

Myélinolyse centro- et extrapontine. Données actuelles et spécificités en réanimation

Central pontine and extrapontine myelinolysis. Recent data and management in the intensive care unit

G. Louis · P-E Bollaert

Reçu le 21 mars 2012 ; accepté le 7 juin 2012
© SRLF et Springer-Verlag France 2012

Résumé Les myélinolyses centro- (MCP) et extrapontines (MEP), parfois communément appelées syndrome de démyélinisation osmotique, correspondent à une démyélinisation de la partie centrale de la protubérance ou d'autres parties du cerveau. Les principaux facteurs prédisposants sont l'alcoolisme chronique, les états de dénutrition et la correction trop rapide d'une hyponatrémie. La symptomatologie est variable et correspond aux lésions anatomiques. La présentation classique est celle d'une tétraparésie, voire d'un locked-in syndrome, de mouvements anormaux, de manifestations psychiatriques survenant quelques jours après la correction d'une hyponatrémie. Le diagnostic est confirmé par l'imagerie par résonance magnétique qui montre un hyposignal en pondération T1 et un hypersignal sur les séquences pondérées T2 et FLAIR. Il n'existe à ce jour aucun traitement codifié et seul un traitement symptomatique peut être proposé. Les études les plus récentes montrent des taux de survie et de récupération neurologique importants et vont à l'encontre d'une littérature ancienne mettant en avant la notion d'une mortalité effroyable, voire d'un pronostic neurologique catastrophique. Cependant, aucune étude n'a clairement identifié des facteurs influençant le pronostic. En réanimation, les études concernant les patients les plus graves, notamment ventilés, atteints de MCP/MEP, sont quasi inexistantes. Ces situations où le pronostic semble défavorable en raison principalement d'un déficit neurologique sévère pourraient amener à considérer celles-ci avec un certain fatalisme. Ainsi, des décisions

d'admission en réanimation, d'escalade ou de l'arrêt d'un traitement à la phase aiguë ne doivent probablement pas reposer sur la gravité du tableau neurologique initial, les possibilités d'une récupération très satisfaisante étant réelles et peu prévisibles.

Mots clés Myélinolyse centropontine · Myélinolyse extrapontine · Syndrome de démyélinisation osmotique · Pronostic

Abstract Central pontine myelinolysis (CPM) and extrapontine myelinolysis (EPM), also known as the osmotic demyelination syndrome, are uncommon disorders, characterized by non-inflammatory demyelination involving the pons and other areas of the central nervous system. Usual predisposing factors are chronic alcoholism, malnutrition, and correction of hyponatremia. Clinical features are variable and depend on the involved brain regions. The usual CPM/EPM presentation includes tetraparesia, locked-in syndrome, abnormal movements, and psychiatric symptoms. Diagnosis is based on neuroimaging, especially magnetic resonance imaging, which shows typically hypointense lesions on T1-weighted sequences and hyperintense lesions on T2-weighted sequences. Supportive treatment is all that can be recommended. No specific treatment has been proven effective. Although earlier reports on CPM/EPM have shown very poor outcome, recent reports suggest better outcome with improved survival and recovery. However, no study has clearly identified any potential prognostic factors in CPM/EPM. Very few data are available for the most severely ill patients requiring mechanical ventilation. The uncertain benefits of aggressive and costly life-supporting treatments for these critically ill patients with severe comorbidities and neurologic impairment could have great influence on decision-making for the level of care. However, recovery is unpredictable on the basis of illness severity and

G. Louis (✉)
Service de réanimation polyvalente,
hôpital Notre-Dame de Bonsecours, CHR Metz-Thionville,
1 place Philippe de Vigneulles, F-57019 Metz, France
e-mail : gus_louis@yahoo.fr

P-E Bollaert
Service de réanimation médicale, hôpital central,
CHU Nancy, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny,
BP34, F-54035 Nancy cedex, France

decisions should not be influenced by the initial presentation since favorable outcome is possible.

Keywords Central pontine myelinolysis · Extrapontine myelinolysis · Osmotic demyelination syndrome · Prognosis

Introduction

En 1959, Adams définit la myélinolyse centropontine (MCP) comme une entité anatomoclinique caractérisée par la destruction des oligodendrocytes et de la myéline de la partie centrale de la protubérance avec respect relatif des neurones et des axones [1]. Des lésions histologiques identiques touchant principalement le thalamus, le putamen, le *globus pallidus*, les ganglions géniculés latéraux et la substance blanche du cervelet furent identifiées par la suite définissant la myélinolyse extrapontine (MEP) [2]. Ces deux entités sont parfois regroupées sous le terme de « syndrome de démyélinisation osmotique » [3]. Les lésions de MCP/MEP possèdent la même physiopathologie, les mêmes facteurs de risque, mais diffèrent dans leur présentation clinique. Leur association est fréquente et pourrait atteindre 30 % [4].

Alors que les premiers cas furent initialement rapportés comme étant la conséquence de l'éthylisme chronique et de la malnutrition, ce n'est qu'en 1976 que Tomlinson et al. suspectèrent le rôle de l'hyponatrémie [5]. Laurenco et Karp confirment l'hypothèse précédente mais mettent en avant la vitesse de correction de l'hyponatrémie [6]. Des études réalisées sur l'animal confirmeront par la suite ces résultats [7,8].

La fréquence des MCP/MEP est mal connue mais probablement faible [9]. Dans la base de données CUB-REA, durant la période 1997-2001, 1332 hyponatrémies < 120 mmol/L ont été identifiées soit 1 à 1,5 % des patients par an [10,11]. Il n'y a pas de données concernant la fréquence des MCP/MEP dans ce sous-groupe. L'incidence après correction d'hyponatrémies sévères varie fortement dans la littérature, entre 25 et 60 % dans les études rétrospectives, le diagnostic étant fondé sur des données neuroradiologiques, voire parfois des suspicions cliniques [12,13]. Deux travaux anciens ont étudié respectivement 3247 et 5226 autopsies cérébrales [4,14]. L'incidence des MCP/MEP était respectivement de 0,5 et 1,1 %. De rares travaux prospectifs apportent également des résultats contradictoires [15-17]. Ainsi, dans une série réalisée chez 13 patients présentant une hyponatrémie sévère < 113 mmol/l, l'incidence de MCP/MEP diagnostiquée par IRM était de 3/13 (23 %) [15]. Dans une autre série réalisée chez 18 femmes ménopausées présentant une hyponatrémie chronique corrigée, aucune n'a développé de MCP/MEP [16]. Enfin, Heng a mis en évidence une incidence de

32,8 % de MCP/MEP chez 22 patients présentant une hyponatrémie < 120 mmol/l corrigée, quatre patients étant asymptomatiques [17].

Cette entité clinique touche préférentiellement des sujets alcooliques dénutris. Sa présentation clinique associée au contexte est relativement évocatrice. Le pronostic est classiquement sombre avec une mortalité élevée et un risque important de séquelles neurologiques. En l'absence de traitement adéquat codifié, la prévention semble essentielle. Nous allons, dans cette mise au point, décrire successivement les facteurs de risque et la physiopathologie supposée de la maladie, la présentation clinique des MCP/MEP, le résultat des examens complémentaires, les traitements proposés à l'heure actuelle (essentiellement préventifs) et le pronostic. Par ailleurs, la prise en charge spécifique en réanimation, le recours à la ventilation mécanique dans une situation où le pronostic semble défavorable, en raison principalement d'un déficit neurologique sévère et de comorbidités lourdes associées, pourrait amener à considérer ces situations avec un certain fatalisme. De nouvelles données de la littérature concernant le pronostic, jugé auparavant défavorable, méritent d'être explicitées.

Situations à risque et physiopathologie

L'apparition de lésions démyélinisantes représente de manière classique le risque majeur de la correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique (installée sur plus de 48 heures). Cette valeur seuil de 48 heures permet de définir le caractère aigu ou chronique d'une hyponatrémie puisque l'adaptation cérébrale à l'hypotonie s'établit sur 48 heures [11].

Nous allons rappeler les conséquences cellulaires de l'hypotonie. Toute diminution de la tonicité extracellulaire entraîne un influx d'eau dans la cellule visant à égaliser les osmolalités efficaces extra- et intracellulaires. La réponse cellulaire au gonflement dépend du type de cellule, de soluté et de la vitesse de constitution de l'hypotonie extracellulaire. Si les conséquences des variations du volume cellulaire sont plus graves au niveau des cellules cérébrales, celles-ci ont cependant un comportement particulier [18]. Les variations du volume cellulaire cérébral sont beaucoup plus faibles que celles prévues par la variation de la tonicité plasmatique car la cellule cérébrale peut diminuer son contenu osmotique presque immédiatement en perdant des électrolytes (le sodium et le potassium) puis, dans un second temps (plusieurs heures ou jours), en perdant des osmoles organiques dites « idiogéniques » ou « osmolytes » (polyols, méthylamines, acides aminés...). Les symptômes neurologiques (nausées, vomissements, céphalées, confusion, convulsions, engagement cérébral, arrêt respiratoire, décès) surviennent surtout lorsque la baisse de la tonicité extracellulaire a été trop rapide, ne permettant pas le fonctionnement

de cette adaptation. Les états d'hypotonie chronique, installés sur plusieurs jours, sont ainsi mieux tolérés. Lors de la correction de l'hyponatrémie, le contenu intracellulaire en osmoles idiogéniques se normalise avec une certaine inertie, pouvant être à l'origine d'une rétraction des cellules cérébrales et d'une surcharge ionique avec altération du fonctionnement cellulaire [19]. C'est pourquoi la correction d'une hyponatrémie chronique doit être prudente. Certaines hyponatrémies seraient plus à risque de développer une MCP/MEP. Il s'agit des hyponatrémies de déplétion, secondaires à la prise de thiazidique, à un déficit en cortisol ou encore liées à la prise de desmopressine [20]. Dans ces cas bien précis, la correction du facteur étiologique, associée à l'administration de sel, peut inhiber la sécrétion d'hormone anti-diurétique et engendrer durant les premières heures une diurèse hypo-osmotique. Le risque est donc que la correction de l'hyponatrémie soit trop rapide et dépasse les objectifs attendus. Néanmoins, la survenue des MCP/MEP dans d'autres contextes que l'hyponatrémie remet en question l'exclusivité d'un tel mécanisme. Elles surviennent dans des cadres étiologiques divers mais redondants dans la littérature : alcoolisme chronique, transplantation, carence vitaminique, brûlure étendue, hypokaliémie profonde [17,21-24]. De manière plus anecdotique, elles ont été décrites après certains gestes urologiques et chez des patients potomanes. Les cas de MCP/MEP ont été néanmoins le plus décrits chez l'alcoolique dénutri conformément à la première observation d'Adams [3]. L'hyponatrémie est fréquente chez le patient alcoolique et peut être la conséquence d'une hypovolémie, d'une potomanie ou d'absorption de bière. De plus, la dénutrition fréquente chez ces patients, le défaut d'apports alimentaires provoquent une réabsorption maximale de sodium et de chlore par le tubule proximal et de ce fait, une diminution du débit d'osmoles délivré au niveau distal. L'excrétion de sodium, potassium et urée, dont dépend l'excrétion de l'eau libre, est basse, entraînant une rétention d'eau par l'ADH résiduelle pérennisant l'hyponatrémie. Chez le buveur de bière, les conséquences sont semblables. Cet alcool contient peu de sodium, potassium et protéines. La charge glucidique induite supprime le catabolisme protéique endogène, ce qui conduit à une excrétion d'urée négligeable et donc une augmentation de la rétention d'eau libre [25]. Alors qu'un mécanisme purement osmotique n'explique qu'en partie la survenue des MCP/MEP, de nombreuses hypothèses complexes immunologiques, auto-immunes, ischémiques ont été proposées [26]. Celle d'Ashrafian et al. ferait de l'apoptose des cellules gliales une des causes principales de survenue des lésions de myélinolyse chez l'alcoolique dénutri [27]. L'apoptose serait due à un état de carence énergétique chronique acutisée par le « stress métabolique » de l'adaptation du volume cellulaire aux variations de la tonicité plasmatique. Les carences vitaminiques impliquées seraient la thiamine, vitamine C et E selon

l'auteur. Elles pourraient altérer le fonctionnement des cellules gliales par des phénomènes complexes et engendrer l'apoptose par production de radicaux libres. La localisation de ces phénomènes apoptotiques au niveau du pont peut être expliquée par l'organisation des axones et de la névroglie qui, à cet endroit, limite l'œdème cellulaire et le stockage du glucose, alors que la vascularisation régionale n'est pas optimisée pour répondre aux augmentations des besoins métaboliques. Aucune étude n'a pu valider cette hypothèse séduisante. Plus récemment, des auteurs proposent, à partir d'une expérimentation chez le rat, une nouvelle hypothèse fondée au départ sur la mort astrocytaire engendrant inflammation, activation microgliale puis démyélinisation [28].

D'autres facteurs semblent diminuer l'efficacité de l'adaptation cérébrale. Leur rôle aggravant a bien été démontré dans quatre études prospectives : sur un total de 306 patients présentant une hyponatrémie symptomatique, les seuls facteurs défavorables influençant le pronostic neurologique étaient le sexe féminin et l'hypoxie sans influence de la vitesse de correction de l'hyponatrémie [16,29-31]. Les œstrogènes pourraient limiter la sortie des solutés intracellulaires en agissant sur la pompe Na/K-ATPase et ainsi réduire la tolérance à l'hyponatrémie [32]. Plusieurs études ont relaté la survenue d'hyponatrémies postopératoires profondes, avec des fréquences similaires chez les hommes et les femmes, mais plus graves chez les femmes en période d'activité génitale [33,34]. L'hypoxie semble elle aussi limiter ces mécanismes compensateurs en aggravant les lésions cérébrales [35].

Présentation clinique

La MCP comporte des lésions symétriques du centre de la protubérance. L'évolution clinique est usuellement biphasique. Dans un premier temps, les signes de souffrance cérébrale, témoins de l'hyponatrémie, sont au premier plan (agitation, confusion, convulsions, torpeur, dyspnée de Cheyne-Stokes, arrêt cardiorespiratoire) et sont d'autant plus marqués que celle-ci s'est installée rapidement. Après une amélioration initiale correspondant à la correction partielle ou complète de la natrémie et un intervalle libre d'un à six jours, des signes neurologiques apparaissent à des degrés divers : fluctuation de la conscience, convulsions, hypoventilation, hypotension. Dans les formes sévères, une paralysie pseudo-bulbaire peut être observée et être associée à une dysphagie, une dysarthrie, une tétraparésie et un tableau de *locked-in syndrome*. Notons que la symptomatologie correspond aux lésions anatomiques du pont. Ainsi, les symptômes de dysarthrie et de dysphagie sont liés à une atteinte du tractus cortico-bulbaire alors que la tétraparésie s'explique par atteinte des fibres corticospinales. En cas d'extension au *tegmentum*, on peut observer des modifications pupillaires et des troubles oculomoteurs. Des lésions extrapontines

notamment cérébelleuses et thalamocapsulaires sont associées dans 30 % des cas à la MCP. Ce sont essentiellement les mouvements anormaux qui caractérisent la MEP. Ataxie cérébelleuse, dystonie, myoclonies et syndrome parkinsonien ont été observés [36]. Ce dernier a été particulièrement décrit, sans doute parce qu'il est accessible à un traitement symptomatique [37]. Notons enfin qu'avec les progrès et l'accessibilité de l'imagerie cérébrale, des formes paucisymptomatiques de type psychiatrique, voire asymptomatiques, ont été décrites [38].

Diagnostic positif

Avant l'avènement de l'imagerie cérébrale, le diagnostic était affirmé par l'autopsie, les potentiels évoqués auditifs [39] ou le plus souvent devant la seule suspicion clinique. De manière anecdotique, trois cas de MCP/MEP ont été décrits en imagerie par émission de positons [40-42].

La tomodensitométrie est peu sensible pour le diagnostic de MCP et détecte rarement les lésions de MEP. Une hypodensité médio-protubérentielle, non rehaussée par l'injection de produit de contraste est parfois trouvée. L'imagerie par résonance magnétique est la technique de choix. Elle trouve une plage en hyposignal en pondération T1 et en hypersignal sur les séquences pondérées T2 et FLAIR (Figs 1, 2). Cette anomalie de signal touche de manière symétrique le centre de la protubérance en cas de MCP. L'injection intraveineuse de produit de contraste peut parfois, à la phase précoce, rehausser ces lésions typiques mais semble nécessaire afin d'éliminer un



Fig. 1 IRM en coupe sagittale chez un patient alcoolique présentant une tétraplégie après la correction d'une hyponatrémie. On note un volumineux hyposignal en pondération T1 au niveau de la protubérance faisant le diagnostic de myélinolyse centropontine

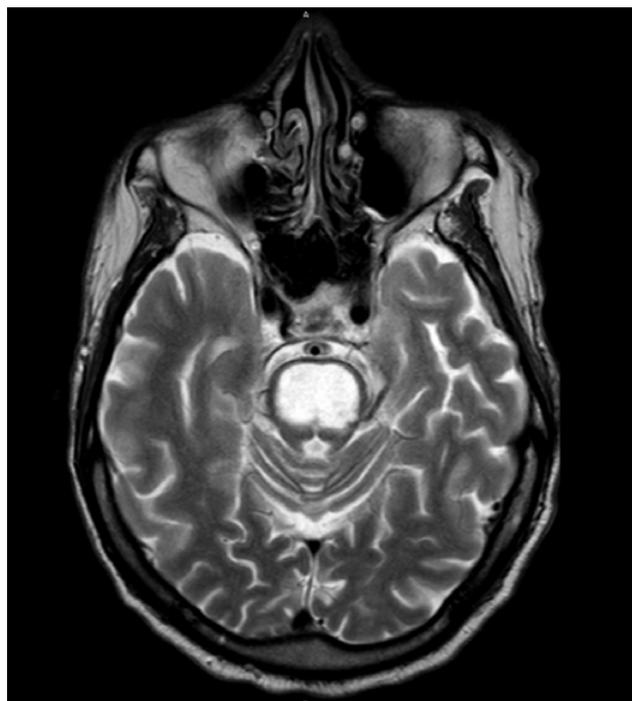


Fig. 2 IRM en coupe axiale chez le même patient montrant un hypersignal en pondération T2

diagnostic différentiel, notamment un processus inflammatoire ou infectieux. Ces anomalies ont toutefois une apparition retardée de l'ordre de 10 à 15 jours et une IRM normale initiale n'élimine pas le diagnostic. Il est alors nécessaire de répéter l'examen. Deux séries importantes ont montré l'absence de corrélation entre taille des lésions à l'IRM et le pronostic neurologique [43,44]. De manière anecdotique, l'IRM de diffusion en montrant un hypersignal à la phase précoce bien avant l'apparition des lésions en imagerie classique n'a été détaillée que dans quelques observations isolées [45,46]. Récemment, sa normalité a été rapportée à la phase précoce remettant en cause son intérêt diagnostique [47].

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de MCP/MEP doit être évoqué devant tout syndrome neurologique aigu chez un patient alcoolique et dénutri. D'autres diagnostics parfois associés doivent être éliminés, qu'ils soient liés aux effets toxiques propres de l'alcool, aux carences associées, voire au sevrage alcoolique. Citons le syndrome de Marchiafava-Bignami qui correspond à une démyélinisation du corps calleux, le delirium tremens, l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke par carence en thiamine, voire une polyneuropathie sensitivomotrice alcoolocarentielle. L'IRM cérébrale doit redresser le diagnostic. Lorsque le contexte clinique n'est pas évocateur, il faut

évoquer une affection inflammatoire, infectieuse, vasculaire, voire tumorale. Là encore, l'imagerie apporte une orientation diagnostique importante. La taille importante de la lésion et l'absence d'hypersignaux FLAIR de la substance blanche sustentoriale va à l'encontre d'une maladie démyélinisante inflammatoire du système nerveux central, dont la sclérose en plaques est la plus fréquente. L'absence de leucoaraiose péri-ventriculaire va à l'encontre d'une atteinte vasculaire dégénérative. L'absence d'effet de masse et de prise de contraste en cas d'injection est en défaveur d'une cause néoplasique (tumeur gliale, métastase, lymphome). Enfin, la normalité de la ponction lombaire permet d'éliminer le diagnostic d'encéphalite auto-immune ou infectieuse.

Traitement

En raison de la faible prévalence de la maladie, aucune étude randomisée comparant les différents traitements proposés n'est disponible à l'heure actuelle. Des traitements par stéroïdes, immunoglobulines intraveineuses, supplémentation par *Thyrotropin-releasing hormone* (TRH) ou échanges plasmatiques ont été proposés dans le cadre de petites séries, voire de cas isolés [48-51]. Des études expérimentales réalisées chez le rat ont montré en cas de correction rapide d'une hyponatrémie chronique que la survenue de lésions de MCP/MEP est moindre par la reproduction de l'hyponatrémie à l'aide de solutés hypotoniques et de desmopressine [52]. Ces données n'ont jamais été confirmées de manière formelle chez l'homme en dehors de quelques cas isolés [53]. La prévention des MCP/MEP pourrait donc revenir le plus souvent à la prise en charge appropriée d'une hyponatrémie lorsque celle-ci est observée.

Traiter l'hyponatrémie reste encore actuellement un dilemme puisqu'il faut mettre en balance les risques de l'hypotonie plasmatique, avec ceux du traitement choisi qui peut être tout aussi dangereux [54]. La conduite thérapeutique dépend de la gravité du tableau neurologique qui est sous-tendue par la rapidité d'installation du trouble et par les éventuels facteurs de risque de complications. En effet, l'hyponatrémie hypotonique peut conduire au décès du patient par mort encéphalique si le traitement n'est pas mené rapidement, ce qui doit être contrebalancé par le risque de MCP/MEP en cas de correction trop rapide. Les conséquences de la correction rapide d'une hyponatrémie aiguë sévère symptomatique sont illustrées par une série rétrospective de 27 cas. Aucun des patients n'a présenté de séquelles neurologiques après une correction très rapide de l'hyponatrémie [55]. En cas de coma ou de convulsions, les vitesses de correction de 2 à 4 mmol/l/heure, au cours des premières heures permettent de diminuer les signes de gravité neurologique [20]. D'autres auteurs suggèrent une mortalité importante en cas de correction trop lente (moins de 4 mmol/l/24h)

d'une hyponatrémie aiguë ou postopératoire [16,29]. En fait, la principale difficulté est de différencier le caractère chronique ou aigu d'une hyponatrémie. De multiples recommandations ont été publiées. La plus récente est celle d'Adrogue et al. suggérant que la vitesse de correction ne devrait pas dépasser 8 mmol/L/24h en cas d'hyponatrémie chronique [56]. Certains proposent de stabiliser le patient dans « un milieu hyponatrémique » après correction initiale. Des travaux expérimentaux suggèrent que l'urée ou le myo-inositol pourraient être des adjuvants thérapeutiques intéressants pour prévenir les lésions neurologiques induites par la correction d'une hyponatrémie chronique [57,58]. Plus récemment, l'utilisation des antagonistes des récepteurs V2 de la vasopressine, nommés vaptans, en augmentant la clairance d'eau libre sans action sur l'excrétion de sodium pourraient prévenir la survenue de MCP/MEP en cas d'hyponatrémie euvolémique ou de dilution [59]. Leur sécurité d'emploi a été démontrée chez l'insuffisant cardiaque [60].

À ce jour, en l'absence de traitement curatif validé, seul un traitement symptomatique doit être retenu. Il faut lutter contre les facteurs aggravants reconnus : correction d'une hypokaliémie, substitution vitaminique, lutte contre l'hypoxie. Dans certaines formes de MEP avec manifestations extrapyramidales, le traitement dopaminergique pourrait avoir un intérêt. Les défaillances d'organes nécessitent une prise en charge active avec surveillance étroite en unité de soins continus ou de réanimation. Il faut assurer une bonne oxygénation, si nécessaire une protection des voies aériennes supérieures par intubation orotrachéale. Celle-ci peut être justifiée, notamment en cas de coma, de défaillance respiratoire, pneumopathie ou crises convulsives. Les mesures générales semblent être les plus importantes et visent à prévenir et/ou traiter les complications neurologiques ou générales. Ainsi, l'évaluation des troubles de la déglutition et la mobilisation précoce permettent de prévenir pneumopathies et complications de décubitus. À l'exception d'une seule étude, il n'existe pratiquement aucune donnée concernant la prise en charge des patients atteints de MCP/MEP en réanimation [61]. L'admission y est justifiée dans la majorité des cas par l'existence de troubles de la conscience, d'une insuffisance respiratoire, de convulsions et éventuellement d'atteintes graves associées. Le recours à une intubation orotrachéale pour ventilation mécanique concerne 32 des 36 patients étudiés.

Évolution, pronostic

Le pronostic des MCP/MEP graves a longtemps été considéré comme sévère. Ceci s'expliquait d'une part par un diagnostic exclusivement autopsique. D'autre part, jusqu'aux années 2000, seules deux études décrivant de larges séries de patients faisaient jusque-là référence [4,23]. La première,

publiée par Gocht et al. en 1987, décrivait 54 autopsies de MCP/MEP et notait un taux de mortalité de plus de 50 % dès la première semaine suivant l'hospitalisation. La seconde publiée par Lohr en 1994 rassemblait 74 cas issus de la littérature anglo-française sur une période de 32 ans. Les auteurs constataient une mortalité initiale de 46 % et de « sévères séquelles neurologiques » chez la plupart des survivants. Néanmoins, la littérature décrit aussi des centaines de survivants, voire des récupérations neurologiques ad integrum malgré un tableau initial sévère. La première large série confirmant ces impressions plus favorables est celle de Menger réalisée chez 34 patients alcooliques n'observant que deux décès, les autres ayant récupéré pour un tiers ad integrum, pour un autre tiers avec séquelles modérées et pour le dernier tiers avec séquelles lourdes [62]. Cette récupération s'est faite au prix d'une longue période de récupération. Une autre revue s'est intéressée aux éventuels facteurs pronostiques [63]. Vingt-quatre patients ont été recensés sur une période de neuf ans avec un suivi médian de 12 mois. La moitié des patients sont décédés alors que les deux tiers des survivants ont récupéré. Les facteurs associés à un mauvais pronostic étaient un score de Glasgow initialement bas, la présence d'une hyponatrémie sévère et d'une hypokaliémie. Dans une autre étude récente portant également sur 24 patients sur une période quasi identique, les auteurs constataient un pronostic favorable dans 60 % des cas et une mortalité initiale de 8 % [43]. Elle ne confirmait pas les conclusions de Kallakatta et al. concernant les facteurs pronostiques. Par contre, les deux auteurs soulignent comme l'avait fait Menger dix ans auparavant l'absence de corrélation entre le volume des lésions cérébrales à l'IRM et le pronostic neurologique. De manière intéressante, une dernière équipe a proposé sur la base de son expérience de 12 MCP/MEP et des données de la littérature, une définition de trois sous-groupes de patients au pronostic très variable [38]. Un premier groupe de patients se présentant avec une symptomatologie de convulsions n'aurait aucune séquelle neurologique. Un deuxième groupe comportait des alcooliques avec une symptomatologie de syndrome pseudo-bulbaire. L'évolution serait favorable, mais il persisterait des troubles cognitifs. Enfin, un troisième sous-groupe de patients en post-transplantation aurait une évolution particulièrement défavorable. Les patients survivants ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique. Les différents tests révélaient des atteintes sous-corticales, avec notamment troubles de la mémoire, de l'attention et fatigue excessive sans syndrome dépressif. Un seul patient a pu reprendre une activité professionnelle un an après. Quatre patients ont présenté initialement un syndrome cérébelleux avec récupération complète. Un seul patient a présenté une épilepsie résiduelle nécessitant un traitement de fond. Trois ont présenté initialement un syndrome parkinsonien répondant au traitement par L-Dopa (un seul a été traité au long cours

pour persistance du tremblement extrapyramidal). Une synthèse de toutes ces études semble difficile en raison de leur relative rareté, du faible nombre de patients et des critères de jugements différents, le mauvais pronostic pouvant être défini par la mort ou par des critères combinés avec un handicap de sévérité variable.

Le pronostic considéré comme parfois très sombre des MCP/MEP pourrait amener à discuter l'absence d'initiation, la limitation ou l'arrêt de certains traitements considérés comme « futiles ». On ne trouve de données sur les limitations thérapeutiques des MCP/MEP que dans une seule étude multicentrique conduite en réanimation [61]. Ses conclusions concernent 36 patients atteints de MCP/MEP, pour la plupart ventilés dans 18 services de réanimation français. Aucun facteur pronostique n'a pu être identifié. De manière surprenante, la morbidité n'était associée ni à la gravité neurologique (score de Glasgow < 8, tableau de *locked-in syndrome*), ni aux complications générales dues à la gravité neurologique (ventilation mécanique, durée de ventilation mécanique) ni encore à certains facteurs pouvant majorer la gravité neurologique (hypoxie, troubles hydro-électrolytiques, sepsis sous-jacent, convulsions). Les décisions de limitation de traitement concernaient un tiers des patients et étaient aussi fréquentes dans le groupe de patients avec bon pronostic. La justification principale de ces décisions était la gravité neurologique des patients. Bien que celle-ci ne soit sans doute pas, comme cette étude le montre, un élément pronostique pertinent dans cette pathologie, son rôle péjoratif dans d'autres pathologies neurologiques (vasculaire, anoxique...) a pu l'expliquer, peut-être autant que l'image a priori négative d'un patient souvent alcoolique et sévèrement dénutri.

Conclusion

Le diagnostic de MCP/MEP doit être discuté devant tout tableau neurologique allant du changement de comportement à une tétraplégie spastique chez un patient, notamment après correction d'une hyponatrémie habituellement chronique (Fig. 3). La principale cause rapportée est l'agression osmotique sur le cerveau par élévation brutale de l'osmolarité. Néanmoins, elle est loin d'être le seul facteur prédisposant, voire peut manquer, et l'association à d'autres facteurs comme une dénutrition ou un alcoolisme est fréquente. Le diagnostic doit être confirmé par une IRM qui peut être normale à la phase initiale. En dehors de mesures préventives concernant essentiellement le traitement d'une hyponatrémie, il n'existe pas de traitement curatif spécifique à ce jour. Les études de cohorte les plus récentes doivent faire réviser la notion de « mortalité effroyable », voire de « pronostic neurologique catastrophique ». Ainsi, des décisions d'admission en réanimation, d'escalade ou de l'arrêt

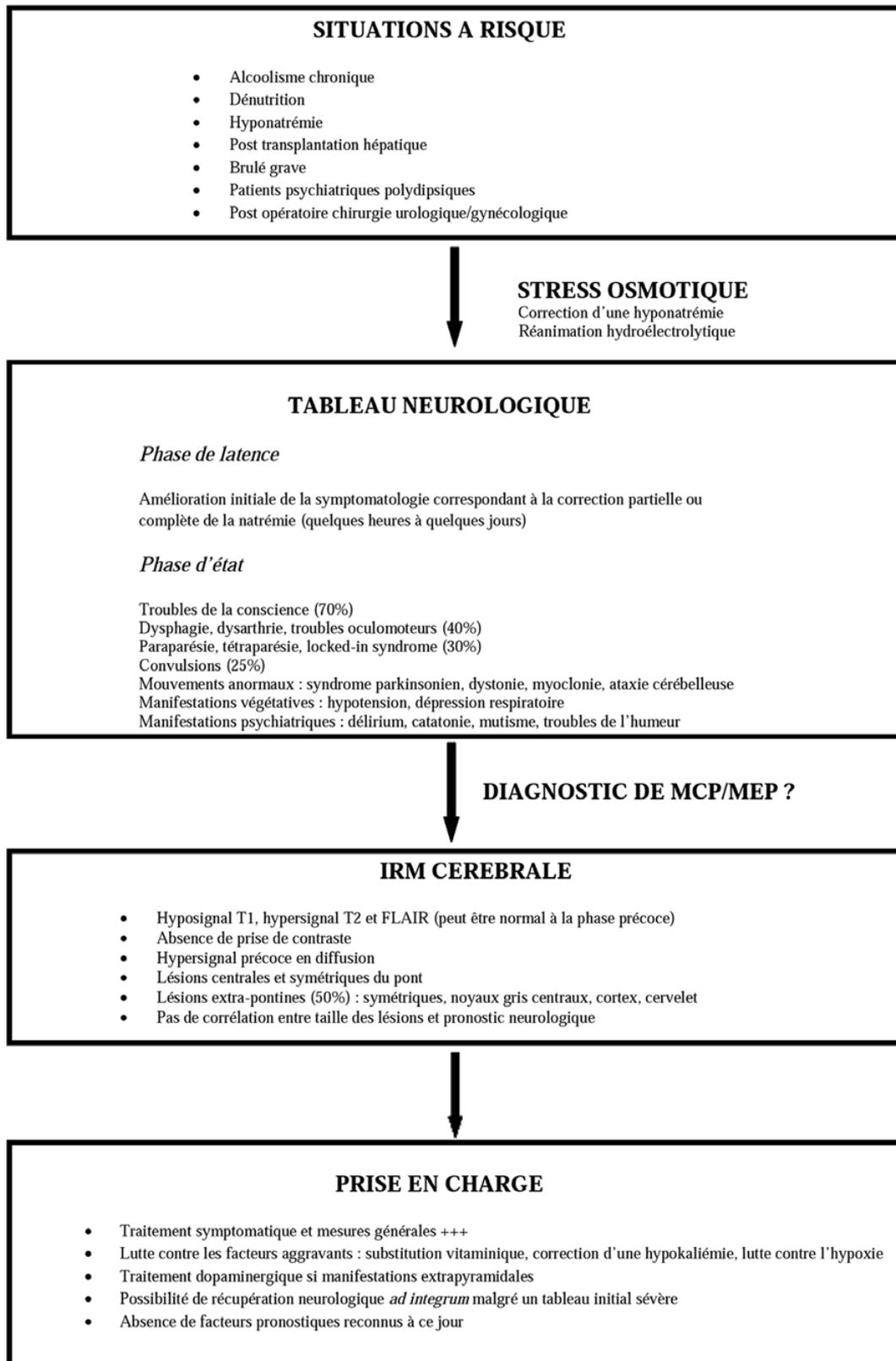


Fig. 3 Myélinolyse centro- et extrapontine. Du diagnostic à la prise en charge

d'un traitement à la phase aiguë ne doivent probablement pas reposer sur la gravité du tableau neurologique initial, les possibilités d'une récupération très satisfaisante étant réelles et sans doute peu prévisibles en phase aiguë.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Adams RD, Victor M, Mancall EL (1959) Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81:154-72
- Wright DG, Lauren R, Victor M (1979) Pontine and extrapontine myelinolysis. *Brain* 102:361-85
- Martin RJ (2004) Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(Suppl 3):iii22-28
- Gocht A, Colmant HJ (1987) Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 6:262-70
- Tomlinson BE, Pierides AM, Bradley WG (1976) Central pontine myelinolysis. Two cases with associated electrolyte disturbance. *Q J Med* 45:373-86
- Lauren R (1981) Rapid correction of hyponatremia: cause of pontine myelinolysis? *Am J Med* 71:846-7
- Lauren R, Karp BI (1988) Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatraemia. *Lancet* 1:1439-41
- Illowsky BP, Lauren R (1987) Encephalopathy and myelinolysis after rapid correction of hyponatraemia. *Brain* 110:855-67
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr (1986) Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535-42
- Aegerter P, Auvert B, Buonamico G, et al (1998) Organization and quality control of a clinical database on intensive care medicine in central and suburban Paris. *Rev Epidemiol Sante Publique* 46:226-37
- Das V, Offenstadt G (2003) Hyponatremia in the ICU. *Reanimation* 12:288-96
- Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP (1994) Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522-30
- Ellis SJ (1995) Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM* 88:905-9
- Newell KL, Kleinschmidt-DeMasters BK (1996) Central pontine myelinolysis at autopsy; a twelve year retrospective analysis. *J Neurol Sci* 142:134-9
- Brunner JE, Redmond JM, Haggard AM, et al (1990) Central pontine myelinolysis and pontine lesions after rapid correction of hyponatremia: a prospective magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol* 27:61-6
- Ayus JC, Arieff AI (1999) Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 281:2299-304
- Heng AE, Vacher P, Aublet-Cuvelier B, et al (2007) Centropontine myelinolysis after correction of hyponatremia: role of associated hypokalemia. *Clin Nephrol* 67:345-51
- Fraser CL, Arieff AI (1997) Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 102:67-77
- Lien YH, Shapiro JL, Chan L (1991) Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 88:303-9
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al (2007) Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 120(11 Suppl 1):S1-21
- Yu J, Zheng SS, Liang TB, et al (2004) Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 10:2540-3
- Yun BC, Kim WR, Benson JT, et al (2009) Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 49:1610-5
- Lohr JW (1994) Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia: association with hypokalemia. *Am J Med* 96:408-13
- Winkelman MD, Galloway PG (1992) Central nervous system complications of thermal burns. A postmortem study of 139 patients. *Medicine* 71:271-83
- Ruiz S, Alzieu M, Niquet L, et al (2009) Severe hyponatraemia and central pontine myelinolysis: be careful with other factors! *Ann Fr Anesth Reanim* 28:96-9
- Norenberg MD (2010) Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 25:97-106
- Ashrafian H, Davey P (2001) A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol* 8:103-9
- Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A, et al (2011) Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol* 22:1834-45
- Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W (2003) Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 95:335-43
- Ayus JC, Varon J, Arieff AI (2000) Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 132:711-4
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R (2006) Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 21:70-6
- Ayus JC, Arieff AI (1996) Brain damage and postoperative hyponatremia: the role of gender. *Neurology* 46:323-8
- Arieff AI (1986) Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 314:1529-35
- Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI (1992) Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 117:891-7
- Knochel JP (1999) Hypoxia is the cause of brain damage in hyponatremia. *JAMA* 281:2342-3
- Garzon T, Mellibovsky L, Roquer J, et al (2002) Ataxic form of central pontine myelinolysis. *Lancet Neurol* 1:517-8
- Nagamitsu S, Matsuishi T, Yamashita Y, et al (1999) Extrapontine myelinolysis with parkinsonism after rapid correction of hyponatremia: high cerebrospinal fluid level of homovanillic acid and successful dopaminergic treatment. *J Neural Transm* 106:949-53
- Odier C, Nguyen DK, Panisset M (2010) Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol* 257:1176-80
- Stockard JJ, Rossiter VS, Wiederholt W, Kobayashi RM (1976) Brain stem auditory-evoked responses in suspected central pontine myelinolysis. *Arch Neurol* 33:726-8
- Roh JK, Nam H, Lee MC (1998) A case of central pontine and extrapontine myelinolysis with early hypermetabolism on 18FDG-PET scan. *J Korean Med Sci* 13:99-102

41. Kim JS, Lee KS, Han SR, Chung YA (2003) Decreased striatal dopamine transporter binding in a patient with extrapontine myelinolysis. *Mov Disord* 18:342–5
42. Wu YC, Peng GS, Cheng CA, et al (2009) (99m)Tc-TRODAT-1 and (123)I-IBZM SPECT studies in a patient with extrapontine myelinolysis with parkinsonian features. *Ann Nucl Med* 23:409–12
43. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, et al (2011) Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc* 86:1063–7
44. Menger H, Mackowski J, Jorg J, Cramer BM (1998) Pontine and extra-pontine myelinolysis. Early diagnostic and prognostic value of cerebral CT and MRI. *Der Nervenarzt* 69:1083–90
45. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM (2004) Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 25:210–3
46. Chu K, Kang DW, Ko SB, Kim M (2001) Diffusion-weighted MR findings of central pontine and extrapontine myelinolysis. *Acta Neurol Scand* 104:385–8
47. Kang SY, Ma HI, Lim YM, et al (2012) Normal Diffusion-Weighted MRI During the Acute Stage of Central Pontine Myelinolysis. *Int J Neurosci* [Epub ahead of print].
48. Bibl D, Lampl C, Gabriel C, et al (1999) Treatment of central pontine myelinolysis with therapeutic plasmapheresis. *Lancet* 353:1155
49. Zein EF, Karaa SE, Rollet F, et al (2006) Treatment of central pontine myelinolysis with thyrotropin-releasing hormone. *Press Med* 35:618–20
50. Sakamoto E, Hagiwara D, Morishita Y, et al (2007) Complete recovery of central pontine myelinolysis by high dose pulse therapy with methylprednisolone. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 96:2291–3
51. Escribano-Gascón AB, Casanova-Peño LI, Bartolomé-Puras M, Porta-Etessam J (2008) Efficacy of intravenous immunoglobulins in central pontine myelinolysis. *Neurologia* 23:392–4
52. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T (2001) Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology* 57:1931–2
53. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, et al (2008) DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:331–6
54. Berl T (1990) Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 37:1006–18
55. Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, et al (1990) Long-term neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med* 88:561–6
56. Adrogue HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1581–9
57. Sterns RH, Silver SM (2006) Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med* 119(7 Suppl 1):S12–16
58. Decaux G, Andres C, Gankam, et al (2010) Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care* 14:R184
59. Decaux G, Soupart A, Vassart G (2008) Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 371:1624–32
60. Aronson D, Verbalis JG, Mueller M, et al (2011) Short- and long-term treatment of dilutional hyponatraemia with satavaptan, a selective arginine vasopressin V2-receptor antagonist: the DILIPO study. *Eur J Heart Fail* 13:327–36
61. Louis G, Megarbane B, Lavoue S, et al (2012) Long-term outcome of patients hospitalized in intensive care units with central or extrapontine myelinolysis. *Crit Care Med* 40:970–2
62. Menger H, Jorg J (1999) Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). *J Neurol* 246:700–5
63. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, et al (2011) Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:326–31