

L'état parkinsonien dans l'encéphalite épidémique de Jean-René Cruchet*

*The parkinsonian state in encephalitis lethargica according
to Jean-René Cruchet*

par Bernard BIOULAC**

Introduction

En 1925, Jean-René Cruchet, professeur de pathologie et thérapeutique générale et Henri Verger, professeur de clinique médicale à la Faculté de médecine de Bordeaux, publient à la librairie Baillière à Paris un ouvrage intitulé *Les États Parkinsoniens et le Syndrome Bradykinétique* (1). Dans cet ouvrage les deux médecins bordelais entreprennent une revue du syndrome bradykinétique rencontré dans trois situations pathologiques : la maladie de Parkinson princeps, la cérébro-sclérose lacunaire progressive (maladie de Grasset) et le syndrome bradykinétique post-encéphalitique. H. Verger fera ressortir les caractéristiques de ce syndrome dans la maladie de Parkinson et dans la cérébro-sclérose, J.R. Cruchet celui lié à l'encéphalite épidémique (EE). Ce dernier syndrome retiendra particulièrement notre attention.

Aspects cliniques des syndromes bradykinétiques

Mais laissons Cruchet, lui qui fut le premier à décrire l'EE sous le nom d'encéphalomyélite épidémique (2), caractériser les trois

* Séance de juin 2019.

** 135, Boulevard du Président Wilson, 33200 Bordeaux.

types de bradykinésie, le parkinsonien est un trembleur, le lacunaire est avant tout un soudé, un enraidé, peu trembleur mais avec un déficit intellectuel. Le post-encéphalitique n'est pas nécessairement un trembleur ni un déficient intellectuel. Il n'est ni raide, ni contracté ... Son attitude est celle de l'éternel fatigué avec une horreur invincible de l'effort ».



Fig. 1 - A et B

Le signe capital de la bradykinésie post-encéphalitique est l'attitude figée avec l'immobilité de la physionomie et la lenteur des mouvements volontaires. Il existe une fixité des muscles du visage et des autres parties du corps (Fig. 1 - A et B). Il note aussi que « le sujet reste sans bouger dans la position où il se trouve », mimant, dans certains cas, un état quasi-catatonique

ou plutôt cataleptique. Par ailleurs, Cruchet fait ressortir que ce bradyknétique n'est pas franchement hypertonique mais présente une résistance musculaire passive qui cède vite. À la différence du parkinsonien classique qui a tendance à se pencher en avant, le post-encéphalitique a une attitude variant de l'anté- à la rétropulsion (Fig. 2 - A).

La marche manque d'aisance, de souplesse et ne s'accompagne pas de balancement des bras. Elle est lente mais peut donner lieu à du piétinement, de la festination et des blocages. Les réactions de la mimique sont curieuses à observer : elles sont lentes dans leur expression, progressives dans leur venue et persistent comme figées. Elles manquent d'effusion et de naturel. La parole est rare, lente, monotone, la lecture est laborieuse et cesse souvent après trois lignes. L'écriture, enfin, est laborieuse et micrographique. Tous les actes de la vie



Fig. 2 - A

quotidienne sont effectués avec une extrême lenteur. Cruchet cite le cas d'une jeune femme de 36 ans qui lui était conduite par son mari après qu'ils eurent déjeuné dans un restaurant. « J'ai été tellement impatienté de sa lenteur pendant le repas, m'a confié le mari, que j'ai fini par la faire manger moi-même ».

Mais sur ce tableau de forte bradykinésie surviennent des kinésies paradoxales. Ce phénomène, dénommé ainsi par Souques mais déjà décrit par Parkinson lui-même en 1817, consiste en ce que ces *patients-statues*, dans certaines circonstances à connotation émotionnelle, exécutent parfaitement et vite des actes complexes. Cruchet rapporte ainsi qu'un cuisinier complètement bradykinétique devient pour quelques instants capable de réaliser une crème sophistiquée ou encore qu'une jeune fille de 25 ans, constamment immobile, conduite devant un piano se met à jouer merveilleusement bien une valse de Chopin ... Pour Cruchet cette anomalie motrice est très spéciale aux bradykinésies post-encéphalitiques.

Un autre élément propre au parkinsonien post-encéphalitique est représenté par les spasmes dits de torsion. Ces spasmes portent sur différentes parties du corps (tête, cou, membres supérieurs et inférieurs) et les mettent dans des attitudes extraordinaires et tourmentées. Ils peuvent se compliquer de secousses toniques et cloniques. Cruchet s'est interrogé sur les rapports physiopathologiques entre ces spasmes et certaines entités nosographiques tels la dystonie musculaire déformante de Oppenheim, la maladie de Wilson, la pseudo-sclérose de Westphal et Strumpell et le torticolis spasmodique. Il rappelle à ce propos qu'il avait évoqué dès 1906 le concept de « bradykinésie spasmodique ». Un autre élément propre au parkinsonien post-encéphalitique concerne le tremblement. Ce dernier est souvent absent du tableau clinique et quand il est présent sa fréquence est plus rapide que celui de la maladie de Parkinson.

Enfin, il faut considérer l'évolution de la bradykinésie dans les différents états parkinsoniens. Si elle est progressive dans la maladie de Parkinson et la cérébro-sclérose lacunaire, elle est loin de l'être dans les états post-encéphaliques. En effet, elle peut survenir d'emblée dès le tableau aigu de l'EE où se mêlent fièvre, bâillement, somnolence, léthargie, ophthalmoplégie, crises oculogyres et /ou oculocéphalogyres, hoquet, fou-rire, trismus, spasmes, troubles neuro-végétatifs (3,4). La bradykinésie peut même s'atténuer par la suite. Mais elle est aussi susceptible de s'installer 6 mois, 1 an, 18 mois après la phase aiguë. Cette installation tardive est la plus fréquente et l'évolution aboutit souvent à des attitudes et des déformations allant vers de véritables infirmités, telles un rictus figé, des spasmes péribuccaux ou palpébraux ou encore un blépharospasme et ce



Fig. 2 - B jusqu'au spasme de torsion très invalidant (Fig. 2 - B).

Anatomo-Pathologie des syndromes bradykinétiques

L'étude anatomo-pathologique est alors réalisée par le docteur D. Anglade, médecin chef de l'asile d'aliénés de Château Picon à Bordeaux (1). Dans cette étude il est mis en évidence la présence de nodules encéphaliques visibles à l'œil nu et des lésions microscopiques plus diffuses où s'entassent pêle-mêle des éléments des séries conjonctive et névroglie. Il existe une dissémination dans le névraxe du processus inflammatoire avec des « infiltrations nucléaires ».

Mais plus particulièrement, dans les pédoncules cérébraux et plus largement le mésencéphale, les lésions sont majeures et touchent l'aqueduc de Sylvius, le noyau rouge et surtout le *locus niger*. Si on ne rencontre pas de lacunes ni de mailles cicatricielles serrées, il y a une destruction quasi-totale des cellules noires. « Les grands astrocytes opèrent sans trêve leur travail de neuronophagie » (Fig. 3). Ce processus destructeur est dit « insulaire », car il

se fait dans des îlots encéphaliques où se concentre la névroglie ... qui deviendront des « îlots désertiques ». Anglade et Cruchet ont insisté sur la différence lésionnelle entre la maladie de Parkinson et le syndrome bradykinétique post-encéphalitique. En effet si la sclérose de la substance noire est insulaire dans le Parkinson post-encéphalitique, elle est diffuse dans la maladie de Parkinson.

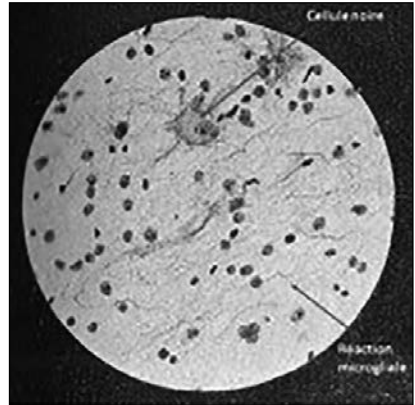


Fig. 3

Blocq et Marinesco en 1893 (5) et Brissaud en 1894 (6) pressentent ce phénomène à propos d'un malade de Charcot. Mais c'est surtout Trétiakoff qui l'observe et le décrit en 1919. Il rapporte une raréfaction et une atrophie générale des cellules noires du *locus niger* de Soemmering au lieu d'îlots désertiques (7).

La controverse Cruchet et von Economo. Paternité de l'encéphalite épidémique (Fig. 4)

Il faut resituer ce syndrome bradykinétique dans le contexte de l'encéphalite épidémique qui doit rester attachée au non de Jean-René Cruchet. En effet c'est le 1er avril 1917 qu'il adresse de Bar-le-Duc, où il dirige un centre militaire de maladies neurologiques et psychiatriques, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, une note sur quarante cas d'encéphalomyélite subaiguë. Cette communication faite en collaboration avec F. Moutier et A. Calmettes, est publiée le 27 avril suivant, dans le *Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (2). C'est la première relation connue de la maladie que Constantin von Economo dénomme plus



Fig. 4

tard et à tort encéphalite léthargique (8) et que Cruchet n'aura de cesse d'appeler encéphalomyélite épidémique ou névrauxite (9).

Cette maladie s'exprime souvent dans un premier temps par de la fatigue, ou de la fièvre, des céphalées et surtout de la torpeur ou du coma (léthargie) mais elle peut comporter aussi des troubles polymorphes : mentaux, oculomoteurs, des mouvements anormaux voire choréiques. Le décès est susceptible de survenir au décours de cette phase aiguë ou subaiguë mais souvent une seconde étape s'installe où se chronicisent divers états cliniques. Ainsi selon les signes on distingue plusieurs formes cliniques : cérébelleuses, bulbo-protubérantielles et même médullaires avec des paraplégies. Cruchet indique que les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques avec bradykinésie se rencontrent dans 30 à 40% des cas.

L'analyse de Jean-René Cruchet à partir des quarante cas d'encéphalite (2) suscite la controverse avec le rapport de Constantin von Economo, intitulé « *Encephalitis lethargica* » et paru le 10 mai 1917 dans le *Wiener Klinische Wochenschrift* (8). Dans cette publication von Economo écrit : « Il s'agit d'une espèce de maladie du sommeil, pouvant aller d'une simple envie de dormir au plus profond sopor et coma... Parmi les principaux symptômes, les muscles des yeux y sont particulièrement intéressés. Il y a une légère ptose des paupières qui n'est pas simplement due à l'action physiologique de la somnolence mais à une véritable ptose paralytique ... ». Mais le symptôme capital de cette maladie est le sommeil du patient. Von Economo rapproche cette maladie d'une épidémie semblable décrite par Camerarius en 1712. Et il dit en conclusion : « Nous croyons que cette encéphalite, d'apparition épidémique, a comme symptôme caractéristique d'être une maladie du sommeil (*Schlummersucht*) ». Il parlera ainsi de maladie du sommeil européenne.

C'est donc contre cette conception trop étroite que Cruchet s'est élevé. Pour lui l'encéphalite léthargique n'est qu'une forme de l'encéphalomyélite épidémique diffuse pouvant toucher tout le névraxe (9). Ainsi Cruchet a non seulement la priorité de la paternité de la description de l'affection mais aussi de celle de la compréhension de son mécanisme physiopathologique. Cette réalité est clairement affirmée par Ch. Achard dans la préface de l'ouvrage de Jean René Cruchet sur *L'Encéphalite Épidémique* paru en 1928 chez G. Doin (10,11). Cependant, il n'est pas rare que l'on omette le nom de Cruchet au seul profit de son collègue autrichien. Pourquoi cette négligence à l'égard du médecin bordelais ? Vraisemblablement parce que la renommée de von Economo à l'époque est forte grâce au travail qu'il fait, en 1925, sur la classification cytoarchitectonique cérébrale. Malgré tout, on parle d'encéphalite épidémique (ou léthargique) de von Economo et Cruchet...

Quelle est l'origine de l'encéphalite épidémique ?

Un premier point à préciser dans l'histoire et l'origine de l'encéphalite épidémique est qu'elle n'est pas en relation avec la grande épidémie de la grippe espagnole survenue après la grande guerre de 1918 à 1920. Gardons présent à l'esprit que les premiers cas d'EE rapportés par Cruchet remontent à 1915, c'est-à-dire bien avant le début de la pandémie grippale (9,10). Cette redoutable épidémie est faussement attribuée dans un premier temps à une bactérie, *hémophilus influenzae* (12). On sait aujourd'hui qu'elle est due au sous-type H1N1 du virus de la grippe (13,14).

Alors quel est l'agent responsable de l'encéphalite épidémique ?

Un courant de pensée assez récent fait de l'EE une maladie auto-immune en réponse à une infection à streptocoques β -hémolytique. En 2009 Dale et coll. rassemblent à partir de vingt cas d'encéphalite léthargique sporadique qu'ils ont colligés le faisceau

d'arguments suivant (15). La majorité de ces patients a présenté une pharyngite précédant les troubles neurologiques. De plus tant dans le sérum que le LCS de ces derniers, on a pu mesurer des anticorps antistreptolysine O et des bandes d'immunoglobulines (OCB) traduisant une activité immuno-inflammatoire pathologique. Par ailleurs, l'imagerie par IRM a révélé une forte activité inflammatoire exprimée au niveau des ganglions de la base. Enfin ces patients ont plutôt bien réagi à un traitement anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Il est pertinent d'indiquer que dans plusieurs maladies neurologiques ou psychiatriques associées à une infection à streptocoques incluant la chorée de Sydenham et les PANDAS (affections pédiatriques autoimmunes associées à une infection à streptocoques), on détecte des anticorps à des antigènes neuronaux (16). Ces anticorps sont susceptibles d'établir une réaction croisée avec des lysogangliosides sur la surface neuronale. Ainsi, peuvent se former des auto-anticorps ganglions de la base source de lésions pour ces structures sous-corticales (17). Dale a montré, dans le sérum et le LCS de ces mêmes patients, la présence de tels anticorps. Un débat, cependant, s'est fait jour sur la spécificité de ces anticorps (15).

Enfin, en termes de transmissibilité de ces pathologies, il est intéressant de rappeler que déjà von Economo, en 1931, avait transmis l'EE à des chiens par la vaccination antistreptococcique (18). Très récemment, même, Hallett et coll. en 2000 (19) et Taylor et coll. en 2002 (20), ont transféré par voie intracérébrale du sérum de sujets porteurs de syndrome de Gilles de la Tourette à des rats qui ont exprimé par la suite une symptomatologie voisine de ce trouble. L'EE fait possiblement partie de ce spectre de maladies auto-immunes post-streptococciques (21). Cependant, en 2012, d'autres auteurs, Dourmashkin et MacCall, ont découvert un entérovirus susceptible d'être impliqué dans la genèse de l'EE. La discussion n'est donc pas close (22).

L'Encéphalite épidémique, l'Art et la Société.

L'encéphalite épidémique a conduit le neurologue Oliver Sacks à écrire en 1973 un ouvrage intitulé *L'éveil (Awakenings) ou cinquante ans de sommeil* (23). Dans ce dernier il évoque comment il traite quelques patients frappés dans les années 1920 par l'encéphalite épidémique et stagnant depuis dans un état léthargique et bradykinétique. Il profite de la découverte en 1969 des effets de la L-DOPA sur la maladie de Parkinson pour stimuler les systèmes dopaminergiques défaillants de ces sujets post-encéphalitiques (24). Il a la surprise d'en « réveiller » plusieurs, qui retrouvent même une activité proche de la normale. Hélas, et inéluctablement, après des temps variables, ces patients deviennent dyskinétiques, ce qui contraint à suspendre la L-DOPA-thérapie. Dès lors, ils replongent dans leur somnolence ...

Ce livre a inspiré Harold Pinter pour la pièce *Une sorte d'Alaska* (1987) et aussi Penny Marshall pour son film plein d'émotion *L'éveil*, avec Robert de Niro et Robin Williams (1990). D'autres ouvrages renvoient à l'encéphalite épidémique. C'est le cas du roman d'Agatha Christie *L'affaire Prothéro* en 1930, également publié sous le nom de *Meurtre au presbytère*. Il y est évoqué l'encéphalite léthargique à plusieurs reprises, il lui est imputé, en particulier, la déviance comportementale d'un des protagonistes : le vicaire Hawes (25). On trouve aussi des allusions à l'encéphalite épidémique dans le roman de Neil Gaiman, *The Sandman : Preludes and Nocturnes*, même si le nom de la maladie n'est pas clairement mentionné dans l'ouvrage. L'encéphalite épidémique est également évoquée dans la série télévisée *ReGenesis*, lors des derniers épisodes de la deuxième saison. À titre anecdotique indiquons que deux personnalités furent touchées par l'encéphalite épidémique : la mystique Marthe Robin (1918) et le député et dandy Boni de Castellane (1921).

Conclusion : Jean-René Cruchet et Paul Delmas-Marsalet, précurseurs des Neurosciences à Bordeaux

Jean-René Cruchet, à côté de ses travaux sur l'encéphalite épidémique initiés sur le front de la Grande Guerre, s'est toujours intéressé aux mouvements anormaux. Il a publié, en 1901, une étude sur le tic convulsif (26) et surtout, en 1907, un traité sur le torticolis spasmodique, affection d'ailleurs dénommée maladie de Cruchet (27). Ajouté à son analyse princeps de la bradykinésie parkinsonienne post-encéphalitique, ceci manifeste un réel tropisme pour les altérations induites par la pathologie des noyaux gris centraux. Ce penchant n'a pas échappé à un de ses internes, Paul Delmas-Marsalet, qui allait développer, par la suite, une véritable approche expérimentale de ces structures sous-corticales. Delmas-Marsalet fut le premier, dans sa thèse en 1925, à réellement montrer les effets de la destruction et de la stimulation du noyau caudé chez le chien (28). Il a analysé comment la suppression ou l'excitation du noyau caudé déclenchait chez cet animal des « mouvements de manège » respectivement ipsi ou controlatéral. Cette étude a été déterminante dans la découverte du rôle des corps striés sur la régulation du mouvement volontaire et de là, dans la définition des systèmes pyramidal et extra-pyramidal. Les travaux de Delmas-Marsalet ont été annonciateurs des recherches menées plus tard sur le système dopaminergique nigro-néostriatal par l'école suédoise (29). D'une certaine façon Jean-René Cruchet et ensuite Paul Delmas-Marsalet ont joué un rôle précurseur dans le développement des neurosciences sur le campus de Bordeaux. Il n'est donc pas surprenant que la découverte expérimentale de la stimulation à haute fréquence (SHF) du noyau sous-thalamique et de ses effets bénéfiques sur l'akinésie et l'hypertonie chez le singe rendu parkinsonien par le MPTP ait été faite dans un laboratoire bordelais (30). Une équipe grenobloise transféra ensuite la SHF à

l'homme pour traiter les formes fluctuantes et résistantes de maladie de Parkinson (31).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) VERGER H. et CRUCHET R., *Les états parkinsoniens et le syndrome bradykinétique*. 1925, Librairie J.-B. Baillière et fils. Paris 205 p.
- (2) CRUCHET R., MOUTIER J., CALMETTES A., « Quarante cas d'encéphalomyélite subaigüe », 1917, *Bull. Soc. Med. Hop*, Paris 27 avril, 41, 614-616.
- (3) GUILLAIN G., MOLLARET P., *Les séquelles de l'encéphalite épidémique*, 1932, Doin, Paris.
- (4) VILENSKY J.A., GOETZ C.G., GILMAN S., "Movement disorders with encephalitis lethargica : a video compilation", 2006, *Mov. Disord.*, 21, 1, 1-8.
- (5) BLOCQ P., MARINESCO G., « Sur un cas de tremblement parkinsonien hémiplégique, symptomatologie d'une tumeur du pédoncule cérébral », 1893, *C.R. Soc. Biol. Paris*, 5, 105-111.
- (6) BRISSAUD E., *Leçons sur les maladies nerveuses. Salpêtrière 1893-1894*, publiées par Henry Meige, 1895, Masson, Paris.
- (7) TRETIAKOFF C., *Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du Locus Niger de Soemmering avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*. 1919, Thèse, Paris.
- (8) VON ECONOMO K., « Encephalitis lethargica », *Wiener klinische Wochenschrift*, 1917, 10 mai, 30, 581-585.
- (9) CRUCHET R., *Encéphalite léthargique de C v. Economo et encéphalomyélite épidémique*, 1929, Masson et Cie Editeurs, Paris, 11 p.
- (10) CRUCHET R., *Encéphalite épidémique. Ses origines, ses 64 premières observations connues*, 1928, Gaston Doin et Cie Editeurs, Paris, 135 p.
- (11) ACHARD Ch., « Encéphalite léthargique », 1923, *Progrès Médical*, 219-221.
- (12) MCCALL S., VILENSKY J.A., GILMAN S. et TAUBENBERGER J.K., "The Relationship between encephalitis lethargica and influenza : a critical analysis", 2008, *J. Neurovirol*, 13, N° 3, 177-185.
- (13) SPINNEY L., *La grande tueuse*, 2018, Albin Michel, Paris.
- (14) VINET F., *La grande grippe 1918. La pire épidémie du siècle*, 2018, Vendémiaire, Paris.

- (15) DALE R.C, CHURCH A.J., SURTEES R.A., LEES A.J., ADCOCK J.E., HARDING B., NEVILLE B.G., GIOVANNONI G., “Encephalitis lethargica syndrome : 20 new cases and evidence of basal ganglia autoimmunity », 2004, *Brain*, 127, 1, 21-33.
- (16) PERLMUTTER S.J., LEITMAN S.F., GARVEY M.A., HAMBURGER S., FELDMAN E, LEONARD H.L, “Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood”, 1999, *Lancet*, 354, 1153-1158.
- (17) LANG B., DALE R.C, VINCENT A., “New autoantibodies mediated disorders of the central nervous system”, 2003, *Curr. Opin. Neurol.*, 16, 351-357.
- (18) VON ECONOMO C., *Encephalitis lethargica, its sequelae and treatment*, 1931, Oxford University Press.
- (19) HALLETT J.J., HARLING-BERG C.J., KNOPF P.M., STOPA E.G., KIESSLING L.S., “Anti-striatal antibodies in Tourette syndrome cause neuronal dysfunction”, 2000, *J. Neuroimmunol.*, 111, 195-202.
- (20) TAYLOR J.R., MORSHED S.A., PARVEEN S., MERCADANTE M.T., SCAHILL L., PETERSON B.S., “An animal model of Tourette’s syndrome”, 2002, *Am. J. Psychiatry*, 159, 657-660.
- (21) VINCENT A., “Encephalitis lethargica : part of a spectrum of post-streptococcal autoimmune diseases ?”, 2004, *Brain*, 127,1, 2-3.
- (22) DOURMASHKIN R.R., DUNN G., CASTANO V., MCCALL S.A., “ Evidence for an enterovirus as the cause of encephalitis lethargica”, 2012, *BMC Infections disease*, vol 12, p. 136.
- (23) SACKS O., 1987, *L'éveil*, Seuil, Paris.
- (24) COTZIAS G.C, PAPAVALIOU P.S., GELLENE R., “ Modification of parkinsonism. Chronic treatment with L-DOPA”, 1969, *New Engl. J. Med.* 280, 337-345.
- (25) CHRISTIE A. (1890-1976), *L’Affaire Prothero*, 1965, Librairie des Champs Elysées, Paris.
- (26) CRUCHET J.R., Étude critique sur le tic convulsif et son traitement gymnastique. 1901, éditeur Bordeaux.
- (27) CRUCHET J.R., *Traité des torticolis spasmodiques*, 1907, Masson, Paris.
- (28) DELMAS-MARSALET V.A.P., *Contribution à l’étude des fonctions du noyau caudé. Thèse pour le doctorat en médecine*, 1925, Imprimerie de l’académie et des facultés de Bordeaux, Y. Cadoret. Bordeaux, 160 p.

- (29) UNGERSTEDT U., "Adipsia and aphagia after 6-hydroxydopamine induced degeneration on the nigro-striatal dopamine system", 1971, *Acta Physiol. Scand.* (c), suppl., 367, 95-122.
- (30) BENAZZOUZ A., GROSS C., FÉGER J., BORAUD T. and BIOULAC B., "Reversal of rigidity and improvement in motor performance by subthalamic high frequency stimulation in MPTP treated monkey", 1993, *Eur. J. Neurosc.*, 5, 382-389.
- (31) POLLAK P., BENABID A.L., GROSS C., GAO D.M., LAURENT A., BENAZZOUZ A., *et al.*, "Effets de la stimulation du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson », 1993, *Rev. Neurol.*, 149, 175-176.

