



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**THESE**

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINEPrésentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

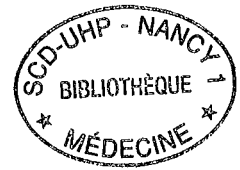
par

CUNG Thiên-Aile
3 Février 2000**SCLERODERMIE SYSTEMIQUE
ET
ATTEINTE ENCEPHALIQUE :
à propos d'un cas**

Examineurs de la thèse :

Monsieur G. THIBAUT
Monsieur H. VESPIGNANI
Monsieur J.L. SCHMUTZ
Monsieur D. WAHLProfesseur
Professeur
Professeur
Docteur en MédecinePrésident
}
}
} Juges

847. 4677



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine générale

par

CUNG Thiên-Ai

le

3 Février 2000

SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET ATTEINTE ENCEPHALIQUE : à propos d'un cas

Examineurs de la thèse :

Monsieur G. THIBAUT	Professeur		Président
Monsieur H. VESPIGNANI	Professeur	}	
Monsieur J.L. SCHMUTZ	Professeur	}	Juges
Monsieur D. WAHL	Docteur en Médecine	}	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN.

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*



A notre Maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur de Médecine Interne

*Vous nous faites l'honneur de
présider ce jury de thèse.*

*Pour votre accueil bienveillant dans
votre service et l'enseignement que
vous nous avez prodigué pendant nos
études.*

*Soyez assuré de notre
reconnaissance et de notre profond
respect.*

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur en Neurologie

*Vous nous faites l'honneur de
participer au jury de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de
notre sincère reconnaissance.*

A notre Maître et Juge

Monsieur le professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur en Dermato-vénéréologie

Pour avoir accepté de participer au jury de cette thèse.

Pour les connaissances que vous nous avez transmises lors de notre passage dans votre service.

Permettez nous de vous témoigner toute notre gratitude.

A notre Juge et Directeur de thèse
Monsieur le Docteur Denis WAHL

*Pour avoir inspiré ce travail et pour
tous les conseils que vous m'avez
apportés tout au long de son
élaboration.*

*Je vous adresse mes plus sincères
remerciements et vous assure de mon
profond respect.*

A mes parents.

*Pour leur soutien et leur aide qui m'ont permis de mener à terme
mes études.*

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A Philippe.

*Ce travail sera pour nous une nouvelle pierre à notre édifice.
Ton énergie et ton enthousiasme que tu sais si bien partager
m'ont été d'un grand soutien.*

Avec tout mon Amour.

A mes enfants, Aurore et Amaury.

Tendrement.

A mon frère Thiên-Tri, Chris et leur petite Inès.

Affectueusement.

A mes grand-parents et à toute ma grande famille.

A mes beaux parents et mes belles sœurs.

A tous mes amis.

SERMENT

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver et de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité. Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque ”.

TABLE DES MATIERES



INTRODUCTION.....	17
OBSERVATION	21
I. Présentation.....	22
II. Evolution.	30
III. Conclusion.	35
REVUE DE LA LITTERATURE.....	37
I. Méthodes.....	38
II. Résultats.	39
A. Généralités.	39
B. Sélection des cas cliniques.	39
1. Critères de non sélection	39
2. Critères de sélection.	40
C. Synthèse des cas cliniques retenus.....	41
1. Présentation des items choisis.	41
2. Tableaux récapitulatifs des cas cliniques sélectionnés.	43
DISCUSSION	53
I Confrontation de notre observation à la sélection de cas cliniques.	54
A. Chronologie des événements (Tableau II) :	54
B. Caractéristiques de la sclérodermie (Tableau III) :	56
C. Aspects immunologiques (Tableau IV) :	56
D. Manifestations neurologiques centrales (Tableau V) :	58

E. Examens complémentaires (Tableau VI) :	59
F. Histologie (Tableau VII) :	60
G. Traitements et évolutions (Tableau VIII) :	60
H. Conclusion :	64
II. Commentaires :	65
A. Fréquence des manifestations neurologiques centrales dans la sclérodermie.	65
B. Autres formes cliniques : troubles psychiatriques.	67
C. Sclérodermie et vascularite cérébrale.	68
D. Pathogénie de la sclérodermie et atteinte cérébrale.	71
E. Sclérodermie et complications neurologiques infra-cliniques.	74
III. Conclusion.	75
CONCLUSION.....	77
BIBLIOGRAPHIE	79



TABLE DES ILLUSTRATIONS



TABLEAUX :

TABLEAU I : CHRONOLOGIE DES PRINCIPAUX ELEMENTS DE L'OBSERVATION.....	36
TABLEAU II : CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS	44
TABLEAU III : CARACTERISTIQUES DE LA SCLERODERMIE.....	45
TABLEAU IV : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES.....	46
TABLEAU V : MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES.....	47
TABLEAU VI : EXAMENS COMPLEMENTAIRES	48
TABLEAU VII : HISTOLOGIE.....	50
TABLEAU VIII : TRAITEMENTS ET EVOLUTIONS	51

FIGURES :

FIGURE 1 : TRACE EEG.	27
FIGURE 2 : IRM CEREBRALE	28

INTRODUCTION



La sclérodermie systémique est une connectivite touchant de façon prépondérante la femme entre 30 et 50 ans. Elle se manifeste cliniquement par un syndrome de Raynaud quasiment constant, une sclérose cutanée, qui dans la forme limitée touche les doigts (sclérodactylie), les mains, les avant-bras et la face, elle s'intègre souvent dans le Syndrome CREST (associant Calcinose sous-cutanée, Raynaud, atteinte Œsophagienne, Sclérodactylie et Télangiectasie) ; dans la forme diffuse, elle s'étend à la partie proximale des membres et au tronc. Il peut exister par ailleurs des atteintes ostéo-articulaires ou musculaires, ainsi que des complications viscérales affectant l'ensemble du tractus digestif, les poumons, les reins et plus rarement le système nerveux.

Sa pathogénie reste mal connue, mais on peut distinguer schématiquement 3 types d'anomalies : des altérations diffuses du tissu conjonctif avec prolifération du collagène, des lésions vasculaires et des phénomènes dysimmunitaires.

Sur le plan biologique, les marqueurs immunitaires les plus souvent trouvés sont les anticorps antinucléaires, dans 2/3 des cas ; les anticorps anticentromères, surtout dans la forme limitée ; et les anticorps anti-Scl 70 (ou antitopo-isomérase I) dans la forme diffuse.

L'évolution de la maladie est marquée par une diminution sensible de la survie ; et les principaux facteurs de mauvais pronostic sont les atteintes pulmonaires, rénales ou cardiaques et l'extension de l'atteinte cutanée.

Les différents traitements de fond utilisés (corticothérapie, immunosuppresseurs, interféron, D pénicillamine, Facteur XIII ...) restent plutôt décevants car leur efficacité est souvent inconstante.

Contrairement à d'autres maladies de système comme le lupus érythémateux disséminé ou la périartérite noueuse, l'atteinte du système nerveux est considérée comme peu fréquente au cours de la sclérodermie systémique ; les manifestations décrites touchent le plus souvent le système nerveux périphérique sous forme de mono , polyneuropathies et syndrome du canal carpien ou les paires crâniennes, en particulier la névralgie du trijumeau. Les manifestations neurologiques centrales sont plus exceptionnelles et sont en général attribuées à une origine iatrogène (corticothérapie...) ou à une complication viscérale de la maladie (insuffisance rénale, HTA maligne, hypoxie par fibrose pulmonaire...).

Le but de notre travail sera de déterminer, à partir d'une observation et d'une revue de la littérature, s'il existe ou non des atteintes spécifiques du système nerveux central directement liées à la sclérodermie, et le cas échéant de les décrire.

Dans un premier temps, nous présenterons le cas de Madame P. suivie à l'Hôpital Central de Nancy, celle-ci est porteuse d'une forme CRST de la sclérodermie systémique et a présenté à plusieurs reprises des épisodes neurologiques aigus rapidement régressifs sous corticothérapie . Compte tenu de l'absence de tout autre facteur pouvant expliquer la survenue brutale de ces crises, ainsi que de la réponse spectaculaire au traitement, ces manifestations cliniques nous feront discuter d'une possible atteinte directe du système nerveux central par la sclérodermie.

Ensuite, nous effectuerons un état des lieux des données actuelles en recherchant dans l'ensemble des articles publiés les relations entre la sclérodermie systémique et l'atteinte du système nerveux central. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux publications comportant des cas cliniques et nous en avons répertorié les principales caractéristiques cliniques, biologiques, iconographiques et histologiques.

Les données de notre observation seront alors comparées à celles des différents articles sélectionnés.

Puis, nous analyserons les différentes attitudes thérapeutiques adoptées en fonction du contexte clinique et les évolutions de la maladie, qu'elles soient spontanées ou sous traitement.

Enfin, à partir des documents retenus nous déterminerons la place que tiennent ces manifestations neurologiques dans la sclérodermie et envisagerons des hypothèses pathogéniques quant à la rareté apparente des atteintes cliniques centrales.

OBSERVATION

I. Présentation.

Madame P. (née le 28 Novembre 1929), alors âgée de 66 ans est admise le 31 janvier 1996 dans le service de Médecine H à l'Hôpital Central de Nancy pour bilan de troubles psychomoteurs.

Antécédents :

La patiente n'a pas d'antécédents familiaux particuliers, ni chez ses ascendants, ses collatéraux ou ses héritiers.

Ses antécédents personnels sont marqués par la cure chirurgicale d'une hernie inguinale gauche. Elle consulte pour la première fois en 1987 en raison de l'apparition d'un syndrome de Raynaud bilatéral : la présence d'une sclérose cutanée du visage ainsi que l'aspect capillaroscopique montrant des mégacapillaires conduisent alors au diagnostic de sclérodermie dans sa forme systémique. Depuis lors, la maladie reste peu évolutive puisqu'aucune complication viscérale n'est constatée. Toutefois la famille de la patiente signale un épisode d'altération des fonctions supérieures survenu en Juin 1995 avec troubles mnésiques, agitation et agressivité, spontanément résolutif après 2 semaines.

Histoire de la maladie :

Début janvier 1996 Madame P. présente des troubles psychomoteurs à type de tremblements, des troubles de l'élocution (bégaiements, manque du mot) ainsi que des troubles mnésiques portant essentiellement sur les faits récents. Les troubles semblent aller

en s'aggravant en quelques semaines, raison pour laquelle elle est hospitalisée le 31 janvier 1996 au service.

Examen clinique.

L'examen clinique d'admission retrouve une patiente en assez bon état général, normotendue, apyrétique.

À l'inspection son visage paraît quelque peu figé, avec une peau tendue, sans ride, l'ouverture de la bouche est limitée ; d'autre part il existe une sclérodactylie avec un aspect de doigts boudinés.

Sur le plan neurologique, les fonctions supérieures sont correctes avec un test de Folstein à 28/30 ; on confirme quelques troubles phasiques et mnésiques ; en station debout, le polygone de sustentation n'est pas augmenté, la marche se fait à petits pas avec antéflexion du tronc et de la tête et disparition du ballant des bras. On note par ailleurs un tremblement fin des extrémités au repos ainsi qu'une hypertonie extrapyramidale en roue dentée. Il n'existe pas de trouble sensitif superficiel ou profond, les réflexes ostéo-tendineux sont présents et symétriques ; on trouve de façon intermittente des réflexes archaïques tels que le palmo-mentonnier, le naso-palpébral et le grasping; le réflexe cutané plantaire est en flexion.

Du point de vue pulmonaire, on ne note pas de dyspnée, les aires pulmonaires sont libres à l'auscultation.

Sur le plan cardiaque, la patiente ne signale aucune précordialgie, ni palpitation ; les pouls périphériques sont bien perçus, les bruits du cœur sont réguliers, sans souffle audible.

Madame P. ne présente aucun signe fonctionnel digestif ou urinaire ; la palpation de l'abdomen est souple, sans masse ni organomégalie.

Les aires ganglionnaires sont libres . On ne palpe ni goitre, ni nodule thyroïdien.

Evolution .

Une semaine après le début de son hospitalisation (le 6 février 1996), Madame P. commence à présenter des troubles du comportement avec une altération majeure des fonctions supérieures, le score au Mini Mental Test de Folstein passe à 10/30, la patiente est désorientée dans le temps et l'espace, déambule de façon incessante dans le couloir tout en psalmodiant des propos incohérents et parfois à tendance mystique. Ces épisodes alternent avec des phases de somnolence associées à un certain ralentissement idéomoteur.

Deux jours plus tard (8 février 1996), la patiente est retrouvée en état d'agitation et d'agressivité extrême, hurlant à la moindre approche.

Le lendemain l'état d'agitation laisse progressivement place à un mutisme total, aucune communication verbale n'est possible ni avec le personnel médical ni avec sa famille ; la station debout ainsi que la marche sont pénibles, avec perte d'équilibre. En dehors de toute stimulation la patiente reste figée, le regard lointain.

À la demande de sa famille, elle regagne son domicile le 13 février 1996.

Le 17 février elle est ré-hospitalisée en urgence en raison de l'apparition de troubles de la conscience ; la famille signale des troubles praxiques qui se sont progressivement aggravés : depuis 24 heures elle est incapable de s'alimenter ; par ailleurs la marche est impossible.

À l'examen clinique la patiente est apyrétique, en coma (Glasgow à 6), avec réponse inadaptée aux stimulations douloureuses ; les pupilles sont réactives symétriques. Il existe une hypotonie généralisée, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs polycinétiques aux 4 membres, les réflexes cutanéoplantaires sont indifférents. On remarque des salves de mouvements cloniques affectant les 4 membres. L'auscultation pulmonaire met en évidence des crépitations des 2 bases.

Investigations et stratégie thérapeutique.

A ce stade de l'évolution, **le bilan biologique** met en évidence :

- une pancytopenie avec 3700 globules blancs/mm³, 63 000 plaquettes et une hémoglobine à 8.1 g /100 ml.
- la VS est normale à l'admission, avec apparition d'un syndrome inflammatoire en cours d'hospitalisation et une VS supérieure à 100 mm à la première heure.
- la fonction rénale est normale .
- une étiologie métabolique est éliminée : ionogramme, glycémie, bilan thyroïdien, folates et vitamine B12 sont normaux ainsi que la gazométrie artérielle.
- à noter une élévation des amylases et une cytolyse hépatique toutes deux transitoires.
- aucune cause infectieuse n'est trouvée, toutes les sérologies réalisées étant négatives, notamment pour chlamydiae, legionnella, mycoplasme, varicelle, zona, MNI, oreillons, toxoplasmose, CMV, VIH, hépatites A et B, TPHA, VDRL.
- en ce qui concerne le bilan immunitaire : les anticorps anti-nucléaires sont faiblement positifs (titre 128), anti-centromères, anti-mitochondries, anti-muscles lisses, ANCA et antiphospholipides sont négatifs, les anticorps anti-Ro(SSA) sont positifs; on note la présence de complexes immuns circulants en petite quantité.
- les oncomarqueurs (alfa fœto protéine, CA 19.9, CA 15.3) sont négatifs.
- l'ECBU retrouve une infection urinaire à entérocoque.
- la ponction lombaire est légèrement hémorragique avec 35 cellules/mm³ dont 20% de lymphocytes, 80% de polynucléaires et de très nombreuses hématies, la protéinorachie et la glycorachie sont normales, l'interferon est négatif, la mise en culture

est négative.

- le myélogramme est sans particularité.

Pour ce qui est des **examens complémentaires** :

- l'électrocardiogramme retrouve un rythme sinusal régulier.
- l'EEG met en évidence un tracé globalement ralenti et peu réactif (fig. 1).
- le scanner cérébral sans injection est sans particularité.
- la radiographie pulmonaire met en évidence des images de comblement alvéolaire bi-basal.

Devant ces premiers résultats nous évoquons la possibilité d'une vascularite cérébrale ; un traitement par bolus de corticoïdes est alors instauré : 2 fois 1 g puis 2 fois 500 mg de Solumedrol® (methylprednisolone) intraveineux associé à une couverture antibiotique ; celui-ci permet une nette amélioration de la symptomatologie : après 24 heures, les troubles de la vigilance régressent complètement, le Glasgow est à 15 ; il persiste cependant des troubles phasiques et une désorientation temporo-spatiale.

Le bilan étiologique est ensuite complété par :

- une nouvelle ponction lombaire qui s'avère normale .
- un écho-doppler des vaisseaux du cou qui retrouve un discret athérome bilatéral sans image pouvant expliquer un accident ischémique.
- un 2^{ème} scanner cérébral réalisé avec injection ne met pas en évidence d'anomalie.
- une IRM cérébrale montre deux images aspécifiques en hypersignal T2 dans la substance blanche, il n'y a pas d'argument spécifique en faveur d'une artérite cérébrale (fig. 2).

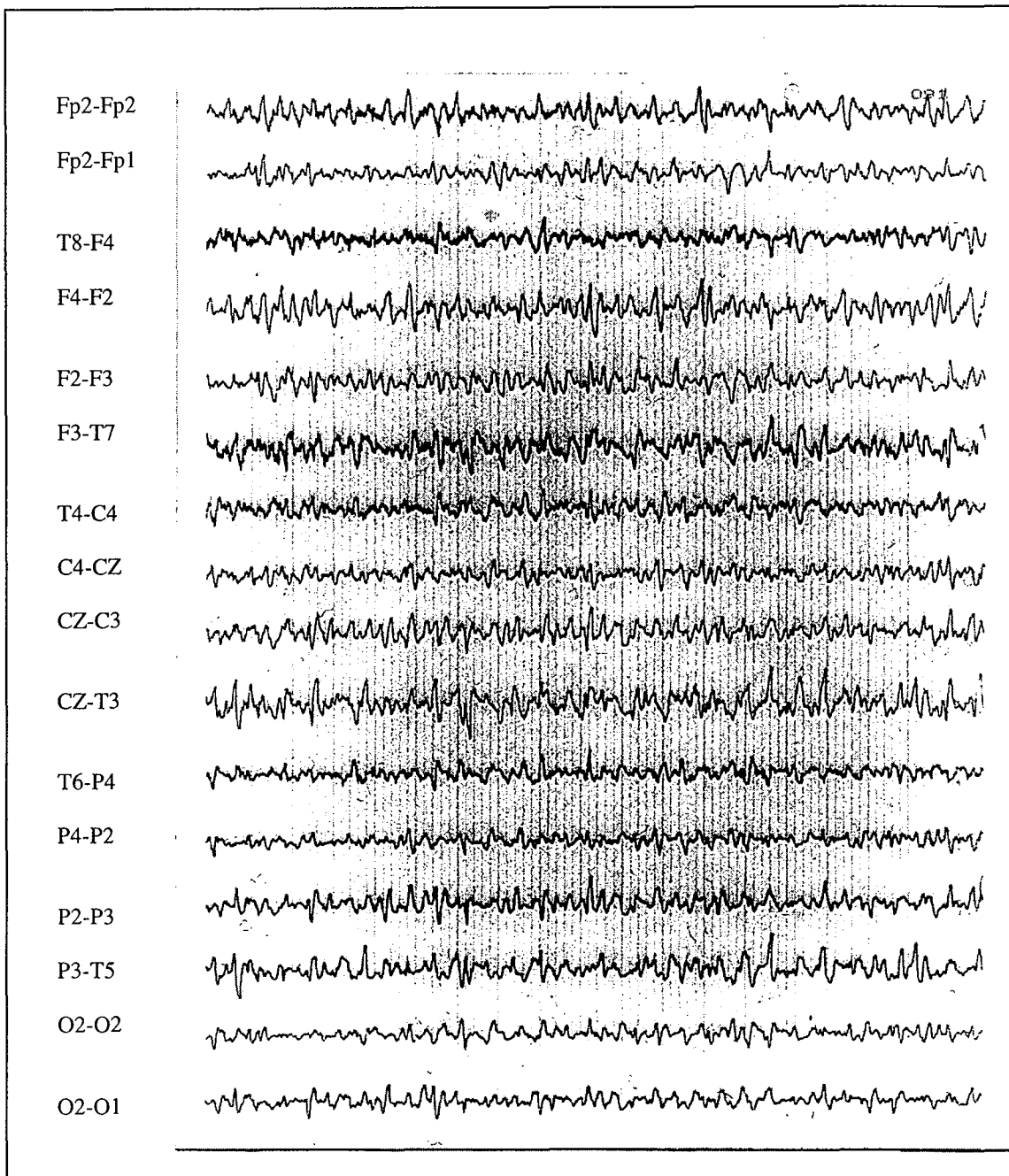


Figure 1 : Tracé EEG globalement ralenti et peu réactif.

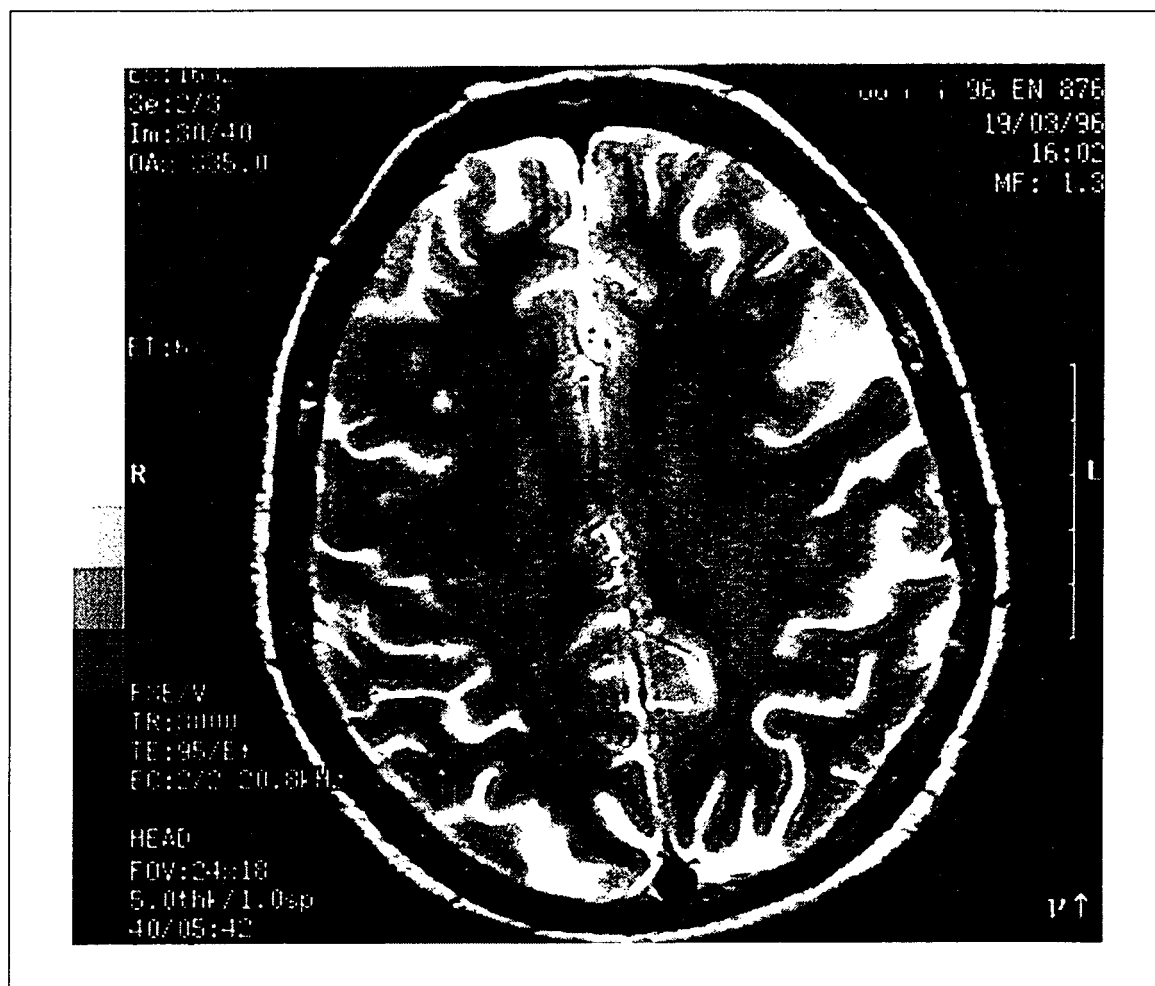


Figure 2 : IRM cérébrale : 2 images aspécifiques en hypersignal T2 dans la substance blanche.

- un scanner thoracique confirme la présence d'images alvéolaires bi-basales pouvant correspondre à une pneumopathie.
- la fibroscopie bronchique est sans particularité, les examens bactériologiques sont négatifs, ainsi que la recherche de BK.
- l'échographie et le scanner abdominal sont normaux.
- un test de Schirmer à la recherche d'un syndrome sec est normal ; la biopsie de glande salivaire n'a pas pu être réalisée.
- la biopsie de l'artère temporale est normale.

Madame P. est vue 4 jours plus tard (le 21 février 1996) par un neurologue (Docteur Taillandier) : celui-ci constate une persistance de troubles phasiques et praxiques, les clonies ont régressé, mais il existe des mouvements anormaux des membres supérieurs à type de tremblement d'attitude. A l'examen, les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, il n'existe pas de déficit sensitivo-moteur, le réflexe cutanéoplantaire est indifférent. Dans ce contexte, il confirme la possibilité d'une vascularite cérébrale.

Pendant les 15 jours suivants, alors que la corticothérapie est poursuivie per os par 50 mg de Solupred® (prednisolone) par jour, on constate une amélioration progressive des fonctions supérieures, avec régression complète de la désorientation temporo spatiale, des troubles phasiques et praxiques et des mouvements anormaux ; le score, au test de Folstein, remonte à 25/30.

Biologiquement, la Numération Formule sanguine se normalise et le syndrome inflammatoire régresse.

Compte tenu de la nette amélioration de son état clinique, la patiente est autorisée à regagner son domicile ; la corticothérapie est poursuivie à la même dose.

Conclusion.

Nous sommes donc en présence d'une patiente, âgée de 66 ans porteuse d'une sclérodermie systémique limitée probablement dans sa forme CRST (sans atteinte œsophagienne), évoluant depuis environ 9 ans et qui a présenté un premier épisode encéphalique avec troubles du comportement, altération des fonctions cognitives et coma myoclonique. Après avoir éliminé toute autre étiologie (infectieuse, métabolique, néoplasique ou athéromateuse), et compte tenu de l'efficacité du traitement par bolus de corticoïdes, l'hypothèse retenue est celle d'une vascularite cérébrale survenant dans le cadre de sa sclérodermie.

II. Evolution.

Un mois plus tard (début avril 1996), Madame P. est revue pour un bilan de contrôle ; son état général est satisfaisant, les fonctions supérieures sont excellentes, la patiente est bien orientée dans le temps et l'espace, avec un test de Folstein à 29/30, l'examen clinique est sans particularité. La biologie retrouve simplement une anémie normochrome normocytaire à 8,4 g/dl d'hémoglobine sans syndrome inflammatoire. La radiographie pulmonaire est totalement normalisée. L'IRM du tronc cérébral met en évidence de rares hypersignaux en pondération T2 dans la substance blanche sustentorielle, mais non spécifiques.

En juin 1996, l'évolution est toujours aussi satisfaisante puisque les fonctions supérieures restent correctes ; le score au test de Folstein reste stable à 28/30. L'examen clinique est sans anomalie particulière en dehors d'une discrète apathie. L'héogramme sanguin retrouve une anémie normochrome normocytaire à 10,2 g/dl d'hémoglobine ainsi

qu'une hyperleucocytose à 12 400/mm³ ; il existe un syndrome inflammatoire modéré avec une VS à 48 mm à la 1^{ère} heure et 96 mm à la 2^{ème} heure et une protéine C réactive à 28 mg/l. La radiographie pulmonaire montre un aspect flou du bord cardiaque droit pouvant évoquer une condensation parenchymateuse basale droite ; le scanner thoracique est en faveur d'une nette amélioration du syndrome interstitiel bi-basal, avec cependant persistance d'un discret épaississement bilatéral associé à des atélectasies en bandes.

La corticothérapie est diminuée à 20 mg de Solupred® par jour.

En octobre 1996, aucun élément nouveau n'est à signaler, il existe toutefois quelques légers troubles mnésiques, le test de Folstein reste à 29/30 et l'examen clinique est inchangé. L'hémogramme sanguin retrouve l'anémie à 10 g/ml sans syndrome inflammatoire ; le dosage du complément total est modérément augmenté, les fractions C3 et C4 sont à des taux corrects, le dosage des complexes immuns circulants est normal ; la recherche d'anticorps anti-muscles lisses et anti-centromères est négative alors que les anticorps anti-nucléaires sont à des taux limites (titre 64). La radiographie pulmonaire est sans particularité, le scanner thoracique ne retrouve pas de syndrome interstitiel, ni de signe de localisation pulmonaire d'une sclérodermie ; la fibroscopie bronchique est normale et des biopsies étagées retrouvent une muqueuse histologiquement normale. Le scanner et l'IRM cérébral de contrôle restent superposables aux précédents ; l'électroencéphalogramme montre un tracé ample et irrégulier dans son ensemble, de réactivité incomplète ; cependant, les anomalies sont nettement moins marquées que lors du tracé réalisé 10 mois auparavant.

L'état de la patiente restant stable, la corticothérapie par Solupred® est réduite à 15 mg par jour.

En mars 1997, c'est à dire plus d'un an après les premières manifestations, elle présente de nouveaux épisodes de désorientation et de somnolence résolutifs spontanément. Cliniquement, la patiente est en bon état général, non désorientée, l'examen clinique, notamment neurologique, est normal en dehors de douleurs lombaires basses.

L'EEG montre un tracé plus altéré que précédemment, tracé ample, plus irrégulier, plus ralenti, moins réactif avec latéralisation gauche intermittente.

Le scanner cérébral est superposable au précédent.

La radiographie et le scanner pulmonaire mettent en évidence une condensation parenchymateuse segmentaire du lobe moyen pour laquelle un traitement antibiotique par Augmentin® (amoxicilline + acide clavulanique) est instauré.

Les clichés radiologiques standards ainsi que le scanner lombaire retrouvent une fracture tassement de L5 sur ostéoporose vraisemblablement liée à la corticothérapie au long cours.

Dans le but de réduire la posologie du traitement corticoïde, une cure par bolus d'Endoxan® (cyclophosphamide) est débutée, avec hyperhydratation, antiémétique Zophren® (ondansétron) et Mesna en prévention des cystites hémorragiques ; malheureusement, 2 jours plus tard, la patiente présente des troubles de la conscience (Glasgow à 7) puis un collapsus cardio-circulatoire : l'hypothèse retenue est celle d'un coma sur hyponatrémie d'installation rapide au décours de l'hyperhydratation.

Après un séjour de 6 jours en service de réanimation, la patiente reste ralentie, figée, peu communicante, désorientée, mais sans trouble phasique, ni déficit neurologique.

L'évolution est favorable puisque 15 jours plus tard, la patiente communique de nouveau (Glasgow à 15), mais présente encore une désorientation temporelle et des troubles mnésiques portant sur les faits récents, le test de Folstein est à 19/30.

Le bilan biologique est alors normalisé et le bilan immunitaire reste inchangé par rapport aux hospitalisations précédentes.

En raison de la mauvaise tolérance de l'Endoxan®, un traitement par Imurel® (azathioprine) 1 cp/jour est introduit en association avec le Solupred® à dose modérée (20 mg/jour).

Madame P. est autorisée à regagner son domicile.

Six mois plus tard (octobre 1997) l'état de Madame P. reste stable et le traitement est bien toléré. Toutefois, ses troubles mnésiques persistent et sont notamment majorés par le stress ; il existe également une dysgraphie qui survient par moments.

En décembre 1997, elle est de nouveau admise en hospitalisation pour réévaluation de sa sclérodermie car ses fonctions supérieures semblent s'être dégradées avec apparition d'un ralentissement psychomoteur important, apathie et toujours ces troubles mnésiques portant sur les faits récents, elle n'est cependant pas désorientée ni dans le temps ni dans l'espace ; concernant les signes cliniques de sa sclérodermie, son visage apparaît figé et la sclérodactylie n'a pas évolué. L'examen neurologique est, quant à lui, normal.

La biologie retrouve une anémie à 11,2 g/dl, normochrome normocytaire, il existe un syndrome inflammatoire très modéré (VS à 14/32, PCR à 6,9 mg/l), sur le plan immunitaire, on retrouve la présence du HLA DR5, les anticorps anti-nucléaires sont à un taux limite, les anticorps anti-JO1, anti-Scl 70, anti-Ro, anti-centromères sont négatifs.

L'EEG retrouve un tracé globalement ralenti mais réactif sans signe de foyer ni de grapho-élément pointu.

L'IRM objective des petites lésions aspécifiques en hypersignal au niveau de la substance blanche périventriculaire sans évolution par rapport à l'IRM précédent.

Un Test de Schirmer met en évidence un syndrome sec à minima.

L'exploration fonctionnelle des glandes salivaires montre une petite asymétrie entre les deux parotides mais sans différence significative.

Un traitement d'épreuve par bolus de corticoïde à 500 mg de Solumedrol® (methylprednisolone) a permis de noter une amélioration des fonctions supérieures avec une diminution du ralentissement psychomoteur.

Le traitement préconisé pour son retour à domicile comporte toujours Imurel® (azathioprine) à 2 cp/jour et Cortancyl® (prednisone) 40 mg/jour.

En Mars 1998, on note à nouveau une dégradation de ses fonctions cognitives, les troubles mnésiques se sont accrus ainsi que le ralentissement idéomoteur ; la patiente est orientée dans le temps et l'espace.

Un nouveau bolus de corticoïde est effectué permettant une discrète amélioration ; mais qui n'autorise pas la patiente à regagner seule son domicile : une institutionnalisation en maison de retraite médicalisée est envisagée.

En mai 1999, l'état de la patiente reste assez stable et aucun incident clinique majeur n'est à signaler ; la corticothérapie est diminuée à 30 mg de Solupred® par jour ; le traitement par Imurel® est interrompu.

La patiente est revue en consultation pour contrôle en septembre 1999, il existe une lente dégradation des fonctions cognitives, ses gestes sont stéréotypés et les troubles mnésiques persistent et il arrive qu'elle se perde quand elle sort seule. Son traitement reste inchangé et comporte 30 mg de Solupred® par jour.

III. Conclusion.

Notre patiente porteuse d'une forme CRST de sclérodermie systémique a donc présenté un premier épisode neurologique aigu avec troubles du comportement, troubles praxiques et coma myoclonique résolutifs sous bolus de corticoïdes ; par la suite, son état reste stable sous corticothérapie à faible dose puisque le second épisode aigu ne survient que 2 ans plus tard sous forme de ralentissement moteur et de troubles mnésiques : celui-ci est également cortico-sensible. Pendant les périodes de latence, la patiente reste cortico-dépendante. A partir de la troisième crise, les bolus de corticoïdes semblent moins efficaces et l'évolution par poussées laisse place à une dégradation lentement progressive des fonctions cognitives conduisant à une perte de l'autonomie nécessitant une institutionnalisation.

Après avoir éliminé toute autre cause possible et étant donnée l'efficacité du traitement par corticothérapie dans les premiers temps, l'ensemble de ces manifestations neurologiques centrales a été attribué à une atteinte encéphalique en rapport avec la sclérodermie.

Tableau I : Chronologie des principaux éléments de l'observation.

Dates	Principaux événements	Traitement
Janvier 1996	Hospitalisation pour un 1 ^{er} épisode neurologique aigu : troubles du comportement, coma myoclonique	Bolus de corticoïdes (2 fois 1g puis 2 fois 500mg de Solumédrol)
Mars 1996	Retour à domicile	50 mg de Solupred
Avril 1996	Etat stable ; fonctions supérieures excellentes	30 mg de Solupred
Juin 1996	Etat correct ; discrète apathie	20 mg de Solupred
Octobre 1996	Aucun événement nouveau à signaler	15 mg de Solupred
Mars 1997	Fonctions supérieures maintenues Fracture tassement de L5 sur ostéoporose secondaire à la corticothérapie	Tentative de traitement par Endoxan non tolérée
Avril 1997	Retour à domicile	1 cp d'Imurel 20 mg de Solupred
Octobre 1997	Persistance de troubles mnésiques et parfois dysgraphie	Traitement identique
Décembre 1997	2 ^{ème} épisode aigu avec ralentissement psychomoteur, troubles mnésiques	Bolus de corticoïdes
Fin Décembre 1997	Retour à domicile	2 cp d'Imurel 40 mg de Cortancyl
Mars 1998	3 ^{ème} épisode aigu : apathie, troubles mnésiques	Bolus de corticoïdes
Fin Mars 1998	Institutionnalisation en maison de retraite	40 mg de Cortancyl
Mai 1999	Etat assez stable	30 mg de Solupred Arrêt de l'Imurel
Septembre 1999	Dégradation lentement progressive des fonctions cognitives et troubles mnésiques	Même traitement

**REVUE
DE LA
LITTERATURE**

I. Méthodes.

Les recherches bibliographiques ont été effectuées à partir de la base de donnée de la National Library of Medicine américaine : Medline®, au moyen des CD-ROM de la Faculté de Médecine de Nancy jusqu'à l'année 1997, et ensuite par l'accès Internet : Pubmed®.

Les mots clés utilisés étaient :

- Systemic sclerosis
- Scleroderma
- Central nervous system

Nous avons d'abord limité nos recherches aux 10 années antérieures, c'est-à-dire à partir de 1986. Puis d'autres articles dans la période considérée, ainsi que des publications plus anciennes ont été retrouvées en recherchant les articles apparentés aux premières références obtenues.

L'Index Medicus a également été consulté à partir de l'année 1986.

La plupart des articles recensés étaient écrits en langue Anglaise, quelques uns en Français ou Allemand et un ou deux en Japonais et Polonais (dont nous ne possédons que les résumés).

II. Résultats.

A. Généralités.

A partir des mots clés, le réseau informatique nous a fourni de nombreuses références concernant la sclérodermie et le système nerveux périphérique ; celles-ci ont été éliminées d'emblée.

Au total, 46 références ont été retenues, celles-ci peuvent être classées grossièrement en 3 catégories:

- Revue de la littérature
- Etude de grandes séries cliniques, autopsiques ou électroencéphalographiques portant soit sur la sclérodermie en général, soit sur la sclérodermie et le système nerveux.
- Cas cliniques individuels ou séries de cas.

B. Sélection des cas cliniques.

Nous avons donc décidé de nous pencher tout particulièrement sur les articles comportant des descriptions de cas cliniques afin d'en comparer les caractéristiques avec notre observation.

1. Critères de non sélection

Ont été éliminées les observations de manifestation neurologique centrale n'ayant pas de rapport direct avec la sclérodermie ou présentant des facteurs de risque autre pouvant être à l'origine de ces tableaux, tels qu'un terrain athéromateux avec risque de

complications cérébro-vasculaires, une anomalie vasculaire congénitale, une cause iatrogène comme la corticothérapie, une étiologie métabolique, l'existence de complications de la maladie elle-même (comme l'insuffisance rénale avec HTA maligne, la fibrose pulmonaire avec hypoxie), ou la présence d'une autre maladie systémique associée (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Sjögren...). Par ailleurs, les observations cliniques qui n'étaient pas assez documentées n'ont pas été sélectionnées pour notre synthèse, mais seront évoquées dans la discussion.

2. Critères de sélection.

Nous avons retenu les cas cliniques en fonction de l'absence des facteurs de risque précédemment cités, l'absence d'étiologie autre que la sclérodermie elle-même, l'existence d'arguments histologiques soit biopsiques soit autopsiques, la présence d'images angiographiques ou une épreuve thérapeutique positive (comme la corticothérapie par exemple).

Ainsi, les observations n'ont été retenues que si les manifestations neurologiques centrales paraissaient en rapport avec une atteinte encéphalique liée à la sclérodermie sans autre cause.

Toutefois, nous avons fait une seule exception : malgré l'existence d'un processus vasculaire extra-cérébral (carotidien), l'observation de Lee et coll. [28] a tout de même été retenue en raison des anomalies assez particulières et spécifiques retrouvées à l'autopsie au niveau de l'artère carotide gauche, ceci pouvant nous éclairer dans notre réflexion.

C. Synthèse des cas cliniques retenus.

1. Présentation des items choisis.

Au total, 15 observations ont été retenues en fonction des différents critères détaillés auparavant, nous en avons relevé les principaux éléments que nous présenterons sous forme de tableaux où figureront également les données de notre observation. Afin de pouvoir observer l'évolution des données, celles-ci ont été classées par ordre croissant de leur année de publication, puis leurs différentes caractéristiques ont été réparties en 7 rubriques :

- Chronologie des événements : ce tableau indique tout d'abord le sexe du patient, l'âge de la personne au début de la maladie, c'est-à-dire au moment des premières manifestations cliniques de la sclérodermie ou à défaut l'âge au moment du diagnostic de sclérodermie, puis l'âge lors des événements neurologiques ; l'intervalle de temps nous éclairera sur l'ancienneté de la maladie et nous permettra de rechercher un lien entre la durée d'évolution de la sclérodermie et la possible survenue de complications neurologiques.

- Caractéristiques de la sclérodermie : tous ces patients sont porteurs d'une sclérodermie systémique répondant aux critères cliniques de l'ARA (American Rheumatism Association) correspondant à la présence d'un critère majeur (caractérisé par une sclérose cutanée proximale) ou d'au moins deux critères mineurs (sclérodactylie, cicatrice déprimée d'un doigt ou ulcération de l'extrémité d'un doigt et fibrose pulmonaire des bases). Celle-ci sera classée soit dans une forme diffuse, soit dans une forme limitée,

dans ce cas nous préciserons si elle rentre dans le cadre d'un syndrome CREST. D'autre part, nous détaillerons les atteintes cutanées de ces patients ; et en dernier lieu seront présentées les divers types de complications.

- Aspects immunologiques : nous rapporterons dans ce tableau les dosages des anticorps les plus fréquemment rencontrés dans la sclérodermie systémique, à savoir les anticorps antinucléaires, les anticorps anticentromères et les anticorps anti-Scl 70 (ou antitopo-isomérase I).

- Manifestations neurologiques centrales : dans cette rubrique, nous décrirons les différents tableaux cliniques rencontrés.

- Histologie : il s'agit soit de biopsies soit d'autopsies, nous avons surtout concentré notre attention sur les prélèvements cérébraux, les examens anatomo-pathologiques d'autres organes n'ont été précisés que lorsqu'ils apportaient des éléments nouveaux à notre discussion.

- Examens complémentaires : nous décrirons les résultats des différentes investigations réalisées, notamment les principaux éléments iconographiques (scanner, IRM et angiographie), les dopplers et les tracés électroencéphalographiques.

- Traitements et évolutions : nous évoquerons les thérapeutiques envisagées ainsi que leur résultat ; l'évolution spontanée des patients n'ayant pas eu de traitement sera aussi suivie.

2. Tableaux récapitulatifs des cas cliniques sélectionnés.

Liste des abréviations utilisées dans les différents tableaux :

- NP : Non Précisé.
- M : Masculin.
- F : Féminin.
- A : Autopsie.
- B : Biopsie.
- [Réf.] : numéro de référence bibliographique.

Tableau II : CHRONOLOGIE DES EVENEMENTS

Auteur (année de publication) [Réf.]		Sexe (F/M)	Age au début de la sclérodemie	Age au moment des manifestations neurologiques	Intervalle de temps (années)
Kissel (1950) [26]		F	57	57	0
Lee (1967) [28]		F	33	43	10
Wise (1975) [46]		F	–	43	–
Estey (1979) [11]		F	41	43	2
Pathak (1991) [38]		F	21	45	24
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	F	26	50	24
	Cas n°2	F	22	56	34
	Cas n°3	F	51	52	1
Muller (1992) [32]		F	53	63	10
Blanche (1993) [3,4]		F	42	62	20
Ishida (1993) [25]		F	59	67	8
Muller (1993) [33]		F	20	65	45
Herrick (1994) [20]		M	45	51	6
Heron (1997) [18]	Cas n°1	F	20	41	21
	Cas n°2	F	30	63	33
Notre observation		F	57	66	9

Tableau III : CARACTERISTIQUES DE LA SCLERODERMIE

Auteur (année de publication) [Réf.]		Forme	Symptômes cutanés	Atteintes viscérales
Kissel (1950) [26]		Limitée	Raynaud, sclérodactylie, sclérose de la face	-
Lee (1967) [28]		Diffuse	Raynaud, sclérose face, thorax, extrémités	Œsophagienne
Wise (1975) [46]		Limitée Crest	Raynaud, télangiectasies, sclérose de la face	Œsophagienne
Estey (1979) [11]		Limitée	Raynaud, sclérose face, bras, avant-bras	-
Pathak (1991) [38]		Limitée Crest	Raynaud, calcinose, télangiectasies	Œsophagienne
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	NP	NP	NP
	Cas n°2	NP	NP	NP
	Cas n°3	NP	NP	NP
Muller (1992) [32]		Limitée Crest	Raynaud, sclérodactylie, télangiectasies, calcinose, sclérose face	Œsophagienne
Blanche (1993) [3,4]		Limitée Crest	Raynaud, sclérodactylie	Œsophagienne
Ishida (1993) [25]		Limitée Crest	Raynaud, sclérodactylie, sclérose face, télangiectasies	Pulmonaire Œsophagienne
Muller (1993) [33]		Limitée	Raynaud, calcinose	-
Herrick (1994) [20]		Diffuse	Raynaud, sclérodactylie, sclérose face, thorax	Pulmonaire Œsophagienne
Héron (1997) [18]	Cas n°1	Limitée Crest	Raynaud, sclérodactylie, télangiectasies, sclérose face, mains	Œsophagienne
	Cas n°2	Limitée Crest	Raynaud, sclérodactylie sclérose face, mains	Pulmonaire Œsophagienne
Notre observation		Limitée Crst	Raynaud, sclérodactylie, sclérose de la face	-

Tableau IV : ASPECTS IMMUNOLOGIQUES

Auteur (année de publication) [Réf.]		Anticorps Antinucléaires	Anticorps Anticentromères	Anticorps Anti Scl-70	Autres
Kissel (1950) [26]		NP	NP	NP	
Lee (1967) [28]		NP	NP	NP	
Wise (1975) [46]		+	NP	NP	
Estey (1979) [11]		+	-	-	Latex +
Pathak (1991) [38]		-	NP	NP	Facteur rhumatoïde +
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	NP	NP	NP	
	Cas n°2	NP	NP	NP	
	Cas n°3	NP	NP	NP	
Muller (1992) [32]		+	NP	+	Antinucléaires, antiScl 70 + dans le LCR
Blanche (1993) [3,4]		+	+	-	
Ishida (1993) [25]		+	NP	+	Facteur rhumatoïde +
Muller (1993) [33]		+	+	NP	Antinucléaires, anticentromères + dans le LCR
Herrick (1994) [20]		+	-	-	
Héron (1997) [18]	Cas n°1	NP	+	NP	
	Cas n°2	NP	+	NP	
Notre observation		+	-	-	

Tableau V : MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES CENTRALES

Auteur (année de publication) [Réf.]		Clinique
Kissel (1950) [26]		Paraplégie flasque, troubles bulbaires
Lee (1967) [28]		Convulsions généralisées, aphasie, hémiplégie droite
Wise (1975) [46]		Troubles du comportement, désorientation temporo-spatiale, délire, hallucinations auditives, état catatonique
Estey (1979) [11]		Céphalées, convulsions généralisées, hémiparésie droite puis gauche, syndrome confusionnel
Pathak (1991) [38]		Syndrome confusionnel, crise convulsive généralisée Hypoesthésie de l'hémicorps droit, aphasie récidivante
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	Hémiparésie gauche
	Cas n°2	Parésie de la main gauche, hémianopsie
	Cas n°3	Dysarthrie, parésie de la main gauche
Muller (1992) [32]		Dépression, hallucinations visuelles et auditives
Blanche (1993) [3,4]		Céphalées, syndrome confusionnel, convulsions généralisées
Ishida (1993) [25]		Dysarthrie, hémiparésie gauche
Muller (1993) [33]		Désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire, délire, hallucinations auditives
Herrick (1994) [20]		Convulsions généralisées (autres manifestations : neuropathie périphérique, myosite)
Héron (1997) [18]	Cas n°1	Syndrome démentiel, convulsions généralisées
	Cas n°2	Aphasie, troubles de l'équilibre
Notre observation		Troubles mnésiques, ralentissement psychomoteur, coma, myoclonies

Tableau VI : EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Auteur (année de publication) [Réf.]		Examens complémentaires
Kissel (1950) [26]		—
Lee (1967) [28]		EEG : ondes lentes irrégulières plus importantes dans la partie antérieure de l'hémisphère gauche Artériographie : sténose de la carotide interne gauche, thrombose des art. cérébrales moy. et ant. gauches
Wise (1975) [46]		EEG : augmentation de la fréquence des ondes lentes Scanner cérébral : normal
Estey (1979) [11]		EEG : ondes lentes paroxystiques bilatérales Scanner cérébral : normal Angiographie : sténose des art. cérébrales moyennes droite et gauche
Pathak (1991) [38]		Scanner cérébral : normal Angiographie : sténoses multiples des artères cérébrales moy. et ant. à droite et à gauche
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	Doppler des vaisseaux du cou : normal Scanner cérébral : normal
	Cas n°2	Doppler des vaisseaux du cou : normal Scanner cérébral : infarctus pariétal droit
	Cas n°3	Scanner cérébral : infarctus frontal droit

Tableau VI : EXAMENS COMPLEMENTAIRES (suite)

Auteur (année de publication) [Réf.]		Examens complémentaires
Muller (1992) [32]		EEG : salves d'ondes thêta bilatérales IRM cérébrale : zones d'hypersignal péri et paraventriculaire évoquant des lésions de vascularite
Blanche (1993) [3,4]		IRM et scanner cérébraux : normaux Angiographie : sténoses multiples et bilatérales des branches de petit et moyen calibre des art. cérébrales moy. et ant.
Ishida (1993) [25]		IRM cérébrale : lésions ischémiques diffuses Angiographie : sténose localisée de la région terminale de l'art. vertébrale droite à la portion proximale des art.basilaies
Muller (1993) [33]		EEG : légèrement perturbé dans son ensemble IRM : lésions multiples de la substance blanche indiquant un processus vasculaire
Herrick (1994) [20]		Scanner cérébral : thrombose veineuse
Héron (1997) [18]	Cas n°1	EEG : tracé désorganisé, ralenti, faiblement réactif Scanner cérébral : normal en dehors d'une calcification des noyaux gris centraux
	Cas n°2	Scanner cérébral : calcification des noyaux gris centraux
Notre observation		EEG : tracé globalement ralenti, peu réactif, ample irrégulier Scanner cérébral : normal IRM : 2 images aspécifiques en hypersignal T2 dans la substance blanche

Tableau VII : HISTOLOGIE

Auteur (année de publication) [Réf.]		Autopsie (A.) ou Biopsie (B.)
Kissel (1950) [26]		-
Lee (1967) [28]		A. cérébrale : épaissement de l'intima de la carotide interne gauche, sans lésion des art. cérébrales moyennes et antérieures ; mais phénomènes dégénératifs au niveau du tissu conjonctif environnant.
Wise (1975) [46]		-
Estey (1979) [11]		-
Pathak (1991) [38]		B. leptoméningée et corticale : normale.
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	-
	Cas n°2	-
	Cas n°3	-
Muller (1992) [32]		-
Blanche (1993) [3,4]		B. leptoméningée : normale
Ishida (1993) [25]		-
Muller (1993) [33]		-
Herrick (1994) [20]		B. musculaire et du nerf sural : phénomènes de vascularite aiguë diffuse. A. : régression des phénomènes aigus au niveau musculaire et nerveux ; absence de vascularite cérébrale.
Héron (1997) [18]	Cas n°1	A. cérébrale : épaissement de l'intima des artéioles et artères de petit calibre avec calcification pariétale au niveau des noyaux gris centraux.
	Cas n°2	A. cérébrale : au niveau des artères de petit calibre, épaissement de l'intima avec calcification pariétale dans les régions des noyaux gris centraux, cortex, lobes frontaux.
Notre observation		-

Tableau VIII : TRAITEMENTS ET EVOLUTIONS

Auteur (année de publication) [Réf.]		Traitement	Evolution
Kissel (1950) [26]		Pas de traitement spécifique	Régression spontanée et progressive des symptômes.
Lee (1967) [28]		Prednisolone	Pas d'amélioration, décès brutal.
Wise (1975) [46]		Neuroleptiques ----- Prednisone 80 mg/j -----	→Echec →Régression des 2 épisodes démentiels
Estey (1979) [11]		Methyl-prednisolone 250mg/6h	Régression des symptômes.
Pathak (1991) [38]		Methyl-prednisolone 100mg/4h puis cyclophosphamide 100mg/j (en raison des effets secondaires de la corticothérapie	Efficacité du ttt à chaque épisode neurologique
Averbuch (1992) [2]	Cas n°1	NP	NP
	Cas n°2	NP	NP
	Cas n°3	NP	NP

Tableau VIII : TRAITEMENTS ET EVOLUTIONS (suite)

Auteur (année de publication) [Réf.]		Traitement	Evolution
Muller (1992) [32]		NP	NP
Blanche (1993) [3,4]		Prednisone (1 mg/kg/j) Cyclophosphamide (0.7g/m2/mois)	Normalisation biologique et angiographique, sans récurrence clinique.
Ishida (1993) [25]		Cyclosporine A (8 mg/kg/j)	Pas de récurrence des s. neurologiques, régression des phén. cutanés et pulmonaires Normalisation biologique.
Muller (1993) [33]		NP	NP
Herrick (1994) [20]		Prednisolone + Interferon alpha----- Cyclophosphamide (au 2 ^{ème} épisode)----	→amélioration clinique. →décès, mais disparition des phén. de vascularite à l'autopsie.
Héron (1997) [18]	Cas n°1	Antidépresseur	Décès suite à choc septique
	Cas n°2	-	Décès sur insuffisance cardiaque droite.
Notre observation		Methylprednisolone	Régression de chaque crise aiguë. Moins efficace au stade de dégradation lentement progressive.

DISCUSSION

I. Confrontation de notre observation à la sélection de cas cliniques.

Nous avons comparé notre observation aux différents cas cliniques sélectionnés. Le nombre limité d'observations n'a pas permis de réaliser d'étude statistique à propos des différentes données.

Les cas cliniques s'échelonnent de l'année 1950 pour l'observation la plus ancienne [26] à l'année 1999 pour notre observation.

A. Chronologie des événements (Tableau II) :

♦ Sexe : - notre patiente est une femme.

- autres observations : sur 15 patients nous avons 14 femmes pour 1 homme.

Cette constatation est probablement liée à la prépondérance féminine de cette affection : selon la littérature elle touche 4 femmes pour 1 homme [5,27].

♦ Age au début de la maladie :

- elle débute à 57 ans pour notre patiente.

- pour le cas de Wise et coll. [46], il n'est pas indiqué précisément, nous savons simplement que la maladie a débuté « quelques années » avant les premières manifestations neurologiques ; pour les autres patients, il se situe entre 20 et 59 ans, la moyenne d'âge pour notre sélection est de 37 ans.

Sachant qu'en général la sclérodermie débute entre la troisième et la cinquième décennie, notre groupe se trouve bien dans la fourchette d'âge classiquement décrite [5,27]. Par ailleurs ces chiffres peuvent être faussés car dans ses phases précoces la maladie passe

parfois inaperçue et le diagnostic n'est ainsi posé que tardivement, voire seulement au moment de l'apparition des premières complications viscérales.

♦ Age au moment des manifestations neurologiques centrales :

- il est de 66 ans pour notre patiente.
- pour les autres observations, elles ont lieu entre 34 et 67 ans ; ce qui fait en moyenne 53 ans.

♦ Intervalle de temps entre le diagnostic de sclérodermie et les manifestations neurologiques :

- il est de 9 ans pour notre patiente.
- pour les autres observations, il se situe entre 0 et 45 ans ; la moyenne étant de 17 ans. Sur nos 14 patients, 9 présentent une sclérodermie évoluant depuis plus de 10 ans ; il semble donc que dans notre sélection les manifestations neurologiques centrales surviennent chez des personnes présentant une sclérodermie déjà ancienne. Le cas de Kissel et coll. [26] est particulier puisque le diagnostic de sclérodermie est évoqué au moment de l'apparition des signes neurologiques : ces manifestations neurologiques semblent constituer l'événement inaugural de la maladie car l'atteinte cutanée se confirme et s'aggrave après régression des signes neurologiques.

B. Caractéristiques de la sclérodermie (Tableau III) :

- ♦ Notre patiente présente une forme CRST, sans aucune complication viscérale .
- ♦ Autres observations : les caractéristiques n'ont pas été précisées dans 3 cas, mais l'auteur signale que tous les patients de sa série répondent aux critères de l'ARA pour la sclérodermie.
 - Nous avons 2 patients présentant une forme diffuse et 10 présentant une forme limitée dont 7 syndromes CREST.
 - Le syndrome de Raynaud est constant dans toutes les observations.
 - 3 patients n'ont aucune complication alors que les 9 autres cas présentent une atteinte œsophagienne dont 3 associées à des complications pulmonaires.

Dans notre groupe nous notons une nette prédominance de formes limitées avec syndrome CREST associé ; de plus la majorité des cas présente au moins une complication viscérale notamment œsophagienne . Alors qu'en général la fréquence des complications viscérales est plus importante dans la forme diffuse ; nous ne retrouvons pas cette différence dans notre sélection . L'association de manifestations neurologiques centrales avec différentes formes de sclérodermie, soit limitée, soit CREST soit diffuse n'a pas encore été définie précisément.

C. Aspects immunologiques (Tableau IV) :

Nous ne possédons que très peu de données dans cette rubrique car cette notion a souvent été négligée ou n'existait pas, pour les observations les plus anciennes.

◆ Pour notre patiente, les anticorps antinucléaires étaient soit à des taux faiblement positifs soit à des taux limites, les anticentromères et anti-Scl 70 étaient négatifs.

◆ Pour les autres observations :

- Les anticorps antinucléaires ont été dosés chez 8 patients sur 15 : 7 étaient positifs, dont 1 présentant une forme diffuse et 6 présentant une forme limitée avec 4 porteurs d'un syndrome CREST.

- Les anticorps anticentromères ont été dosés chez 6 patients sur 15 : 4 étaient positifs chez 4 patients présentant une forme limitée avec syndrome CREST.

- Les anticorps anti-Scl 70 ont été dosés chez 5 patients sur 15 : 2 étaient positifs et il s'agissait de 2 formes CREST .

- Les dosages immunologiques ont été effectués dans le liquide céphalo-rachidien pour 2 cas de Muller et coll. : pour l'un, anticorps antinucléaires et anti-Scl 70 étaient positifs [32] ; pour l'autre, anticorps antinucléaires et anticentromères étaient positifs [33].

Selon les séries, on retrouve des anticorps antinucléaires dans 60 à 70 p.100 des cas, des anticorps anticentromères dans environ 30 p.100 des cas et des anticorps anti-Scl-70 dans 20 p.100 des cas. Le syndrome CREST est associé à la présence d'anticorps anticentromères dans 40 à 80 p.100 des cas, mais jusqu'à présent, aucun lien n'a pu être établi entre la présence d'anticorps anticentromères associée à tel ou tel type de complications viscérales ; les anticorps anti-Scl 70 sont plutôt associés à la sclérodermie diffuse et on le retrouve dans 20 à 70 p.100 des cas [27].

D. Manifestations neurologiques centrales (Tableau V) :

◆ Chez notre patiente elles se caractérisent par des troubles psychomoteurs, un syndrome confusionnel et un coma avec myoclonies.

◆ Les autres patients ont présenté des tableaux neurologiques assez variés que l'on peut subdiviser en 4 syndromes :

- 8 patients ont présenté des déficits neurologiques à type d'aphasie, dysarthrie, hémiplégie, paraplégie ou hémianopsie ; parmi eux, 3 cas étaient associés à d'autres types de manifestations.

- 6 personnes ont présenté des crises convulsives généralisées, dont 5 présentaient d'autres manifestations neurologiques associées.

- Nous avons relevé 3 patients présentant un syndrome confusionnel toujours associé à d'autres signes neurologiques.

- 4 patients ont présenté des troubles psychiatriques comme un syndrome démentiel, des délires, des hallucinations ou un syndrome dépressif ; 1 seul des 4 patients présentait d'autres signes neurologiques accompagnateurs.

On peut ainsi remarquer que les tableaux sont très variés et que les manifestations neurologiques centrales sont souvent très polymorphes, comportant l'association de plusieurs types de symptômes.

E. Examens complémentaires (Tableau VI) :

♦ Pour notre patiente :

- L'EEG est globalement ralenti, peu réactif, ample, irrégulier.
- Le scanner cérébral est normal.
- L'IRM cérébrale met en évidence des images aspécifiques en hypersignal T2 dans la substance blanche.

♦ Pour les autres cas cliniques :

- Les EEG réalisés chez 6 patients sur 15 montrent des tracés perturbés, ralentis avec augmentation de fréquence des ondes lentes thêta.
- Les dopplers des vaisseaux du cou réalisés chez 2 patients sur 15 à la recherche d'un processus ischémique sont normaux.
- Parmi les 10 scanners cérébraux réalisés, 5 sont normaux, 1 montre un aspect évoquant une thrombose veineuse, 2 mettent en évidence un infarctus cérébral et 2 montrent des calcifications des noyaux gris centraux.
- Une IRM cérébrale a été réalisée chez 4 patients : 1 est normale, 2 montrent des lésions diffuses de la substance blanche, 1 objective des zones d'hypersignal dans les régions péri et paraventriculaires.
- Une angiographie cérébrale réalisée chez 5 patients sur 15 montre pour 1 cas une sténose de l'artère vertébrale droite, pour 1 autre, une sténose de la carotide interne gauche associée à 1 thrombose des cérébrales moyennes et antérieures et pour 3 autres cas, 1 phénomène de sténose des artères cérébrales moyenne et antérieure.

F. Histologie (Tableau VII) :

- ◆ Dans le cas de notre patiente, aucune biopsie n'a été effectuée.
- ◆ Parmi les autres cas de la littérature, 6 patients ont subi une biopsie et/ou une autopsie.
- Les biopsies leptoméningées effectuées chez 2 patients étaient normales.
- Une autopsie a été réalisée chez 4 patients :
 - dans 2 cas, il existe au niveau cérébral des sténoses des artères de petit et moyen calibre associées à 1 épaississement de l'intima, avec calcifications pariétales dans les régions des noyaux gris centraux, du cortex et des lobes frontaux (Héron et coll. [18]).
 - dans 1 cas, la paroi de la carotide gauche est très remaniée, avec épaississement de l'intima, on note, par ailleurs, la présence de thrombus dans les artères cérébrales moyenne et antérieure gauche, sans que leurs parois soient lésées. Il existe cependant des phénomènes dégénératifs du tissu conjonctif environnant ; les autres vaisseaux cérébraux sont normaux (Lee et coll. [28]).
 - dans le cas de Herrick et coll. [20], le patient a bénéficié de son vivant de biopsies musculaires et du nerf sural qui montraient des phénomènes de vascularite aiguë et diffuse, puis l'autopsie permettait de noter une nette régression des phénomènes aigus au niveau musculaire et nerveux ; les vaisseaux cérébraux étaient quant à eux tout à fait normaux.

G. Traitements et évolutions (Tableau VIII) :

- ◆ Notre patiente a présenté plusieurs épisodes aigus de troubles psychomoteurs associés à des troubles mnésiques qui ont, à chaque crise, régressé après bolus de corticoïdes ; le maintien de la corticothérapie à faible doses à domicile a permis d'obtenir

des phases de latence allant de plusieurs mois à 1 an. La tentative d'association à 1 traitement par cyclophosphamide a été un échec en raison d'une très mauvaise tolérance à cette molécule. Actuellement, c'est-à-dire plus de 3 ans après le premier épisode, alors que son traitement comporte toujours une corticothérapie à faible dose, l'évolution par crises semble être remplacée par une dégradation lentement progressive des troubles mnésiques et psychomoteurs.

◆ Parmi les observations sélectionnées :

- nous avons 5 patients pour lesquels ni le traitement ni l'évolution n'ont été précisés .
- 2 patients n'ont bénéficié d'aucun traitement spécifique et sont décédés d'une étiologie autre que la sclérodermie.
- Le patient de Kissel et coll. [26] n'a eu aucun traitement spécifique mais ses troubles neurologiques ont spontanément régressé.
- 3 patients ont eu 1 traitement par corticothérapie seule, l'un est décédé brutalement sans qu'aucune amélioration n'ait été notée (Lee et coll. [28]) ; pour le cas de Wise et coll. [46], après échec d'un traitement symptomatique par neuroleptiques, les corticoïdes ont permis une régression rapide des 2 épisodes démentiels espacés de 4 mois, malheureusement, le patient est décédé 1 semaine après le 2^{ème} épisode d'une hémorragie cérébrale d'étiologie inconnue. La corticothérapie a elle aussi été efficace pour le cas d'Estey et coll. [11] puisque les symptômes et déficits neurologiques ont complètement régressé et n'ont récidivé que 19 mois plus tard ; le patient est ensuite décédé d'un épisode de décompensation cardiaque.
- le malade de Pathak et coll. [38] a bénéficié d'une corticothérapie seule au départ puis associée au cyclophosphamide : la patiente a donc présenté plusieurs épisodes de déficits neurologiques qui ont régressé après bolus de corticoïdes, cependant les récives

surviennent à chaque tentative de diminution des doses du traitement. Compte tenu de la mauvaise réponse au traitement à faible dose et d'apparition d'effets secondaires de la corticothérapie, un traitement par cyclophosphamide est associé, ce qui permet une rémission de plusieurs mois. Mais la survenue d'une leucopénie et d'une thrombopénie impose l'arrêt du cyclophosphamide et la réaugmentation de la corticothérapie, la fréquence des épisodes neurologiques est alors diminuée. La patiente décède une année après les premières manifestations neurologiques dans les suites d'un syndrome infectieux abdominal.

- Le patient de Blanche et coll. [3,4] a été traité par corticothérapie d'emblée associée au cyclophosphamide ; après un an de recul, on note une normalisation angiographique et biologique (anticorps antinucléaires et anticentromères), sans aucune récurrence clinique.

- Le cas de Herrick et coll. [20] a eu 6 mois de traitement par corticothérapie associée à l'interféron alpha, puis la récurrence de la symptomatologie a conduit à l'instauration du cyclophosphamide qui n'a pu améliorer l'état clinique ; le patient est décédé d'une défaillance respiratoire. Cependant, l'autopsie a pu mettre en évidence une disparition des phénomènes de vascularite aiguë au niveau musculaire et nerveux ; devant l'absence de vascularite cérébrale histologique à l'autopsie, l'auteur émet l'hypothèse d'une régression sous traitement d'une vascularite non documentée.

- Le patient de Ishida et coll. [25] est le seul à avoir bénéficié d'un traitement par cyclosporine A ; celui-ci s'est avéré efficace puisqu'un an après les manifestations neurologiques, on note une normalisation biologique (anticorps antinucléaires et anti-Scl 70) ainsi qu'une régression des phénomènes cutanés et pulmonaires ; il n'y a pas eu de récurrence des déficits neurologiques.

Ces observations mettent en évidence les difficultés à proposer un traitement dans le cadre de ces manifestations neurologiques, d'une part pour le choix de la molécule, d'autre part pour déterminer la dose efficace idéale. Cela vient du fait que le diagnostic est parfois posé tardivement. En effet, les manifestations neurologiques centrales liées à la sclérodermie sont peu connues et souvent attribuées à d'autres causes ; par exemple pour le cas de Wise et coll. [46], après un échec du traitement à visée psychiatrique par neuroleptiques, c'est le test thérapeutique positif aux corticoïdes qui a permis de confirmer l'existence d'une atteinte centrale. Pour Pathak et coll. [38], c'est aussi l'absence de diagnostic précis qui est responsable du « tâtonnement » dans le choix du traitement et la recherche de la dose efficace.

Ce choix est d'autant plus difficile qu'aucun traitement de fond n'a réellement fait ses preuves dans la prise en charge de la sclérodermie systémique en général ; les corticoïdes restent en général très décevants, même si l'on obtient une bonne réponse symptomatique sur les réactions inflammatoires (articulaires, musculaires ou pulmonaires). Leur efficacité sur les atteintes viscérales et sur le pronostic global de la sclérodermie n'a pas encore été prouvée. L'efficacité des immunosuppresseurs reste aléatoire, néanmoins le cyclophosphamide semblerait avoir un intérêt dans le processus de fibrose pulmonaire ; la D-pénicillamine et l'interferon gamma jouent un rôle dans l'inhibition du métabolisme du collagène [27].

Tous ces traitements ne sont pas dénués d'effets secondaires. Avant toute thérapeutique il est donc nécessaire d'en évaluer le rapport risque/bénéfice.

Toutefois, malgré les doutes émis dans les différentes publications sur l'efficacité de ces médicaments dans la sclérodermie en général, 6 traitements sur 7 (toutes molécules confondues) ont permis une amélioration des manifestations neurologiques centrales. En fait, l'hypothèse d'une vascularite cérébrale responsable de ces manifestations a permis le

choix de molécules par analogie aux traitements utilisés dans les autres vascularites cérébrales. L'idéal serait de pouvoir effectuer des essais thérapeutiques sur un grand nombre de patients afin de déterminer la réelle efficacité thérapeutique des traitements utilisés sur ce type de manifestation ; mais dans la pratique, trop peu de cas se présentent pour envisager ce genre d'étude.

H. Conclusion :

Notre observation se rapproche des différents cas cliniques retenus par les caractéristiques générales de sa sclérodermie : il s'agit d'une femme pour laquelle le syndrome CRST a débuté dans la cinquième décennie et qui évolue depuis plus de 9 ans. Les manifestations neurologiques qu'elle a présenté, à savoir plusieurs épisodes confusionnels associés à des troubles psychomoteurs et mnésiques, sont retrouvées chez différents patients de notre sélection. Contrairement aux autres observations nous n'avons pas d'éléments histologiques, ni angiographiques, mais tout comme les autres cas, EEG, scanner et IRM cérébraux sont peu spécifiques et peu parlants.

Comme pour Wise et coll. [46], le test thérapeutique aux corticoïdes a été efficace, l'évolution par la suite est similaire à celle du patient de Pathak et coll. [38] car la patiente, d'abord corticosensible devient corticodépendante et l'apparition d'effets secondaires nécessite d'envisager l'association d'un nouveau traitement par cyclophosphamide dont la tolérance est très médiocre.

En revanche, ce qui distingue notre observation des autres est l'évolution de la maladie ; en effet, alors que pour les autres cas le recul se situe entre quelques jours et 19 mois, nous avons actuellement un délai de pratiquement 4 ans après le premier épisode neurologique

et la patiente est toujours suivie au service. Après une période de 3 ans où les manifestations survenaient par crise aiguë répondant bien aux bolus de corticoïdes, les facultés psychomotrices de la patiente semblent se dégrader lentement et la réponse au traitement apparaît moins spectaculaire.

II. Commentaires :

A. Fréquence des manifestations neurologiques centrales dans la sclérodermie.

La sclérodermie systémique fait partie des maladies de système et par conséquent touche de multiples organes tels que la peau, les reins, les poumons, l'ensemble du tube digestif ainsi que le système nerveux central ; alors que pour certaines connectivites comme le lupus érythémateux disséminé, les manifestations neurologiques centrales constituent un critère diagnostique, pour la sclérodermie, elles sont considérées comme rares voire pour certains auteurs inexistantes.

C'est dans les séries les plus anciennes portant sur les caractéristiques générales de la sclérodermie que les pourcentages de manifestations neurologiques sont les plus faibles ; Farmer et coll. [12] qui a observé 271 cas de sclérodermie ainsi que leurs complications, n'a signalé aucune atteinte neurologique. Dans une étude plus vaste portant sur 727 cas, Tuffanelli et coll. [45] a relevé des manifestations neurologiques chez 6 patients, soit 0.8 p.100 : 2 patients ont présenté des crises convulsives généralisées de type « grand mal » et les 4 autres ont présenté des crises partielles. Dans une étude rétrospective portant sur l'observation clinique, le suivi et l'autopsie de 31 patients, Piper et coll. [39] a observé que dans les périodes de phase terminale de la maladie, il existait une désorientation temporo-

spatiale dans 48% des cas, des convulsions dans 26 %, un état léthargique dans 23% et une psychose dans 10 %, mais pour l'auteur ces signes n'étaient pas spécifiques.

Dans les séries plus récentes et orientées vers les manifestations neurologiques, les pourcentages diffèrent : dans une étude des manifestations neurologiques chez 125 patients [29], 7 personnes soit 5.6% ont présenté des manifestations neurologiques, mais elles touchaient uniquement le système nerveux périphérique. Dans une étude portant sur la prévalence et la nature des complications neurologiques chez 50 patients présentant une sclérodermie, Averbuch-Heller et coll. [2] a constaté des anomalies neurologiques dans 40 % des cas, soit 20 patients, les atteintes neurologiques centrales concernaient 6% des patients. Dans la série de Gordon et coll. [13], sur 130 patients, 28 ont présenté des complications neurologiques (18.5%), dont 10 cas (7.6%) de manifestations cérébrales. Hietaharju et coll. [21] a relevé 5 cas d'atteintes neurologiques centrales et de troubles psychiatriques sur 32 patients sclérodermiques, soit 16% ; dans une autre série de 32 patients, le même auteur [22] a noté des manifestations neurologiques centrales dans 10 cas (soit 31%). Dans une série de 73 patients, Gullledge [17] a constaté qu'un tiers d'entre eux (soit 26) a présenté des troubles psychiatriques qui se sont manifestés sous forme de dépression, anxiété, hypochondrie et psychose.

Bien que plusieurs observations de manifestations neurologiques centrales survenant au décours de la sclérodermie aient été recensées et publiées, elles n'ont été que très rarement attribuées à une atteinte cérébrale liée à la sclérodermie elle-même ; la plupart des auteurs considère que d'autres facteurs peuvent être à l'origine de ce type de manifestations ; pour Gordon et coll. [13], aucune des 10 manifestations centrales relevées dans sa série n'est due à la sclérodermie, il s'agit soit de complications liées à une atteinte d'autres organes par la sclérodermie : une atteinte rénale sévère peut conduire à une crise

rénales aiguës avec hypertension artérielle maligne se manifestant cliniquement par des convulsions généralisées puis à un stade plus sévère par un coma. L'atteinte cardiaque et la fibrose pulmonaire peuvent être à l'origine d'un syndrome confusionnel par hypoxie. Les phénomènes de malabsorption liés à l'atteinte du tractus digestif sont aussi responsables de certaines manifestations neurologiques, comme par exemple les convulsions liées à un déficit en vitamine E. Une origine iatrogène peut être évoquée, la corticothérapie parfois utilisée comme traitement de fond dans la sclérodémie peut conduire à une accélération du processus pathologique au niveau rénal. L'existence d'une maladie de système associée n'est pas à négliger : par exemple dans le lupus érythémateux disséminé, les manifestations neurologiques centrales sont classiquement décrites.

B. Autres formes cliniques : troubles psychiatriques.

Dans la littérature d'autres descriptions cliniques isolées, notamment psychiatriques, ont été retrouvées, mais nous ne les avons pas sélectionnées pour notre synthèse en raison de la documentation insuffisante ; nous rappelons que les troubles psychiatriques sont peu décrits dans la sclérodémie, alors que dans d'autres maladies de système comme le syndrome de Sjögren, ils sont plus classiquement rapportés [40].

Saucet et coll. [41] décrit le cas d'une patiente atteinte d'une sclérodémie systémique évoluant depuis 18 ans, qui a présenté plusieurs accès psychiatriques ; ces troubles (hallucinations visuelles, auditives, délires et anxiété) sont apparus quelques mois avant le début de la maladie et n'ont récidivé pour la première fois que 10 ans plus tard : se pose donc le problème d'un lien éventuel entre ces manifestations et la sclérodémie ; en tout cas il ne s'agit pas de phénomènes réactionnels puisque ces troubles sont survenus peu de temps avant la sclérodémie. Oyebode et coll. [37] rapporte le cas d'un patient de 55 ans

porteur d'une sclérodémie compliquée d'une atteinte rénale confirmée à la biopsie ; alors que son état est stable sous dialyse péritonéale ambulatoire, on constate l'apparition de déficits cognitifs avec troubles de l'humeur, désorientation temporelle, troubles mnésiques portant sur les faits récents, dysgraphie et dyscalculie qui sont restés stables après une période de 6 mois. Senseman [42] rapporte le cas d'une patiente âgée de 46 ans atteinte d'une sclérodémie systémique ayant présenté des troubles psychiatriques sévères à type de délires et de syndrome obsessionnel qui ont régressé spontanément sans traitement et qui n'ont pas récidivé.

C. Sclérodémie et vascularite cérébrale.

Bourne et coll. [6] a émis pour la première fois la possibilité d'une atteinte cérébrale par la sclérodémie, en effet, il nous décrit le cas d'un patient ayant présenté un tableau évocateur de crise rénale sclérodémique aiguë alors que les chiffres tensionnels et le taux d'urée sont modérément élevés, se pose alors le problème d'une possible participation cérébrale ; l'hypothèse est confirmée à l'autopsie puisqu'il existe des lésions vasculaires spécifiques et similaires au niveau rénal et cérébral, avec épaississement de l'intima des artérioles et des vaisseaux de petit calibre.

Un phénomène de vascularite pourrait donc être à l'origine des manifestations neurologiques centrales dans la sclérodémie. Plus tard, Lee et coll.[28] a conforté l'hypothèse vasculaire en décrivant une atteinte spécifique et localisée de l'artère carotide interne gauche, caractérisée par un épaississement de l'intima à l'origine d'une ischémie cérébrale.

Mais, le diagnostic de vascularite du système nerveux central est souvent posé sur de simples arguments cliniques (tableau de céphalées, syndrome cérébro-vasculaire, syndrome confusionnel, troubles psychiatriques, aphasie, ataxie et convulsions) sans que l'on ait de preuves histologique ou angiographique .

En effet, nous avons peu d'éléments concernant l'histologie cérébrale car souvent lors d'autopsies de patients atteints de sclérodermie, l'attention est plutôt portée sur les autres complications viscérales. D'angelo et coll. [9] a effectué une étude comparative entre 58 autopsies de patients présentant une sclérodermie et celles d'une population témoin : aucune atteinte spécifique ou caractéristique du système nerveux central n'a pu être mise en évidence, l'incidence des lésions cérébrales étant similaires entre les 2 groupes. Ainsi sur 34 autopsies cérébrales de patients porteurs d'une sclérodermie, 10 étaient anormales (soit 29 p.100), alors que dans la population témoin 16 autopsies sur 44 mettaient en évidence des lésions cérébrales (soit 36 p.100). Pour Piper et coll. [39], les autopsies cérébrales effectuées chez 17 des patients n'ont pas montré d'anomalie notable en dehors de 3 cas où il existait des zones de nécrose ischémique au niveau du cortex mais de caractère non spécifique. Dans l'étude de Gordon et coll. [13], 5 autopsies cérébrales ont été réalisées dont 3 sur des patients ayant présenté des manifestations neurologiques ; les cerveaux étaient normaux ou avec une athérosclérose banale hypertensive ou dégénérative sans aucune spécificité. Seules 2 observations de notre sélection apportent quelques éléments en décrivant 2 cas de sclérodermie d'évolution très ancienne (21 et 33 ans) pour lesquels les autopsies montraient un phénomène de vascularite cérébrale avec épaississement de l'intima des artères cérébrales de petit et moyen calibre ainsi qu'une calcification pariétale dans certaines régions ; d'ailleurs l'auteur propose d'utiliser ces calcifications comme marqueur de l'atteinte vasculaire cérébrale [18].

Deux auteurs soulèvent le problème de l'intérêt des biopsies leptoméningées ; dans 2 observations, elles se sont avérées normales alors que l'artériographie objectivait un phénomène d'angéite cérébrale [3,38].

Nous avons également très peu d'éléments concernant l'artériographie cérébrale, car cet examen n'est pas réalisé de façon systématique. Elle a pourtant permis de poser le diagnostic d'angéite cérébrale dans 4 de nos références ; cependant l'aspect de sténose segmentaire localisée ou diffuse des artères de moyen calibre peut aussi être retrouvé lors d'athérosclérose ou lors de phénomènes infectieux ; mais dans les observations sélectionnées le contexte clinique et biologique est plus en faveur de la première hypothèse.

Les séries d'EEG sont aussi peu nombreuses ; dans son groupe de 32 patients, Hietaharju et coll. [] a fait réalisé 31 tracés : 9 mettaient en évidence de légères anomalies non spécifiques ; les autres étant sans particularité.

Deux auteurs évoquent le rôle d'une vascularite cérébrale dans la survenue d'hémorragies cérébrales : l'un nous présente le cas d'une patiente qui a présenté un tableau neurologique de céphalées intenses évoluant vers le coma aréactif et le décès, l'autopsie a pu mettre en évidence des phénomènes de vascularite aiguë des vaisseaux de petits et moyens calibres, avec parfois nécrose fibrinoïde de l'intima touchant de multiples organes et notamment le cerveau, elle retrouvait également une hémorragie massive au niveau du lobe fronto-pariétal droit ; ainsi la patiente est certainement décédée de cette hémorragie, mais la présence d'artérite cérébrale montre bien qu'il existe effectivement des complications cérébrales de la sclérodermie [8]. Le cas de Andonopoulos et coll. [1] est une patiente de 64 ans traitée depuis 2 ans par corticothérapie et cyclophosphamide pour une sclérodermie diffuse avec fibrose pulmonaire qui a développé simultanément et

spontanément 2 hématomes intra cérébraux ; après avoir éliminé les autres causes d'hémorragie cérébrale, l'auteur émet l'hypothèse d'une possible vascularite liée à la sclérodermie ayant contribué à la fragilisation vasculaire et à la constitution de ces hématomes.

D. Pathogénie de la sclérodermie et atteinte cérébrale.

La faible fréquence des manifestations neurologiques centrales dans la sclérodermie est probablement en rapport avec la pathogénie particulière de la maladie : celle-ci reste mal connue, mais on en connaît les grandes lignes ; schématiquement, on distingue 3 types d'anomalies : il existe des modifications du métabolisme du collagène, des anomalies vasculaires et immunologiques. L'augmentation de la synthèse du collagène est une conséquence de l'activation des fibroblastes ; mais beaucoup d'inconnues persistent quant aux raisons de cette activation ; cette synthèse accrue de collagène serait vraisemblablement secondaire à un phénomène d'inflammation, en effet la présence simultanée de cellules inflammatoires (lymphocytes, monocytes), leurs médiateurs notamment le TGF β (Transforming Growth Factor β) et les fibroblastes seraient à l'origine du processus de fibrose [5,27].

Les anomalies vasculaires sont de 3 ordres : il existe des altérations histologiques prédominant surtout sur les artères de petit calibre, avec prolifération endothéliale non inflammatoire, épaissement de l'intima et de la membrane basale ; à un stade plus tardif apparaissent un infiltrat mononucléé périvasculaire puis une nécrose fibrinoïde avec thrombose intra-luminale ; il s'agit là aussi d'une réponse à la libération de médiateurs comme les facteurs de croissance. Des phénomènes vasomoteurs sont responsables d'une occlusion paroxystique des artérioles cutanées (phénomène de Raynaud) et viscérales

(coronaires, rénales et pulmonaires). Enfin des anomalies intravasculaires ont également été incriminées dans la pathogénie de la sclérodermie : diminution de la déformabilité des globules rouges, hypercoagulabilité de la microcirculation et augmentation du taux de facteur VIII.

L'auto-immunité joue également un rôle dans la pathogénie de la sclérodermie ; l'auto-immunité humorale est confirmée par l'existence de différents auto-anticorps comme les anticorps antinucléaires, antitopo-isomérase I ou anticentromères. L'immunité cellulaire entre aussi en compte par la libération de cytokines par les lymphocytes entraînant les lésions cutanées et viscérales.

Ainsi, ces 3 mécanismes seraient étroitement intriqués : les lymphocytes des patients sclérodermiques produiraient des cytokines et des auto-anticorps qui altèrent les cellules endothéliales des artérioles ; puis, soit directement sous l'influence de facteurs de croissance, soit indirectement par l'intermédiaire de l'ischémie due aux occlusions artériolaires, les fibroblastes synthétiseraient un excès de collagène. L'accumulation de collagène est responsable de la sclérose du derme et les lésions viscérales sont dues à la fois aux sténoses artériolaires et à l'accumulation de collagène.

Ainsi, il existe une atteinte diffuse de multiples organes ; mais, par son manque de collagène [28,46] et la pauvreté relative en tissu conjonctif dans la vascularisation cérébrale avec absence de limitante élastique externe, manque de média et d'adventice dans les artères cérébrales [2,10,13], le parenchyme du système nerveux central serait moins touché .

Bien que l'épaississement du collagène de la plèvre, du péricarde et du péritoine soient classiques, l'épaississement des méninges n'a jamais été décrit jusqu'à présent ; on ne connaît pas clairement les différences structurales ou physiologiques entre les

membranes basales des méninges et celles des autres séreuses qui pourraient expliquer cette différence de vulnérabilité à la maladie [28].

Pour d'autres auteurs [11], la rareté des atteintes cérébrales pourrait être liée à une différence entre les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux et les autres, ceci expliquerait le peu de réponse des cellules endothéliales cérébrales aux stimuli.

Certains [25] s'interrogent sur la survenue d'une vascularite cérébrale en l'absence de toute autre vascularite systémique et suggèrent qu'il pourrait exister une différence d'antigénicité entre les vaisseaux du système nerveux central et ceux des autres vaisseaux. D'ailleurs, d'après Hietarinta et coll. [23] qui a effectué une étude immunologique sur 30 patients présentant une sclérodermie (comparés à une population témoin), la fréquence des antigènes HLA B8, DR3 et DR52 est plus élevée pour les patients sclérodermiques ; chez les personnes ayant présenté des manifestations neurologiques (43%) la fréquence en HLA B8 et DR3 est encore plus accrue, par contre les patients n'ayant pas présenté de manifestations neurologiques ont une fréquence augmentée en HLA DR8 (se pose alors la question d'un éventuel rôle protecteur de l'antigène vis à vis des complications neurologiques) ; de plus on relève l'association privilégiée du HLA DR5 avec l'anticorps anti-Scl 70 et du HLA DR1 avec les anticorps anticentromères. Le même auteur a réalisé des dosages d'anticorps de 31 patients, 11 d'entre eux (35 %), présentaient des manifestations neurologiques, dont 4 avaient des anticorps anti-Scl 70 positifs et 4 présentant des anticorps anti-U1RNP positifs, l'auteur évoque donc la possibilité d'une association entre les atteintes neurologiques et la présence des anticorps anti-Scl 70 et anti-U1RNP [24]. Ces études confirment donc que les différentes complications de la sclérodermie sont corrélées avec la présence de différents types d'antigènes HLA ou anticorps.

Muller et coll. [32,33] souligne la présence d'anticorps (antinucléaires, anticentromères et anti-Scl 70) dans le liquide céphalorachidien de 2 patients sclérodermiques ayant présenté des manifestations neurologiques ; cependant, aucun lien n'a encore été établi entre la présence de ces anticorps et les lésions retrouvées à l'IRM (lésions multiples et diffuses de la substance blanche), mais ces cas nous orientent de nouveau vers un phénomène immunologique.

Deux auteurs [4,34] pensent que tout comme le phénomène de Raynaud au niveau cutané, un vasospasme pourrait être responsable de certaines manifestations neurologiques centrales dans la sclérodermie ; pour l'un des cas il s'agissait d'épisodes d'amnésie transitoire et pour l'autre d'un syndrome confusionnel associé à des convulsions généralisées.

E. Sclérodermie et complications neurologiques infra-cliniques.

D'après Nobili et coll. [35], il pourrait exister des lésions vasculaires cérébrales avant même l'apparition de signes neurologiques ; en effet, il a effectué une mesure du flux sanguin cérébral chez 27 patients sclérodermiques en l'absence de signe et ou de déficit neurologiques. Il a, dans un premier temps, réparti les patients en 3 groupes en fonction de la gravité de la microangiopathie objectivée par capillaroscopie : phase précoce, phase active et phase avancée . Cette mesure a pu mettre en évidence des signes d'hypoperfusion chez 52 p.100 des patients (soit 33 p.100 des patients en phase précoce, 56 p.100 en phase active et 67 p.100 en phase tardive) ; de plus 30 p.100 des IRM mettaient en évidence des anomalies (soit 25 p.100 des cas au stade précoce, 17 p.100 au stade actif et 44 p.100 au stade avancé) à type de zones d'hypersignal multiples plus ou moins diffuses dans la

substance blanche et souvent bilatérales. La prévalence des anomalies semble augmenter en fonction de la sévérité de la maladie ; ainsi, la réduction du flux sanguin pourrait être en rapport avec une angiopathie des artères de petit calibre conduisant à une sténose vasculaire puis une souffrance ischémique de la substance blanche comme le suggèrent les lésions retrouvées à l'IRM ; par ailleurs cette étude montre qu'il existerait des lésions vasculaires avant même l'apparition de signes cliniques.

Straszecka et coll. [44] a évalué les fonctions cognitives de 21 patients présentant une sclérodémie comparés à une population témoin, en l'absence de signes neurologiques : cette étude a mis en évidence, chez les patients sclérodermiques (après avoir éliminé un dysfonctionnement thyroïdien), des troubles mnésiques portant sur les faits récents et anciens, des difficultés d'apprentissage ; de plus leurs temps de réaction à différents stimuli étaient prolongés ; ainsi existerait-il des manifestations neurologiques centrales qui passeraient inaperçues.

III. Conclusion.

En conclusion de cette discussion, la synthèse des différentes données de la littérature nous indique que les manifestations neurologiques centrales dans la sclérodémie ne sont pas exceptionnelles et qu'elles sont probablement sous-estimées. En revanche, l'origine de ces manifestations la plus fréquemment reconnue semble être un phénomène de vascularite ; mais son mécanisme précis reste encore obscur et paraît être la résultante de multiples anomalies intriquées. Des données plus récentes évoquent une possible atteinte cérébrale avant l'apparition de signes cliniques ; l'ensemble de ces constatations

ainsi que les caractéristiques de notre observation nous permettent d'envisager une possible histoire naturelle de la maladie, elle pourrait évoluer en 3 stades : infra-clinique, aigu puis chronique. Dans la phase infra-clinique, il existerait déjà des lésions vasculaires sans que l'on ait de véritables signes neurologiques ou s'il sont présents, il s'agirait de déficits minimes affectant par exemple les fonctions cognitives ; la seconde phase serait caractérisée par des crises neurologiques aiguës alternant avec des périodes de latence, c'est à ce stade que les différents traitements entrepris se sont avérés efficaces ; la dernière phase montrerait une chronicisation des signes avec une lente dégradation des fonctions supérieures ainsi qu'une résistance progressive aux différents traitements.



CONCLUSION

Au terme de ce travail, il apparaît que les atteintes encéphaliques dans la sclérodermie, bien que rares, ne sont pas exceptionnelles, comme l'ont montré les différentes observations elles peuvent être dues dans la plupart des cas à un phénomène de vascularite dont le mécanisme initial n'est pas encore clair ; mais qui résulterait de 3 mécanismes intriqués : la synthèse accrue de collagène, des phénomènes vasculaires et immunitaires.

Notre observation, dans les premiers temps, se présente de façon similaire aux différents cas publiés : avec, au départ, un tableau neurologique peu spécifique, comportant des troubles du comportement, convulsions ou déficits neurologiques ne permettant pas d'établir immédiatement un lien direct avec la sclérodermie systémique. En revanche, elle est la première à présenter un suivi aussi long après le début des manifestations neurologiques centrales (plus de 3 ans). Son évolution est également originale puisqu'après une phase caractérisée par des phénomènes aigus alternant avec des périodes de latence, il existe une évolution démentielle lentement progressive où la corticothérapie n'est plus efficace.

L'hypothèse d'une histoire naturelle de la maladie évoluant en 3 phases (infra-clinique, aiguë et chronique) doit être confirmée par des études épidémiologiques. Il faut également mettre en œuvre une détection plus précoce des signes d'atteinte encéphalique afin de pouvoir instaurer rapidement un traitement adapté. La recherche de marqueurs biologiques, radiologiques (comme les calcifications intra-cérébrales), la mesure du flux sanguin cérébral ou la réalisation de tests cognitifs précoces constituent des méthodes qui restent à valider. Il faudra déterminer leur sensibilité et leur spécificité pour le diagnostic d'atteinte cérébrale de la sclérodermie systémique dans des études de cohorte prospectives.



BIBLIOGRAPHIE

1.ANDONOPOULOS A.P., MARAZIOTIS T., RIGAS G., YARMENITIS S.,
PAPAPETROPOULOS T. :

Multiple spontaneous intracerebral hemorrhages in a patient with progressive systemic sclerosis

Rev Rhum Engl Ed, 1998 Jun, 65(6) : 437-40

(Double hématome intracérébral spontané au cours d'une sclérodémie)

Rev Rhum Ed Fr, 1998 Jun, 65(6) : 481-84

2.AVERBUCH-HELLER L., STEINER I., ABRAMSKY O. :

Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis.

Arch Neurol, 1992, 49(12) : 1292-5

3.BLANCHE P., LAMY C., ZUBER M., MAS J.L., SICARD D. :

Sclérodémie et atteinte du système nerveux central.

Revue de médecine interne, 1995, vol 16 : suppl 1 poster 118

4.BLANCHE P., LAMY C., ZUBER M., SICARD D., MAS J.L. :

Cerebral Arteriopathy in Scleroderma.

Clin Exp Rheumatol, 1996 Nov-Dec, 14(6) : 700-1

5.BOURGEOIS P., AESCHLIMANN A., BOURGEOIS-DROIN C. :

Sclérodermies.:

In : Les maladies systémiques. 3^{ème} édition dirigée par KAHN M.F., PELTIER A.P., MEYER O., PIETTE J.C. .

Paris : Flammarion, Médecine-sciences, 1991, 425-463

6.BOURNE F.M., HOWELL D.A., ROTH : :

Renal and cerebral scleroderma.

Can Med Ass J., 1960, 82: 881-886

7.CERENIC M.M., GENERI S., PIGNONE A., CASAL R. :

The nervous system in systemic sclerosis (scleroderma) : clinical features and pathogenic mechanisms.

Rheum Dis Clin North Am., 1996, 22 : 879-893

8.CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE-Grady Memorial Hospital- Emory University :

Progressive Systemic sclerosis with terminal neurologic manifestations.

South Med J., 1981, 74: 735-743

9.D'ANGELO W.A., FRIES J.F., MASI A.T., SHULMAN L.E. :

Pathologic observations in systemic sclerosis, a study of fifty eight autopsy cases and fifty eight matched controls.

Am J Med, 1969, 46: 428-440

10.DIERCKX R.A., AICHNER F., GERSTENBRAND F., TRITSCH P. :

Progressive systemic sclerosis and nervous system involvement , a review of 14 cases.

Eur Neurol , 1987, 26(3) : 134-40

11. ESTEY E., LIEBERMAN A., PINTOR R., MELTZER M., RANSOHOFF J. :
Cerebral arteritis in scleroderma.
Stroke , 1979, 10: 595-7

12. FARMER R.G., GIFFORD R.W., HINES E.A. :
Prognostic significance of Raynaud's phenomenon and other clinical characteristics of systemic scleroderma, a study of 271 cases.
Circulation, 1960, 21: 1088-1095

13. GORDON R.M., SILVERSTEIN A. :
Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis .
Arch Neuro, 1970, 22: 126-134

14. GOTTWALD W., BENOS J. :
Die neurologischen und psychiatrischen syndrome der Sklerodermie.
Fortschr Neurol Psychiatr, 1974, 42: 225-263

15. GOTTWALD W., BENOS J., SCHMIDT H. :
Nekrotisierende encephalitis mit bemerkenswerter neurologisch-psychiatrischer symptomatik bei "maligne" verlaufender diffuser Sklerodermie.
Hautarzt, 1973, 24: 342-347

16. GOTTWALD W. , STURM U. :
EEG Befunde bei 44 ausgewählten patienten mit Sklerodermie.
Nervenarzt, 1981, 52: 219-227

17. GULLEDGE A.D. :
Scleroderma, some psychiatric aspects of progressive systemic sclerosis.
J Kansas Med Soc, 1968, 69: 593-596

18. HERON E., FORNES P., RANCE A., EMMERICH J., BAYLE O., FIESSINGER J.N. :
Brain involvement in scleroderma : two autopsy cases.
Stroke, 1998 Mar, 29(3) : 719-21

19. HERRICK A.L. :
Neurological involvement in systemic sclerosis.
Br J Rheumatol, 1995, 34(11) : 1007-8

20. HERRICK A.L., OOGARAH P., BRAMMAH J. :
Nervous system involvement in association with vasculitis and anticardiolipin antibodies in a patient with systemic sclerosis.
Ann Rheum Dis , 1994, 53: 349-350

21. HIETAHARJU A., JÄÄSKELÄINEN S., HIETARINTA M., FREY H. :
Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation.
Acta Neurol Scand, 1993, 87: 382-387

22. HIETAHARJU A., VANTTI V., KORPELA M., FREY H. :
Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjögren syndrome and scleroderma.
Acta Neurol Scand , 1993, 88: 299-308
23. HIETARINTA M., LLONEN J., LASSILA O., HIETAHARJU A. :
Association of HLA antigens with Anti Scl 70 antibodies and clinical manifestations of systemic sclerosis.
Br J Rheumatol, 1994, 33: 323-6
24. HIETARINTA M., LASSILA O., HIETAHARJU A. :
Association of anti U1-RNP and anti Scl 70 antibodies with neurological manifestation in scleroderma .
Scand J Rheumatol , 1994, 23: 64-7
25. ISHIDA K., KAMATA T., TSUKAGOSHI H., TANIZAKI Y. :
Progressive systemic sclerosis with CNS vasculitis and cyclosporin A therapy.
J. Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993, 56: 720
26. KISSEL P., ARNOULD G., BASSOT J. :
Sclérodémie d'origine nerveuse, encéphalitique.
Société médicale des hôpitaux de Paris, 1950, 1-2 :1490-1492
27. LARAKI R., BLETRY O. :
Sclérodémie systémique.
In : Traité de Médecine. 3^{ème} édition dirigée par GODEAU P., HERSON S., PIETTE J.C.
Paris :Flammarion, Médecine-sciences, 131-136
28. LEE J.E., HAYNES J.M. :
Carotid arteritis and cerebral infarction due to scleroderma.
Neurology, 1967, 17: 18-22
29. LEE P., BRUNI J., SUKENIC S. :
Neurological manifestations in systemic sclerosis.
J. Rheumatol, 1984, 11: 480-483
30. LEONARD H., SIGAL M.D. :
The neurologic Presentation of vasculitic and rheumatologic syndromes.
Medicine, 1987, 66: 157-179
31. Mc HUGH N.J. :
Systemic sclerosis HLA antigens, autoantibodies and the brain.
Br J Rheumatol, 1994, 33(4) : 305-6
32. MULLER N., GIZYCKI-NIENHAUS B., GÜNTHER W., MEURER M. :
Depression as a cerebral manifestation of scleroderma : Immunological findings in serum and cerebrospinal fluid.
Biol Psychiatry , 1992, 31(11) : 1151-6

- 33.MULLER N., GIZYCKI-NIENHAUS B., BOTSCHEV C., MEURER M. :
Cerebral involvement of scleroderma presenting as schizophrenia-like psychosis.
Schizophr Res, 1993, 10(2) : 179-81

- 34.NISCHIDA A., KAIYA H., UEMATSU M., MAEDA M. :
Transient global amnesia and Raynaud's phenomenon in scleroderma.
Acta Neurol Scand, 1990, 81 : 550-552

- 35.NOILI F., CUTOLO M., SULLI A., CASTALDI A., SARDANELLI F., ACCARDO S., ROSADINI G., RODRIGUEZ G. :
Impaired quantitative cerebral blood flow in scleroderma patients.
J Neurol Sci, 1997, 152 : 63-71

- 36.ODDIS C.V., HEISENBEIS C.H., REIDBORD H.E., STEEN V.D., MEDSGER T.A. :
Vasculitis in systemic sclerosis: association with Sjögren's syndrome and the CREST syndrome variant.
J Rheumatol, 1987, 14(5) : 942-8

- 37.OYEBODE F., ROGER S., WATT L. :
Cognitive deficits in systemic sclerosis.
Br J Psychiatry, 1985 Dec, 147 : 734-5

- 38.PATHAK R., GABOR A.J. :
Scleroderma and central nervous system vasculitis.
Stroke, 1991, 22 : 410-3

- 39.PIPER W.N., HELWIG E.B. :
Progressive systemic sclerosis- visceral manifestations in generalized scleroderma.
Arch Dermatol, 1955, 72 : 535-546

- 40.RAPS A., ABRAMOVICH Y., ASSAEL M., GREEN L. :
Relation between schizophrenic-like psychosis and Sjögren Syndrome.
Isr J. Psychiatry Relat Sci, 1986, 23: 321-324

- 41.SAUCET D., CARBONNEL P., MEREL S., DESSAU R. :
Au sujet d'un cas de sclérodactylie progressive accompagné de troubles psychiatriques.
Ann Méd Psychol, 1962, 120: 814-820

- 42.SENSEMANN L.A. :
Scleroderma associated with neurological and psychogenic symptoms-with four case reports.
RI Med J., 1957, 40: 684-688

- 43.STIEF A. :
Über einen Fall von Hemiatrophie des Gesichtes mit Sektionsbefund.
Z Neurol, 1933, 147: 573-593

44.STRASZECKA J., JONDERKO G., KUCHARZ E.J., BRZEZINSKA-WCISLO L., KOTULSKA A., BOGDANOWSKI T. :

[Cognitive function in patients with systemic sclerosis].

Pol Arch Med Wewn, 1997 Sep; 98(9): 213-20

45.TUFFANELLI D.L., WINKELMANN R.K. :

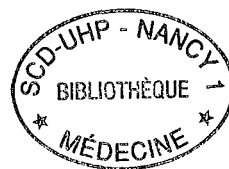
Systemic scleroderma , a clinical study of 727 cases .

Arch Dermatol, 1961, 84: 49-61

46.WISE T., GINZLER E.M. :

Scleroderma Cerebritis, an unusual Manifestation of progressive systemic sclerosis.

Dis Nerv Syst, 1975, 36: 60-62



VU

NANCY, le **16 DÉCEMBRE 1999**

Le Président de Thèse

NANCY, le **7 JANVIER 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **G. THIBAUT**

Professeur **H. VESPIGNANI**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **13 JANVIER 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE :

Les atteintes du système nerveux central au cours de la sclérodermie systémique ont longtemps été considérées comme exceptionnelles, et souvent attribuées à des complications viscérales de la maladie.

L'auteur rapporte l'observation d'une patiente porteuse d'une forme CRST de la sclérodermie systémique ayant présenté des troubles psychomoteurs ainsi qu'un coma myoclonique en rapport avec une atteinte du système nerveux central par la sclérodermie.

A partir de cette observation comparée aux 15 cas publiés dans la littérature ; l'auteur décrit les différentes formes de manifestations neurologiques centrales, les résultats des diverses investigations réalisées, les traitements entrepris ainsi que les évolutions cliniques.

Dans la plupart des cas sélectionnés, les atteintes encéphaliques pourraient être dues à une vascularite cérébrale.

La relative rareté des atteintes cérébrales semble être liée aux particularités histologiques du tissu cérébral et aux mécanismes physiopathologiques de la sclérodermie dont on ne connaît que les grandes étapes.

Au terme de ce travail, l'auteur tente d'établir une possible histoire naturelle de la maladie évoluant en 3 phases afin de pouvoir envisager dans l'avenir des moyens de diagnostic précoce de ces atteintes cérébrales.

TITRE EN ANGLAIS : Systemic sclerosis and central nervous system involvement : a case report .

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2000

MOTS CLES : Sclérodermie systémique
Système nerveux central
Vascularite cérébrale

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDŒUVRE LES NANCY Cedex