et al. A Haemophilus influenzae strain associated with Fisher syndrome expresses a novel disialylated ganglioside mimic. *Biochemistry (Mosc.).* 2007 Jul 10;46(27):8164–71.
22. Susuki K, Yuki N, Hirata K. Fine specificity of anti-GQ1b IgG and clinical features. *J. Neurol. Sci.* 2001 Mar 15;185(1):5–9.
23. Tatsumoto M, Koga M, Gilbert M, Odaka M, Hirata K, Kuwabara S, et al. Spectrum of neurological diseases associated with antibodies to minor gangliosides GM1b and GalNAc-GD1a. *J. Neuroimmunol.* 2006 Aug;177(1-2):201–8.
24. Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology.* 1993 Oct;43(10):1911–7.

25. Liu J-X, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009 Jul;50(7):3226–32.
26. Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, Yuki N. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002 Jun;72(6):767–71.
27. Kornberg AJ, Pestronk A, Blume GM, Lopate G, Yue J, Hahn A. Selective staining of the cerebellar molecular layer by serum IgG in Miller-Fisher and related syndromes. *Neurology.* 1996 Nov;47(5):1317–20.
28. Ropper AH, Shahani B. Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. *Arch. Neurol.* 1983 Sep;40(9):537–8.
29. Saito K, Shimizu F, Koga M, Sano Y, Tasaki A, Abe M, et al. Blood-brain barrier destruction determines Fisher/Bickerstaff clinical phenotypes: an in vitro study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013 Apr 12;
30. Yuki N. Acute paresis of extraocular muscles associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Ann. Neurol.* 1996 May;39(5):668–72.
31. Richter. The ataxic form of polyradiculoneuritis (Landry-Guillain-Barre syndrome). Clinical and pathologic observations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1962 Apr;21:171–84.
32. Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve.* 1999 Aug;22(8):1071–4.
33. Yuki N, Susuki K, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome. *Neurology.* 2000 May 9;54(9):1851–3.
34. Radziwill AJ, Steck AJ, Borruat FX, Bogousslavsky J. Isolated internal ophthalmoplegia associated with IgG anti-GQ1b antibody. *Neurology.* 1998 Jan;50(1):307.

35. Yuki N, Koga M, Hirata K. Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody. *Neurology*. 1998 Nov;51(5):1515–6.
36. O’Leary CP, Veitch J, Durward WF, Thomas AM, Rees JH, Willison HJ. Acute oropharyngeal palsy is associated with antibodies to GQ1b and GT1a gangliosides. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1996 Dec;61(6):649–51.
37. Onodera M, Mori M, Koga M, Kamitsukasa I, Fukutake T, Hattori T, et al. Acute isolated bulbar palsy with anti-GT1a IgG antibody subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J. Neurol. Sci*. 2002 Dec 15;205(1):83–4.
38. Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Isolated ptosis as acute ophthalmoplegia without ataxia, positive for anti-GQ1b immunoglobulin G. *Pediatr. Neurol*. 2009 Dec;41(6):451–2.
39. Ropper AH. Further regional variants of acute immune polyneuropathy. Bifacial weakness or sixth nerve paresis with paresthesias, lumbar polyradiculopathy, and ataxia with pharyngeal-cervical-brachial weakness. *Arch. Neurol*. 1994 Jul;51(7):671–5.
40. Susuki K, Yuki N, Muramatsu M, Hirata K. Unilateral ophthalmoparesis and limb ataxia associated with anti-GQ1b IgG antibody. *J. Neurol*. 2000 Aug;247(8):652–3.
41. Tatsumoto M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Isolated abducens nerve palsy as a regional variant of Guillain-Barré syndrome. *J. Neurol. Sci*. 2006 Apr 15;243(1-2):35–8.
42. Ichikawa H, Kamiya Y, Susuki K, Suzuki M, Yuki N, Kawamura M. Unilateral oculomotor nerve palsy associated with anti-GQ1b IgG antibody. *Neurology*. 2002 Sep 24;59(6):957–8.
43. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol*. 1986 Nov;43(11):1150–2.

44. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch. Neurol.* 2007 Oct;64(10):1519–23.
45. Debruxelles S., Rouanet-Larriviere M., Marchal C. Encéphalite de Bickerstaff : un aspect inhabituel de ventriculite à l'IRM. *Revue Neurologique* Volume 163, Issue 4, Supplement 1, April 2007, Pages 123.
46. Weidauer S., Ziemann u., Thomalske C., Gaa J., Lanfermann H., Zanella F.E. Vasogenic edema in Bickerstaff's brainstem encephalitis *Neurology* September 23, 2003 vol. 61 no. 6 : 836 - 838
47. Nagaoka U, Kato I, Kurita, et al. Cranial nerve enhancement on three-dimensional MRI in Miller–Fisher syndrome. *Neurology* 1996;47:1601– 1602.
48. Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain J. Neurol.* 2003 Oct;126(Pt 10):2279–90.
49. Bickerstaff. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. *Br. Med. J.* 1957 Jun 15;1(5032):1384–7.
50. Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, Harvey I. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. *Brain J. Neurol.* 1982 Sep;105 (Pt 3):481–95.
51. Chida K, Nomura H, Konno H, Takase S, Itoyama Y. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features and HLA antigens. *J. Neurol. Sci.* 1999 Jun 1;165(2):139–43.
52. Renaud M. et al. Encéphalite de Bickerstaff chronique, une réalité ? *Revue Neurologique* Volume 168, n° S2 pages A142-A143.
53. Gottlieb S.F. Effect of hyperbaric oxygen on microorganisms. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1971, 25: 111-152.

54. Pennock C.A. Effect of hyperbaric oxygen on the growth of aerobic organisms in deep culture. *Lancet*, 1966, 1: 1348-1350.
55. Irvin T.T., Norman J.N., Suwanagul A., Smith G. Effects of hyperbaric oxygen on shallow, stationary broth cultures of *Escherichia coli*. *Lancet*, 1966, II: 1222-1224.
56. Fredette V. Effect of hyperbaric oxygen on anaerobic bacteria and toxins. *Ann NY Acad Sci.* 1965 Jan 21;117:700-5
57. Hohn D. Oxygen and leucocyte microbial killing. In : Davis J. Hunt T., *Hyperbaric oxygen therapy*. Bethesda, Undersea Medical Society, 1977, p 101-110.
58. Mehm W, Pimsler M, Becker R, Lissner C. Effect of oxygen in vitro fibroblast cell proliferation and collagen biosynthesis. *J Hyperb Med* 1988;3:227-34.
59. Lambertsen C.J., "effects of hyperoxia on organs and their tissues", In : *Extrapulmonary Manifestations of Respiratory Disease*, p. 239-303. E.D. ROBIN (Ed), Vol. 8 of *Lung biology in Health and Diseases*. New York, Marcel Dekker, 1978.
60. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* 1982 Nov;47(5):412-26.
61. Joanny P., Brue F., Corriol J., « Effect of hyperbaric oxygen (OHP) on lipid peroxidation in the rat brain. Some relationships with the occurrence of OHP-induced convulsions », *Bull. Europ. Physiopath. Resp.*, 1978, 14, 165-166.
62. Steinberg J.G., « Neurotoxicité aiguë de l'oxygène hyperbare = lipoperoxydation régionale cérébrale, systèmes neurotransmetteurs et relache de corticolibérine et de somatostatine », Thèse de Doctorat ès-Science, Université Claude Bernard, Lyon, 1993, 321p.
63. Wood J.D., « oxygen and brain métabolisme », In : LAMBERTSEN C.J. (Ed.), « *Underwater physiology V* », 1976, 455-465.

64. Torbati D, Church DF, Keller JM, Pryor WA. Free radical generation in the brain precedes hyperbaric oxygen-induced convulsions. *Free Radic. Biol. Med.* 1992;13(2):101–6.
65. Jerrett SA, Jefferson D, Mengel CE. Seizures, H₂O₂ formation and lipid peroxides in brain during exposure to oxygen under high pressure. *Aerosp. Med.* 1973 Jan;44(1):40–4.
66. Yusa T, Beckman JS, Crapo JD, Freeman BA. Hyperoxia increases H₂O₂ production by brain in vivo. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985. 1987 Jul;63(1):353–8.
67. Narkowicz CK, Vial JH, McCartney PW. Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic. Res. Commun.* 1993;19(2):71–80.
68. Amiridze N, Dang Y, Brown OR. Hydroxyl radicals detected via brain microdialysis in rats breathing air and during hyperbaric oxygen convulsions. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* 1999;4(4):165–70.
69. Clark, J.M. and Thom, S.R., 2003, Oxygen under pressure, in: *Physiology and Medicine of Diving*, A.O Brubakk, and T.S. Neuman, eds., Saunders, Edinburgh, London, New York, pp 358-418.
70. Wood JD, Watson WJ, Murray GW. Correlation between decreases in brain gamma-aminobutyric acid levels and susceptibility to convulsions induced by hyperbaric oxygen. *J. Neurochem.* 1969 Mar;16(3):281–7.
71. Zirkle LG Jr, Mengel CE, Horton BD, Duffy EJ. Studies of oxygen toxicity in the central nervous system. *Aerosp. Med.* 1965 Nov;36(11):1027–32.
72. Kovachich GB, Mishra OP, Clark JM. Depression of cortical Na⁺, K⁺-ATPase activity in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Brain Res.* 1981 Feb 9;206(1):229–32.
73. Cymerman A, Gottlieb SF. Effects of increased oxygen tensions on bioelectric properties of frog sciatic nerve. *Aerosp. Med.* 1970 Jan;41(1):36–9.

74. Bitterman N, Grossman Y. Increased axonal excitability during exposure to hyperbaric oxygen. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1987 Oct;65(10):2044–7.
75. Colton CA, Colton JS. The action of oxygen and oxygen at high pressure on inhibitory transmission. *Brain Res.* 1986 Jan 29;364(1):151–8.
76. Tunnicliff G, Urton M, Wood JD. Susceptibility of chick brain L-glutamic acid decarboxylase and other neurotransmitter enzymes to hyperbaric oxygen in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 1973 Feb 15;22(4):501–5.
77. Davis, H.C., and Davis, R.E., 1965, Biochemical aspects of oxygen poisoning, in: *Handbook of Physiology. Respiration*, W.O. Fenn, and H. Rahn, eds. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., Sec 3, Vol 2, 1047-1058.
78. Haugaard N. Cellular mechanisms of oxygen toxicity. *Physiol. Rev.* 1968 Apr;48(2):311–73.
79. Mialon P, Joanny P, Gibey R, Cann-Moisan C, Caroff J, Steinberg J, et al. Amino acids and ammonia in the cerebral cortex, the corpus striatum and the brain stem of the mouse prior to the onset and after a seizure induced by hyperbaric oxygen. *Brain Res.* 1995 Apr 10;676(2):352–7.
80. Huggins AK, Nelson DR. The effect of hyperbaric oxygenation on the levels of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline, dopamine and free amino acids in whole mouse brain. *J. Neurochem.* 1975 Aug;25(2):117–21.
81. Fisher DB, Kaufman S. The inhibition of phenylalanine and tyrosine hydroxylases by high oxygen levels. *J. Neurochem.* 1972 May;19(5):1359–65.
82. Demchenko IT, Boso AE, O'Neill TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to hyperbaric oxygen. *J Appl Physiol* 88: 1381–1389, 2000.

83. Demchenko IT, Boso AE, Natoli MJ, Doar PO, O'Neill TJ, Bennett PB, Piantadosi CA. Measurement of cerebral blood flow in rats and mice by hydrogen clearance during hyperbaric oxygen exposure. *Undersea Hyperb Med* 25: 147–152, 1998.
84. Oury TD, Ho Y, Piantadosi CA, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase, nitric oxide, and central nervous system O₂ toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 9715–9719, 1992.
85. Barry W. Allen, Ivan T. Demchenko and Claude A. Piantadosi Two faces of nitric oxide: implications for cellular mechanisms of oxygen toxicity. *J Appl Physiol* 106:662-667, 2009. First published 9 October 2008.
86. Demchenko IT, Atochin DN, Boso AE, Astern J, Huang PL, Piantadosi CA. Oxygen seizure latency and peroxynitrite formation in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthases. *Neurosci Lett* 344:53–56, 2003.
87. Stamler JS, Simon DI, Osborne JA, Mullins ME, Jaraki O, Michel T, Singel DJ, Loscalzo J. S-nitrosylation of proteins with nitric oxide: synthesis and characterization of biologically active compounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 444–448, 1992.
88. Ahern GP, Klyachko VA, Jackson MB. Cgmp and s-nitrosylation: two routes for modulation of neuronal excitability by NO. *Trends Neurosci* 25: 510–517, 2002.
89. Bert P., *La pression barométrique*, Masson et Cie éditeurs, Paris, 1878, 1 volume, 1183 pages, réédition Editions du CNRS Paris 1979.
90. Lambertsen. Lambertsen, C.J., 1965, Effects of oxygen at high partial pressure. In: *Handbook of Physiology. Respiration*, Fenn W.O. and Rahn H. eds., Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., Sec 3, Vol 2: pp. 1027-1046.
91. Balentine J.D., "Pathology of oxygen poisoning", Academic Press N.Y. edit, 1982, 1, volume 2, 359 p

92. Fuson R.L., Saltzman H.A., Smith W.W., Whalen R.E., Osterhout S., Parker R.T., "Clinical hyperbaric oxygenation with severe oxygen toxicity. Report of a case", *N. Engl. J. Med.*, 1965, 273, 415-419
93. Donald K.W., Oxygen poisoning in man. *Br. Med. J.* 1947 May 17;1(4506):667; passim.
94. Donald. Donald, K.W., 1992, *Oxygen and the Diver*. The SPA Ltd, Harley Swan, UK.
95. Leitch. Leitch, D.R., 1984, Cerebral oxygen toxicity during immersion and surface supported diving, *INM TECH Memeo* 12/84.
96. Butler, F.K., and Thalmann, E.D., 1984, CNS oxygen toxicity in closed-circuit scuba diving, in: *Proc Eighth Symp Underwater Physiol*, A.J., Bachrach, and M.M., Matzen, eds. Undersea Medical Society, Bethesda, MD., pp. 15-30.
97. Butler, F.K., and Thalmann, E.D., 1986, Central nervous system oxygen toxicity in closed circuit scuba divers II, *Undersea Biomed Res.* 13:193-223.
98. Butler, F.K., 1986, Central nervous system oxygen toxicity in closed circuit scuba divers III, *US Navy Experimental Diving Unit Report No.* 5-86.
99. Barthelemy L., "Oxygen poisoning. The Paul Bert Effect", 8ème Conférence de l'European Society for Comparative Physiology and Biochemistry, Strasbourg, 1986.
100. Plafki C, Peters P, Almeling M, Welslau W, Busch R. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat. Space Environ. Med.* 2000 Feb;71(2):119–24.
101. Yildiz S, Aktas S, Cimsit M, Ay H, Toğrol E. Seizure incidence in 80,000 patient treatments with hyperbaric oxygen. *Aviat. Space Environ. Med.* 2004 Nov;75(11):992–4.
102. Harel, D., Kerem, D., and Lavy, S., 1969, The influence of high oxygen pressure on the electrical activity of the brain, *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 26:310-317.

103. Bitterman, N., 2004, CNS oxygen toxicity, *Undersea Hyperbar Med.* 31:63-72.
104. Elliot D, Kindwall E. Decompression Sickness In: Kindwall EP, editor. *Hyperbaric medicine practice.* Flagstaff, AZ: Best Publishing Co.; 2002, p. 433-84.
105. Martin P., Wolkiewicz J., Deboucha P. & Teulières L. : Les accidents médullaires de décompression : sémiologie neurologique. *Med. Sub. Hyp.*, 1981, 20 : 72-76.
106. Wolkiewicz J., Martin P., Lapoussière J.M. & Kermarec J.: Accidents médullaires de décompression : étude expérimentale chez le chien.
107. Hills B. *decompression sickness.* chichester, Wiley, 1977.
108. Hallenbeck J Andersen J pathogenesis of the decompression disorders. In : Bennett P., Elliott D., *The physiologic and medicine of diving.* Londres, Ballière Tindall, 1982, p 433-460.
109. Philip R. a review of blood changes associated with compression-decompression : relation to decompression sickness. *Undersea Biomed. Res.*, 1974, 1 : 117-150.
110. Viviani X, Garnier F. [Opioid anesthetics (sufentanil and remifentanil) in neuro-anaesthesia]. *Ann. Françaises Anesthésie Rèanimation.* 2004 Apr;23(4):383–8.
111. Tipps LB, Coplin WM, Murry KR, Rhoney DH. Safety and feasibility of continuous infusion of remifentanil in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2000 Mar;46(3):596–601; discussion 601–602.
112. Dahaba AA, Grabner T, Rehak PH, List WF, Metzler H. Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study. *Anesthesiology.* 2004 Sep;101(3):640–6.
113. Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanil/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Crit. Care Lond. Engl.* 2006;10(3):R91.

114. Muellejans B, López A, Cross MH, Bonome C, Morrison L, Kirkham AJT. Remifentanil versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713]. *Crit. Care Lond. Engl.* 2004 Feb;8(1):R1–R11.
115. Chinachoti T, Kessler P, Kirkham A, Werawatganon T. Remifentanil vs morphine for patients in intensive care unit who need short-term mechanical ventilation. *J. Med. Assoc. Thai. Chotmaihet Thangphaet.* 2002 Sep;85 Suppl 3:S848–857.
116. James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ. Opioid receptor activity of GI 87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1991 Nov;259(2):712–8.
117. James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1992 Oct;263(1):84–91.
118. Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, et al. Naloxone-induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil or alfentanil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995 Jul;274(1):34–9.
119. Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia.* 1997 Mar;52(3):244–60.
120. Selinger K, Nation RL, Smith A. Enzymatic and chemical hydrolysis of remifentanil [abstract]. *Anesthesiology* 1995;83:A385.
121. Stiller RL, Davis PJ, McGowan FX. In vitro metabolism of remifentanil: the effects of pseudocholinesterase deficiency [abstract]. *Anesthesiology* 1995;83:A381.

122. Sebel PS, Hoke JF, Westmoreland C, Hug CC Jr, Muir KT, Szlam F. Histamine concentrations and hemodynamic responses after remifentanyl. *Anesth. Analg.* 1995 May;80(5):990–3.
123. Bürkle H, Dunbar S, Van Aken H. Remifentanyl: a novel, short-acting, mu-opioid. *Anesth. Analg.* 1996 Sep;83(3):646–51.
124. Nelson RY, Bretz B, Egan TD. Prolonged apnea after remifentanyl. *J. Clin. Anesth.* 2007 Feb;19(1):60–3.
125. Beers R, Camporesi E. Remifentanyl update: clinical science and utility. *Cns Drugs.* 2004;18(15):1085–104.
126. Eichler HG, Müller M. Drug distribution. The forgotten relative in clinical pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1998 Feb;34(2):95–9.
127. Fodale V, Schifilliti D, Pratico C, Santamaria LB. Remifentanyl and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:319–326
128. Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 1993 Jul;79(1):107–113; discussion 26A.
129. Engelhard K, Reeker W, Kochs E, Werner C. Effect of remifentanyl on intracranial pressure and cerebral blood flow velocity in patients with head trauma. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2004 Apr;48(4):396–9.
130. Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tölle TR, Schwaiger M, et al. Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study. *Anesthesiology.* 2001 May;94(5):732–9.

131. Lorenz IH, Kolbitsch C, Hörmann C, Luger TJ, Schocke M, Eisner W, et al. The influence of nitrous oxide and remifentanil on cerebral hemodynamics in conscious human volunteers. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):1056–64.
132. Klimscha W, Ullrich R, Nasel C, Dietrich W, Ilievich UM, Wildling E, et al. High-dose remifentanil does not impair cerebrovascular carbon dioxide reactivity in healthy male volunteers. *Anesthesiology*. 2003 Oct;99(4):834–40.
133. Pietrini D, Zanghi F, Pusateri A, Tosi F, Pulitanò S, Piastra M. Anesthesiological and intensive care considerations in children undergoing extensive cerebral excision procedure for congenital epileptogenic lesions. *Childs Nerv. Syst. Chns Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg*. 2006 Aug;22(8):844–51.
134. Artru AA, Momota T. Rate of CSF formation and resistance to reabsorption of CSF during sevoflurane or remifentanil in rabbits. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2000 Jan;12(1):37–43.
135. Kofke WA, Attaallah AF, Kuwabara H, Garman RH, Sinz EH, Barbaccia J, et al. The neuropathologic effects in rats and neurometabolic effects in humans of large-dose remifentanil. *Anesth. Analg*. 2002 May;94(5):1229–1236, table of contents.
136. Bischoff P, Plümer L, Scholz J, Drögemeier K, von Knobelsdorff G, Schulte am Esch J. [Effect of remifentanil on clinical and electroencephalographic parameters of depth of anesthesia in balanced anesthesia with propofol, enflurane or isoflurane]. *Anaesthesiol. Reanim*. 1998;23(5):116–23.
137. Herrick IA, Craen RA, Blume WT, Novick T, Gelb AW. Sedative doses of remifentanil have minimal effect on ECoG spike activity during awake epilepsy surgery. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 2002 Jan;14(1):55–8.

138. Wass CT, Grady RE, Fessler AJ, Cascino GD, Lozada L, Bechtle PS, et al. The effects of remifentanyl on epileptiform discharges during intraoperative electrocorticography in patients undergoing epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2001 Oct;42(10):1340–4.
139. Goswami R, Dawson SA, Dawson G. Cyclic AMP protects against staurosporine and wortmannin-induced apoptosis and opioid-enhanced apoptosis in both embryonic and immortalized (F-11kappa7) neurons. *J. Neurochem*. 1998 Apr;70(4):1376–82.
140. Yin DL, Ren XH, Zheng ZL, Pu L, Jiang LZ, Ma L, et al. Etorphine inhibits cell growth and induces apoptosis in SK-N-SH cells: involvement of pertussis toxin-sensitive G proteins. *Neurosci. Res*. 1997 Oct;29(2):121–7.
141. Kofke WA, Garman RH, Tom WC, Rose ME, Hawkins RA. Alfentanil-induced hypermetabolism, seizure, and histopathology in rat brain. *Anesth. Analg*. 1992 Dec;75(6):953–64.
142. Kofke WA, Garman RH, Janosky J, Rose ME. Opioid neurotoxicity: neuropathologic effects in rats of different fentanyl congeners and the effects of hexamethonium-induced normotension. *Anesth. Analg*. 1996 Jul;83(1):141–6.
143. Kofke WA, Garman RH, Stiller RL, Rose ME, Garman R. Opioid neurotoxicity: fentanyl dose-response effects in rats. *Anesth. Analg*. 1996 Dec;83(6):1298–306.
144. Haber GW, Litman RS. Generalized tonic-clonic activity after remifentanyl administration. *Anesth. Analg*. 2001 Dec;93(6):1532–1533, table of contents.
145. Nielsen J, Krøigaard M. Seizures in a 77-year-old-woman after a bolus dose of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2004 Feb;48(2):253–4.
146. Araki T, Yamano M, Murakami T, Wanaka A, Betz H, Tohyama M. Localization of glycine receptors in the rat central nervous system: an immunocytochemical analysis using monoclonal antibody. *Neuroscience*. 1988 May;25(2):613–24.

147. Buerkle H, Yaksh TL. Continuous intrathecal administration of shortlasting mu opioids remifentanil and alfentanil in the rat. *Anesthesiology*. 1996 Apr;84(4):926–35.
148. Hall PV, Smith JE, Lane J, Mote T, Campbell R. Glycine and experimental spinal spasticity. *Neurology*. 1979 Feb;29(2):262–7.
149. Simpson RK Jr, Robertson CS, Goodman JC. Glycine: an important potential component of spinal shock. *Neurochem. Res.* 1993 Aug;18(8):887–92.
150. Hamosh A, Scharer G, Van Hove J. Glycine Encephalopathy. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2013 May 11]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1357/>
151. Bonnet M-P, Minville V, Asehnoune K, Bridoux D, Poggi-Bach J, Duranteau J, et al. Glycine and ammonia plasma concentrations during sedation with remifentanil in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007 Jul;33(7):1179–82.
152. Roquilly A, Perbet S, Simonneau F, Cinotti R, Sebille V, Volteau C, et al. Ammonia plasma concentration and prolonged infusion of remifentanil in patients with acute kidney injury. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Mar 19;
153. Eddleston JM, Pearson RC, Holland J, Tooth JA, Vohra A, Doran BH. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. *Crit Care Med* 1994;22:1949–54.
154. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Lleasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994;330:377–81.
155. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:1103–6.

156. Razafimahefa H, Mouterde O, Devaux AM. [Esophageal bezoar in a child treated with sucralfate]. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Société Française Pédiatrie*. 1997 Jul;4(7):659–61.
157. Guy C, Ollagnier M. [Sucralfate and bezoars: data from the system of pharmacologic vigilance and review of the literature]. *Thérapie*. 1999 Feb;54(1):55–8.
158. Gourier-Fréry C, Fréry N. Aluminium. *Emc - Toxicol.-Pathol*. 2004 Jul;1(3):79–95.
159. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J, Contiguglia SR, Rudolph H, Lewin E, et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans. - Am. Soc. Artif. Intern. Organs*. 1972;18(0):257–61, 266–7.
160. Tryba M, Kurz-Muller K, Donner B: Plasma aluminium concentrations in long-term mechanically ventilated patients receiving stress ulcer prophylaxis with sucralfate. *Crit Care Med* 1994; 22:1769–1773.
161. Gane E, Sutton MM, Pybus J, Hamilton I. Hepatic and cerebrospinal fluid accumulation of aluminium and bismuth in volunteers taking short course anti-ulcer therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 1996 Oct;11(10):911–5.
162. Stoehr G, Luebbbers K, Wilhelm M, Hoelzer J, Ohmann C. Aluminum load in ICU patients during stress ulcer prophylaxis. *Eur. J. Intern. Med*. 2006 Dec;17(8):561–6.
163. Mulla H, Peek G, Upton D, Lin E, Loubani M. Plasma aluminum levels during sucralfate prophylaxis for stress ulceration in critically ill patients on continuous venovenous hemofiltration: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2001 Feb;29(2):267-71.
164. Kapoor K, Chandra M, Nag D, Paliwal JK, Gupta RC, Saxena RC. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int. J. Clin. Pharmacol. Res*. 1999;19(3):83–88.

165. Toumi S, Hammouda M, Essid A, Medimagh L, Slamia LB, Laouani-Kechrid C. Lésions cérébelleuses réversibles et neuropathie périphérique induites par le métronidazole. *Médecine Mal. Infect.* 2009 Dec;39(12):906–8.
166. Omotoso AB, Opadijo OG. Acute encephalopathy associated with metronidazole therapy. *Afr. J. Med. Med. Sci.* 1997 Jun;26(1-2):97–8.
167. Hoon Kim, Young Woo Kim, Seoung Rim Kim, Ik Seong Park, Kwang Wook Jo. Metronidazole-induced encephalopathy in a patient with infectious colitis: a case report.
168. Bradley WG, Karlsson IJ, Rassol CG. Metronidazole neuropathy. *Br. Med. J.* 1977 Sep 3;2(6087):610–1.
169. Caylor KB, Cassimatis MK. Metronidazole neurotoxicosis in two cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2001;37(3):258–262.
170. Gupta AK, Agarwal MP, Avasthi R, Bhadoria DP, Rohatgi N. Metronidazole-induced neurotoxicity. *J Assoc Physicians India.* 2003 Jun;51:617-8.
171. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2011 Nov-Dec;34(6):241-7.
172. Frytak S, Moertel CH, Childs DS. Neurologic toxicity associated with high-dose metronidazole therapy. *Ann. Intern. Med.* 1978 Mar;88(3):361–2.
173. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR Imaging of Metronidazole-Induced Encephalopathy: Lesion Distribution and Diffusion-Weighted Imaging Findings. *Am. J. Neuroradiol.* 2007 Oct 1;28(9):1652–8.
174. Ahmed A, Loes DJ, Bressler EL. Reversible magnetic resonance imaging findings in metronidazole-induced encephalopathy. *Neurology.* 1995 Mar;45(3 Pt 1):588–9.

175. Evans J, Levesque D, Knowles K, Longshore R, Plummer S. Diazepam as a treatment for metronidazole toxicosis in dogs: a retrospective study of 21 cases. *J Vet Intern Med.* 2003;17(3):304–310.
176. Dale O, Husum B. Nitrous oxide: from frolics to a global concern in 150 years. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Nov;38(8):749–50.
177. Stenqvist O. Nitrous oxide kinetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1994 Nov;38(8):757–60.
178. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI 2nd, Heilbron D. Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology.* 1992 Nov;77(5):888–98.
179. Taheri S, Eger EI 2nd. A demonstration of the concentration and second gas effects in humans anesthetized with nitrous oxide and desflurane. *Anesth Analg.* 1999 Sep;89(3):774–80.
180. Hendrickx JFA, Coddens J, Callebaut F, Artico H, Deloof T, Demeyer I, et al. Effect of N₂O on sevoflurane vaporizer settings during minimal- and low-flow anesthesia. *Anesthesiology.* 2002 Aug;97(2):400–4.
181. Russell GB, Snider MT, Richard RB, Loomis JL. Hyperbaric nitrous oxide as a sole anesthetic agent in humans. *Anesth Analg.* 1990 Mar;70(3):289–95.
182. Dzoljic M, Erdmann W, Dzoljic MR. Visual evoked potentials and nitrous oxide-induced neuronal depression: role for benzodiazepine receptors. *Br J Anaesth.* 1996 Oct;77(4):522–5.
183. Gruss M, Bushell TJ, Bright DP, Lieb WR, Mathie A, Franks NP. Two-pore-domain K⁺ channels are a novel target for the anesthetic gases xenon, nitrous oxide, and cyclopropane. *Mol Pharmacol.* 2004 Feb;65(2):443–52.

184. Mennerick S, Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Shen W, Olney JW, Zorumski CF. Effect of nitrous oxide on excitatory and inhibitory synaptic transmission in hippocampal cultures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1998 Dec 1;18(23):9716–26.
185. Jevtovic-Todorovic V, Wozniak DF, Benshoff ND, Olney JW. A comparative evaluation of the neurotoxic properties of ketamine and nitrous oxide. *Brain Res*. 2001 Mar 23;895(1-2):264–7.
186. Nader ND, Simpson G, Reedy RL. Middle ear pressure changes after nitrous oxide anesthesia and its effect on postoperative nausea and vomiting. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):883–6.
187. Benavides R, Maze M, Franks NP. Expansion of gas bubbles by nitrous oxide and xenon. *Anesthesiology*. 2006 Feb;104(2):299–302.
188. Ebert TJ. Differential effects of nitrous oxide on baroreflex control of heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in humans. *Anesthesiology*. 1990 Jan;72(1):16–22.
189. Sellgren J, Pontén J, Wallin BG. Percutaneous recording of muscle nerve sympathetic activity during propofol, nitrous oxide, and isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1990 Jul;73(1):20–7.
190. Carton EG, Housmans PR. Role of transsarcolemmal Ca²⁺ entry in the negative inotropic effect of nitrous oxide in isolated ferret myocardium. *Anesth Analg*. 1992 Apr;74(4):575–9.
191. Reinstrup P, Messeter K. Cerebrovascular response to nitrous oxide. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994 Nov;38(8):761–2.
192. Kondo H, Osborne ML, Kolhouse JF, Binder MJ, Podell ER, Utley CS, et al. Nitrous oxide has multiple deleterious effects on cobalamin metabolism and causes decreases in activities of both mammalian cobalamin-dependent enzymes in rats. *J Clin Invest*. 1981 May;67(5):1270–83.

193. Layzer RB. Myeloneuropathy after prolonged exposure to nitrous oxide. *Lancet*. 1978 Dec 9;2(8102):1227–30.
194. Doran M, Rassam SS, Jones LM, Underhill S. Toxicity after intermittent inhalation of nitrous oxide for analgesia. *BMJ*. 2004 Jun 5;328(7452):1364–5.
195. Ahn SC, Brown AW. Cobalamin deficiency and subacute combined degeneration after nitrous oxide anesthesia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005 Jan;86(1):150–3.
196. O’Sullivan H, Jennings F, Ward K, McCann S, Scott JM, Weir DG. Human bone marrow biochemical function and megaloblastic hematopoiesis after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology*. 1981 Dec;55(6):645–9.
197. Bergan T. Pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl*. 1984;42:83–98.
198. Petri Jr WA. Chapter 45. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman’s The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, NY; 2001.
199. Fihman V, Raskine L, Petitpas F, Mateo J, Kania R, Gravisse J, et al. Cervical necrotizing fasciitis: 8-years’ experience of microbiology. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol*. 2008 Aug;27(8):691–5.
200. WALKER AE, JOHNSON HC, KOLLROS JJ. Penicillin convulsions; the convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. *Surg. Gynecol. Obstet*. 1945 Dec;81:692–701.
201. Niedermeyer E. A. Earl Walker: neurosurgeon, neuroscientist, and epileptologist. *Epilepsia*. 1995 May;36(5):516–21.
202. Johnson HC, Walker AE (1945) Intraventricular penicillin. *JAMA* 27:217–219.
203. Walker AE, Johnson HC (1945) Convulsive factor in commercial penicillin. *Arch Surg* 50:69–73.

204. Grøndahl TO, Langmoen IA. Epileptogenic effect of antibiotic drugs. *J. Neurosurg.* 1993 Jun;78(6):938–43.
205. De Sarro A, Ammendola D, Zappala M, Grasso S, De Sarro GB. Relationship between structure and convulsant properties of some beta-lactam antibiotics following intracerebroventricular microinjection in rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995 Jan;39(1):232–7.
206. DUMOFF-STANLEY E, DOWLING HF, SWEET LK. The absorption into and distribution of penicillin in the cerebrospinal fluid. *J. Clin. Invest.* 1946 Jan;25:87–93.
207. Fujimoto M, Munakata M, Akaike N. Dual mechanisms of GABAA response inhibition by beta-lactam antibiotics in the pyramidal neurones of the rat cerebral cortex. *Br. J. Pharmacol.* 1995 Dec;116(7):3014–20.
208. Twyman RE, Green RM, MacDonald RL. Kinetics of open channel block by penicillin of single GABAA receptor channels from mouse spinal cord neurones in culture. *J. Physiol.* 1992 Jan;445:97–127.
209. Antoniadis A, Müller WE, Wollert U. Benzodiazepine receptor interactions may be involved in the neurotoxicity of various penicillin derivatives. *Ann. Neurol.* 1980 Jul;8(1):71–3.
210. Gurley D, Amin J, Ross PC, Weiss DS, White G. Point mutations in the M2 region of the alpha, beta, or gamma subunit of the GABAA channel that abolish block by picrotoxin. *Receptors Channels.* 1995;3(1):13–20.
211. Lindquist CEL, Dalziel JE, Cromer BA, Birnir B. Penicillin blocks human alpha 1 beta 1 and alpha 1 beta 1 gamma 2S GABAA channels that open spontaneously. *Eur. J. Pharmacol.* 2004 Aug 2;496(1-3):23–32.
212. Gutnick MJ, Prince DA. Penicillinase and the convulsant action of penicillin. *Neurology.* 1971 Jul;21(7):759–64.

213. Chow KM, Szeto CC, Hui AC-F, Wong TY-H, Li PK-T. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*. 2003 Mar;23(3):369–73.
214. Jallon P, Fankhauser L, Du Pasquier R, Coeytaux A, Picard F, Hefft S, et al. Severe but reversible encephalopathy associated with cefepime. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2000 Dec;30(6):383–6.
215. Calandra G, Lydick E, Carrigan J, Weiss L, Guess H. Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: experience with imipenem/cilastatin. *Am. J. Med.* 1988 May;84(5):911–8.
216. Smith H, Lerner PI, Weinstein L. Neurotoxicity and “massive” intravenous therapy with penicillin. A study of possible predisposing factors. *Arch. Intern. Med.* 1967 Jul;120(1):47–53.
217. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann. Pharmacother.* 2008 Dec;42(12):1843–50.
218. Dunand A-C, Jallon P. [Pseudoperiodic and paroxysmal electroencephalographic activities]. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2002 Jan;32(1):2–37.
219. Navarro V, Engrand N, Gelisse P. Champ 3- place de l’EEG dans l’état de mal épileptique. *Réanimation.* 2009 Jan;18(1):33–43.
220. REULING JR, CRAMER C. Intrathecal penicillin. *J. Am. Med. Assoc.* 1947 May 3;134(1):16–8.
221. Schliamser SE, Cars O, Norrby SR. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991 Apr;27(4):405–25.

222. Wallace KL. Antibiotic-induced convulsions. *Crit. Care Clin.* 1997 Oct;13(4):741–62.
223. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann. Pharmacother.* 1992 Jan;26(1):26–9.
224. Martín Herrera C, Navarro M. [Cefepime-induced encephalopathy in patients with renal failure]. *Nefrol. Publicación Of. Soc. Española Nefrol.* 2009;29(2):181.
225. Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiol.* 2005 Feb;71(1-2):39–52.
226. Basler T, Meier-Hellmann A, Bredle D, Reinhart K. Amino acid imbalance early in septic encephalopathy. *Intensive Care Med.* 2002 Mar;28(3):293–8.
227. Egyed M, Rajnics P, Kollár B, Sinkó J, Zsoldos E, Repa I. Severe hemolytic anemia and acute psychosis caused by *Clostridium perfringens* sepsis. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2008 Mar;14(3):CS13–16.
228. Thi VAP, Nordmann P, Landrieu P. [Encephalopathy associated with severe bacterial infections: “presuppurative encephalitis” or “toxi-infectious disorder”?]. *Rev. Neurol. (Paris).* 2002 Jul;158(6-7):709–12.
229. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *Jama J. Am. Med. Assoc.* 1996 Feb 14;275(6):470–3.
230. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, et al. Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006 Mar 28;103(13):5219–23.
231. Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: an under-recognized syndrome of organ dysfunction. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001;22(2):115–26.

232. Semmler A, Frisch C, Debeir T, Ramanathan M, Okulla T, Klockgether T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp. Neurol.* 2007 Apr;204(2):733–40.
233. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann. Neurol.* 1993 Jan;33(1):94–100.
234. Straver JS, Keunen RW, Stam CJ, Tavy DL, de Ruyter GR, Smith SJ, et al. Nonlinear analysis of EEG in septic encephalopathy. *Neurol. Res.* 1998 Mar;20(2):100–6.
235. Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J. Clin. Neurophysiol. Off. Publ. Am. Electroencephalogr. Soc.* 1992 Jan;9(1):145–52.
236. Oddo M, Carrera E, Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous electroencephalography in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2009 Jun;37(6):2051–6.
237. Ebersoldt M, Sharshar T, Annane D. Sepsis-associated delirium. *Intensive Care Med.* 2007 Jun;33(6):941–50.
238. Pfister D, Siegemund M, Dell-Kuster S, Smielewski P, Ruegg S, Strebel SP, et al. Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit. Care Lond. Engl.* 2008;12(3):R63.
239. Hsu AA, Fenton K, Weinstein S, Carpenter J, Dalton H, Bell MJ. Neurological injury markers in children with septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2008 May;9(3):245–51.
240. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schiettecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006 Jul;34(7):1967–74.

241. Finelli PF, Uphoff DF. Magnetic resonance imaging abnormalities with septic encephalopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1189–91.
242. Piazza O, Cotena S, De Robertis E, Caranci F, Tufano R. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem. Res.* 2009 Jul;34(7):1289–92.
243. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, et al. Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J. Neuroinflammation*. 2008;5:38.
244. San Jose MC, Lardizabal DZ, Roxas AA. The clinical and biochemical features of adult patients with sepsis syndrome and encephalopathy. *Phil J Microbiol Infect Dis* 1999;28(2):46–52.
245. Manzo L, Locatelli C, Candura SM, Costa LG. Nutrition and alcohol neurotoxicity. *Neurotoxicology* 1994;15: 555—65.
246. McCandless DW, Schenker S, Cook M. Encephalopathy of thiamine deficiency: studies of intracerebral mechanisms. *J Clin Invest* 1968;47:2268—80.
247. Ichai C, Gue´rin JP, Leverve X, Grimaud D. Le lactate en r´eanimation. In: Sfar, editor. *Conf´erences d’actualisation. 41e Congre`s national d’anesth´esie et de r´eanimation*. Paris: Elsevier SAS; 2000. p. 503–24.
248. Hazell AS, Todd KG, Butterworth RF. Mechanisms of neuronal cell death in Wernicke’s encephalopathy. *Metab Brain Dis* 1998;13:97—122.
249. Harper CG, Giles M, Finlay-Jones R. Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:341—5.

250. Jiang W, Gagliardi JP, Raj YP, Silvertooth EJ, Christopher EJ, Krishnan KR. Acute psychotic disorder after gastric bypass surgery: differential diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:15—9.
251. Kulkarni S, Lee AG, Holstein SA, Warner JE. You are what you eat. *Surv Ophthalmol* 2005;50:389—93.
252. Ghez C. Vestibular paresis: a clinical feature of Wernicke's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:134—9.
253. Antunez E, Estruch R, Cardenal C, Nicolas JM, Fernandez-Sola J, Urbano-Marquez A. Usefulness of CT and MR imaging in the diagnosis of acute Wernicke's encephalopathy. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1131—7.
254. Zuccoli G, Santa Cruz D, Bertolini M, Rovira A, Gallucci M, Carollo C, et al. MR imaging findings in 56 patients with Wernicke encephalopathy: nonalcoholics may differ from alcoholics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:171—6.
255. Netravathi M, Sinha S, Taly AB, Bindu PS, Bharath RD. Hyperemesis gravidarum induced Wernicke's encephalopathy: Serial clinical, electrophysiological and MR imaging observations. *J Neurol Sci* 2009;284:214—6 [Epub 2009 May 27].
256. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 1981 Apr 9;290(5806):457—65.
257. Hatefi Y. The mitochondrial electron transport and oxidative phosphorylation system. *Annu Rev Biochem*. 1985;54:1015—69.
258. Dreyfus J. Les maladies du genome mitochondrial. *Med Sci* 1991 ; 7 : 172-4.
259. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Annu Rev Biochem*. 1992;61:1175—212.

260. Bourgeron T, Chretien D, Rötig A, Munnich A, Rustin P. Isolation and characterization of mitochondria from human B lymphoblastoid cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992 Jul 15;186(1):16–23.
261. Larsson NG, Clayton DA. Molecular genetic aspects of human mitochondrial disorders. *Annu Rev Genet.* 1995;29:151–78.
262. Van den Heuvel L, Ruitenbeek W, Smeets R, Gelman-Kohan Z, Elpeleg O, Loeffen J, et al. Demonstration of a new pathogenic mutation in human complex I deficiency: a 5-bp duplication in the nuclear gene encoding the 18-kD (AQDQ) subunit. *Am J Hum Genet.* 1998 Feb;62(2):262–8.
263. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Péquignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet.* 1995 Oct;11(2):144–9.
264. Robinson BH. Lactic acidemia. In: Scriver CR. *The metabolic bases of inherited disease.* New York: McGraw-Hill Inc 1989 : 869-888.
265. Hammans SR, Morgan-Hughes JA. Mitochondrial myopathies: clinical features, investigation, treatment and genetic counselling. In: Schapira AHV, DiMauro S, eds. *Mitochondrial disorders in neurology.* 1994 : 49-74.
266. Rustin P, Chretien D, Bourgeron T, Gérard B, Rötig A, Saudubray JM, et al. Biochemical and molecular investigations in respiratory chain deficiencies. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 1994 Jul;228(1):35–51.
267. Rustin P, Lebidois J, Chretien D, Bourgeron T, Piechaud JF, Rötig A, et al. Endomyocardial biopsies for early detection of mitochondrial disorders in hypertrophic cardiomyopathies. *J Pediatr.* 1994 Feb;124(2):224–8.

AUTEUR : Nom : THELLIER

Prénom : Damien

Date de Soutenance : le 30 septembre 2013

Titre de la Thèse : Manifestations neurologiques atypiques associées à des infections nécrosantes des parties molles : à propos de 10 cas observés en Réanimation.

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *DES d'anesthésie-réanimation*

Mots-clés : atteintes neurologiques, dermohypodermite nécrosante, réanimation.

Résumé :

L'objet de ce travail a été d'établir un support descriptif des atteintes neurologiques associées à des infections nécrosantes des parties molles, observées chez 10 patients depuis 2010 au sein du pôle de Réanimation du CHRU de Lille. Elles concernaient principalement des sujets jeunes sans comorbidité, présentant une cellulite cervico-faciale. Elles étaient potentiellement sévères et associées à une morbi-mortalité importante. Il s'agissait d'atteintes aiguës, dont l'installation était rapidement maximale. Le délai d'apparition était variable par rapport au début de l'infection. Les signes neurologiques étaient multiples : troubles de la conscience, crises convulsives, ophtalmoplégie, troubles sensitivomoteurs, anomalies des réflexes ostéotendineux, syndrome cérébelleux, ataxie... L'imagerie par résonance magnétique objectivait des anomalies variables, intéressant l'encéphale, le tronc et/ou la moelle cervicale. Les autres explorations paracliniques (ponction lombaire, électroencéphalogramme, bilan immunologique...) ont également trouvé des résultats variables d'un patient à l'autre.

En confrontant ces données cliniques et paracliniques aux données actuelles de la littérature, nous avons pu infirmer une toxicité médicamenteuse et de l'oxygène délivré en milieu hyperbare. Le diagnostic d'encéphalomyélite post-infectieuse initialement suspecté paraissait finalement peu probable pour la majorité des patients. Cependant aucune alternative diagnostique précise n'a pu être établie. Nous avons donc émis de nouvelles hypothèses, dont les cytopathies mitochondriales, et proposé un bilan étiologique à réaliser dans le cadre de ces atteintes nouvelles et atypiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Raphael FAVORY
Monsieur le Professeur Patrick VERMERSCH
Monsieur le Docteur Olivier OUTTERYCK
Monsieur le Docteur Julien POISSY**