THE JOURNAL OF NEUROLOGY, NEUROSURGERY AND PSYCHIATRY

FOUNDED BY S. A. K. WILSON

VOL. 9. [New Series]

APRIL, 1946

No. 2

UNE MALADIE FAMILIALE CARACTÉRISÉE PAR UNE ANGIOMATOSE DIFFUSE CORTICO-MÉNINGÉE NON CALCIFIANTE ET UNE DÉMYÉLINISATION PROGRESSIVE DE LA SUBSTANCE BLANCHE

PAR

PAUL DIVRY (LIÈGE) et LUDO VAN BOGAERT (ANVERS)

(Travail de la Section de Neurologie et de Neuropathologie de l'Institut Bunge (Berchem-Anvers) et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Service de Psychiatrie de l'Université de Liège)

avec la collaboration de V. Schepens (de Ziekeren) et de A. Petermans (de Jeuk)

(RECEIVED 17TH JANUARY, 1946)

Au début de l'année 1939, l'un de nous (P. D.) eut l'occasion d'examiner au Dispensaire d'Hygiène Mentale de Liège deux frères se présentant avec un tableau clinique assez particulier et difficilement classable. Ils furent, à sa demande, hospitalisés à la Section Neurologique de l'Institut Bunge et suivis depuis cette date.

Observation I

Hubert Sik . . . 35 ans.

Histoire.—La scolarité a été bonne. A effectué son service militaire. Des taches marbrées de la peau auraient existé depuis la naissance, au niveau du dos, mais auraient augmenté beaucoup depuis l'âge de 20 ans. Crises d'épilepsie depuis l'âge de 24 ans. Après les 2 ou 3 premières crises, a été paralysé du côté gauche; cette paralysie a duré 2 mois, après quoi le sujet s'est remis progressivement à marcher. Depuis lors, a présenté des crises presque quotidiennes; avait cependant des répités de quelques jours. Le malade se plaignait de vertiges, parfois de céphalée. Pas de vomissements. Avant l'apparition des crises, était occupé dans une usine.

Examen a été pris en observation à l'Institut Bunge en mai 1939. A l'inspection: développement harmonieux, pannicule adipeux suffisant. Cyanose des extrémités remontant jusqu'aux genoux et aux coudes. Présence d'une tache café au lait, dans l'aîne gauche. A côté et au dessus de cette tache café au lait, une zone de décoloration de la peau de la grandeur d'une pièce de cent sous. Les poils sont plus développés à gauche qu'à droite et aux mêmes endroits où nous observerons cette pilosité chez son frère. Les marbrures de la peau se retrouvent exactement aux mêmes endroits que chez le frère cadet: au milieu du dos, se dirigeant en bandes vers les parties latérales du tronc, au niveau de la région antéro-externe de la jambe.

L'attitude est celle d'une hémiplegie gauche fruste. Il marche les jambes légèrement écartées, avec une tendance à la rétropulsion. Le pied gauche reste légèrement en retard sur le droit. Les mouvements de balancement du bras gauche manquent. Par moments, la tendance à la rétropulsion est telle qu'il est entraîné vers l'arrière et qu'il tombe sans faire aucun mouvement pour se rattraper. A la palpation des différents segments des membres gauches, on n'observe aucune contracture ni pyramidale, ni extra-pyramidale. Il n'y a certainement pas de roue dentée. La figure est indifférente et figée, le sourire à peine ébauché, mais par moments, on observe un rire légèrement spasmodique rappelant celui des pseudobulbaires au début. La parole est lente, non

scandée, légèrement assourdie et gutturale. Les mots d'épreuve sont répétés correctement, mais à la fin des phrases, le ton de la voix s'atténue très rapidement comme chez les parkinsoniens ou les pseudobulbaires artérioscléreux. Les réflexes tendineux sont conservés partout; ils sont même vifs, surtout à gauche, avec, de ce côté, clonus du pied (Hoffmann). Le réflexe masséterin est vif. Les réflexes cutanés sont conservés. Le cutané plantaire se fait en extension à gauche, en flexion à droite. Les réflexes vélopalatin et pharyngien sont conservés. Il n'y a pas de troubles cérébelleux décelables et la sensibilité est intacte pour autant qu'on peut l'apprécier, étant donné l'état mental du sujet. Au point de vue psychique; gros troubles de la mémoire et de l'attention, crises de colère pour des futilités. Il est impossible d'avoir une conversation. Paraphasies et de temps à autre des néologismes intelligibles. Il est extrêmement préoccupé de son frère cadet. Au point de vue ophtalmologique (Mme le Dr. André), le champ visuel pris à la main montre une hémianopsie gauche incomplète prédominant au quadrant inférieur à l'œil droit; complète à l'œil gauche. Les pupilles sont très dilatées à l'obscurité, le réflexe pupillaire normal. Le fond d'œil est normal.

Examens de laboratoire (Dr. Verschaegen). Urine: absence de sucre, réaction acide, densité 1024, traces indosables d'albumine. Sang: cholestérol 154 mg. pour cent., urée 65 mg. pour cent., Wassermann et Kahn négatifs; albuminose totale 7.9 g. pour cent. Liquide céphalo-rachidien: cellules 1 pour c.mm.³; albumine 0.15 pour cent.; Pandey négatif; or colloïdal normal; B.W. négatif.

Courbe d'hyperglycémie provoquée:

Dosage du glucose à jeun, 55 mg. pour cent.

Ingestion de 50 g. de glucose dans 250 c.c. d'eau, Dosage du glucose 45 min. après l'ingestion, 88 mg. pour cent.

Dosage du glucose 90 min. après l'ingestion, 99 mg. pour cent.

Dosage du glucose 135 min. après l'ingestion, 72 mg. pour cent.

Examen oto-vestibulaire ne peut-être pratiqué en raison de son état mental.

Examen radiologique du crâne (Dr. Wéry) montre un crâne volumineux et très ossifié. Selle turcique normale. Le bord externe du pariétal est érodé.

Evolution.—Il est entré à l'asile de Ziekeren 1940 où l'un de nous (S.) a pu le suivre jusqu'à sa mort. Au moment de son entrée, il présentait un état démentiel avéré avec réactions de fureur et parfois de nombreux accès épileptiques. La déchéance mentale demeurerait globale. Il y avait en outre une hémiplegie spastique gauche et de l'incontinence des sphincters. Le pied

gauche était cyanosé. Le signe de Babinski persistait à gauche. Les crémastériens étaient abolis. Les cutanés abdominaux abolis à gauche. Le rotulien droit aboli également. Il est décédé dans un état de cachexie marquée le 2/1/1942.

Observation II

Maurice Sik . . . 32 ans.

Histoire.—Les anomalies de la peau existaient déjà à l'âge de 18 ans. Il aurait toujours été un mauvais élève, la mémoire devient plus mauvaise dès l'âge de 20 ans. Première crise épileptique à 24 ans. Crises moins fréquentes que chez Hubert: intervalles de 15 jours à 3 semaines. Depuis le début, tremblement à gauche qui a été s'accroissant. Pas d'hémiplégie. Cependant, le 28/2/39, on note des réflexes tendineux plus vifs à gauche, avec Hoffmann positif; Babinski négatif. Léger affaiblissement de la commissure labiale gauche. Collaboration aux examens médiocre.

Examen a été pris en observation à l'Institut Bunge en même temps que son frère en mai 1939. A l'inspection: sujet bien musclé et nourri, présentant sur tout le corps des marbrures bleuâtres, rappelant la cutis marmorata congenita et particulièrement marquées au niveau des fesses et de la partie postérieure des cuisses. Au niveau des omoplates et du dos, les dessins sont symétriques et se ramifient à partir de la ligne médiane vers les flancs comme les branches d'un arbre se séparant du tronc. Ces marbrures se vident à la vitropression. On observe, en outre, plusieurs plages d'achromie avec hyperchromie de la peau interposée, également symétriques: elles existent dans les deux plis inguinaux d'où elles remontent vers les crêtes iliaques. Les poils sont plus développés au niveau de l'hémicorps gauche, particulièrement au niveau d'un placard sous-scapulaire. Acrocyanose très intense des mains et des avant-bras. Bandes de sclérose unguéale surtout au niveau de l'annulaire et du petit doigt.

Dans l'attitude debout, rien de particulier. Quand on le laisse debout abandonné à lui-même, il prend d'instinct certaines attitudes: la main gauche prend tantôt la position de la main d'accoucheur comme chez les parkinsoniens, tantôt le poing est fermé en hyperflexion sur l'avant-bras, le pouce étendu en adduction sur la griffe: tantôt tout le bras gauche est reporté derrière le dos, en extension-pronation, rappelant le bras décrébré. La démarche est un peu raide, les jambes sont plus écartées que normalement et les talons sont assez brusquement appliqués sur le sol. Les automatismes de la marche, du retournement, de se mettre debout, quand il est assis, sont normaux.

On est frappé cependant chez un jeune homme apparemment sain, de la pauvreté des initiatives motrices. Les actes les plus élémentaires sont accomplis lentement, comme si, à tout moment, il devait réfléchir pour enchaîner. La mise en train est lente. Il se sert des objets les plus courants avec perplexité et hésitation: il les reconnaît cependant et les épreuves classiques de l'apraxie sont négatives. Le moindre des actes paraît demander une attention de toutes les minutes: il s'habille correctement mais avec le soin attentif qu'il mettrait à une opération arithmétique: de temps en temps, la succession des gestes s'enraie et il conserve l'attitude jusqu'à ce qu'on l'incite à un nouveau démarrage. Pas de conservation des attitudes imposées. Au cours de ces arrêts, on voit apparaître des mouvements involontaires. On peut d'ailleurs les faire naître en plaçant les segments du membre dans des attitudes de demi-repos. Ce sont de petits mouvements stéréotypés: le geste de faire tomber du bout de l'index les cendres d'une cigarette imaginaire, le geste de frotter l'ongle de son pouce contre la face palmaire de l'index fléchi. Ces stéréotypes sont rythmiques (15 à 20 par minute). Elles s'exagèrent ou apparaissent quand on lui parle, qu'on le fait rire, disparaissent au cours de l'action volontaire ou dans un état de relâchement complet (fauteuil colonial). La parole est projetée, la tonalité s'abaissant rapidement sur la fin des phrases, non scandée, gutturale. De

temps à autre, il avale des syllabes de son Ave Maria. Pas de palilalie.

Pas d'hypertonie, pas de roue dentée. Les réflexes cutanés sont conservés et normaux. Les réflexes tendineux sont vifs aux membres inférieurs. Les épreuves cérébelleuses sont bien exécutées. Il n'y a aucun trouble sensitif décelable, pas d'erreur de topographie de stéréognosie. Au point de vue psychique: on arrive à prendre contact avec lui, mais rapidement, il se fatigue: prend un air absent, distrait, répond à côté des questions qu'on lui pose. Après quelques minutes de repos, il répond à nouveau puis rapidement, il redevient confus. Quand on l'abandonne à lui-même dans sa chambre, on le retrouve déshabillé, avec ses vêtements éparpillés dans les différents coins et il est incapable de se rhabiller seul. Très sensible et émotif surtout en ce qui concerne son frère. Pas de gloutonnerie. Au point de vue ophtalmologique (Mme le Dr. André): le champ visuel pris à la main semble intact, il y a une légère hésitation dans le quadrant inférieur gauche. Les pupilles réagissent normalement. Le fond d'œil est normal.

Examen de laboratoire (Dr. Verschraegen).—Urines: absence de sucre, réaction acide, densité 1024, albumine 70 mg. pour cent. Sang: cholestérol 130 mg. pour cent., urée 69 mg. pour cent., Wassermann et Kahn négatifs. Courbe d'hyperglycémie provoquée:

dosage du glucose à jeun, 96 mg. pour cent.

dosage du glucose ingestion de 50 g. de glucose dans 250 c.c. d'eau.

dosage du glucose 45 min. après l'ingestion 134 mg. pour cent.

dosage du glucose 90 min. après l'ingestion 123 mg. pour cent.

dosage du glucose 135 min. après l'ingestion 120 mg. pour cent.

albumines totales: 8.3 g. pour cent.

Liquide céphalo rachidien: cellules 7 pour c.mm.³ albumine 48 mg. pour cent.; Pandy négatif; B.W. négatif; or colloïdal normal.

L'examen vestibulaire (Dr. Helsmoortel) ne montre aucune anomalie.

L'examen radiologique du crâne (Dr. Wéry) montre, comme chez le frère, un crâne volumineux, très ossifié, avec des irrégularités d'apparence érosive, au bord externe du pariétal. La selle turcique est normale.

Evolution.—Il entre le 5/10/1940 à l'asile de Z . . . où il fut suivi par l'un de nous jusqu'au 12/1/1945. On assista à une regression complète des facultés intellectuelles. Une dysarthrie apparut avec un tremblement généralisé rappelant les tremblements parkinsoniens. Les accès épileptiques devinrent plus nombreux. Il mourut subitement pendant le déjeuner. Une autopsie ne put être obtenue.

Le tableau clinique présenté par ces deux frères comporte: 1. une histoire d'épilepsie apparue dans la troisième décennie de la vie, s'accompagnant assez rapidement d'un arrêt de développement intellectuel et de signes moteurs dimidiés. 2. un état mental caractérisé au début par des troubles de la mémoire, de l'attention et du jugement, une instabilité puérile. Ces troubles conduisent assez rapidement à un état démentiel global. 3. un syndrome neurologique comportant une hémiplégie gauche du type pyramidal avec des hypercinésies variées (mouvements involontaires rythmiques) des doigts apparaissant dans la position de demi-repos ou à l'occasion d'une émotion. Chez l'un: c'est un tremblement global rappelant le tremblement parkinsonien; chez l'autre: ce sont des anomalies d'attitudes segmentaires rappelant tantôt la rigidité extrapyramidale des parkinsoniens, tantôt la rigidité décrébrée; des troubles de la parole se rapprochant surtout de

ceux des pseudo-bulbaires, une diminution de la mimique et une hémianopsie en quadrant ou plus complète à gauche. 4. des signes somatiques dont quelques-uns certainement constitutionnels: ce sont l'angiomatose cutanée marbrée congénitale à topographie symétrique, un excès de développement du système pileux de la moitié du corps où existent surtout les troubles neurologiques; des désordres pigmentaires localisés de la peau, des troubles trophiques des ongles; on note encore une acrocyanose des extrémités, surtout à gauche, exagérée par l'attitude debout ou la flexion du corps, de petits signes de sclérose rénale, une densité anormale des os du crâne avec présence d'érosions particulières dans la région pariétale. Les métabolismes de l'eau, des protéines, des hydrates de carbone, des graisses ne sont pas troublés et la syphilis peut-être exclue.

L'étude de la famille Sik . . . n'est pas aussi fouillée que nous l'aurions souhaité; un grand nombre de sujets sont cependant personnellement connus de l'un de nous (P.), et ont été examinés et suivis par lui, comme médecin de famille, pendant un certain nombre d'années.

La Famille Sik. (Fig. 1).—Les descendants d'Henri Sik . . . arrière grand-père paternel de nos malades, sur lequel nous n'avons aucun renseignement, se divisent en trois branches. La première branche celle de Pierre S . . . (I/1) n'offre pas d'intérêt neurologique. Pierre S . . . (I/1) est décédé à l'âge de 60 ans de pneumonie, sa femme est morte, jeune, d'appendicite. Il lui laisse deux enfants. Une fille Clémentine (II/1) morte en 1937 d'une hémorragie cérébrale à l'âge de 53 ans, un fils Joseph (II/2) mort de tuberculose pulmonaire. De Clémentine descendent Georges (III/1) né en 1910, décédé en 1932 d'un cancer abdominal et Marie (III/2) encore en vie et bien portante. De Joseph, sont issues une fille Marie (III/3) morte à 18 ans de tuberculose pulmonaire, une seconde fille Julie (III/4), épouse J . . . morte en 1932 d'une maladie d'Osler et qui laissa une fille Marie (IV/1) bien portante.

La seconde branche de Joseph S . . . (I/2) groupe

les cas neurologiques que nous avons décrits. Joseph S . . . est mort à 73 ans apparemment sans troubles mentaux. Il avait épousé Anne Marie Be . . . (I/3) qui aurait fait, à l'âge de 50 ans, un épisode mental pour lequel elle a été placée à l'Asile de St. Trond. Le registre porte "plaintes interminables, lamentations, accès de colère, propos inconvenants, pleurs, prétend que son mari se dérange et dépense l'argent. Hallucinations, conversation fort libre, malade inquiète, agitée, soupçonneuse." Au bout de deux mois (29/3/1888), elle est retournée chez elle. Son état mental n'a plus jamais été normal depuis et elle est décédée en 1905. Il n'y a aucune notion d'hémiplégie ni d'épilepsie à retrouver dans son anamnèse. Joseph S . . . eut trois enfants: le premier Albert Sik . . . (II/3) né en 1867 est décédé à l'âge de 14 ans; il n'a marché qu'à l'âge de neuf ans était un grand arriéré dès la naissance, resta de petite taille et séjourna, pour des troubles mentaux, à l'Asile de St. Trond pendant cinq à six mois. Nous n'avons pas réussi à retrouver son observation. Le second enfant de Joseph est Maximilien Sik . . . (II/4) père de nos malades. Il ne présente aucun trouble neurologique ni mental. Il a épousé Marie Moniq . . . et de ce mariage sont issus neuf enfants. Urbain (III/5) né en 1892 est marié et a deux filles (IV/2 et IV/3), b.p. Berthe (III/6) née en 1893 est mariée et a une fille et trois fils (IV/4 à IV/7). Henriette (III/7) née en 1895 est mariée et a un fils (IV/8). Irma (III/8) née en 1896 est mariée et a un fils (IV/9) et une fille (IV/10). Félix (III/9) né en 1898 est marié et a une fille (IV/11). Augustin (III/10), né en 1901, fut atteint de la même maladie que ses deux frères. Elle débuta chez lui à l'âge de 23 ans par des crises d'épilepsie. Les modifications de la peau existaient depuis la naissance et étaient, aux dires des parents, du même aspect que celles qu'on observe chez Hubert et Maurice. La pigmentation du tronc et du bassin était aux dires du père plus foncée. Les troubles mentaux apparurent à l'âge de 27 ans et n'évoluèrent que très lentement. Il présenta une hémiplégie gauche et des troubles du langage depuis l'âge de 32 ans et mourut dans un état de démence complète avec gâtisme à l'âge de 41 ans. Il laisse une fille (IV/12) âgée actuellement de 18 ans. Hubert (III/11) né en 1905 fait l'objet de notre première observation et n'a pas de descendants. Maurice (III/12) né en 1907 fait l'objet de notre deuxième observation et laisse un fils (IV/13). Marcel (III/13) né en 1911 est marié et a un enfant âgé de 4 mois (IV/14).

FIG. 1.

La troisième branche est issue de Léonie Sik . . . (II/5) encore en vie et bien portante. Elle épousa: en premières noces, Mor . . . (II/6) dont sont issus, Germaine M . . . (III/14) qui a à son tour trois filles b.p. (IV/15 à IV/17) et Jeanne (III/15) décédée d'un cancer du cholédoque en 1942, sans descendance; en secondes noces, Verb . . . (II/7) dont trois enfants, Joseph V . . . (III/16) b.p. Berthe (III/17) épouse Lat . . . ayant une fille (IV/18) et Albert (III/18) qui a un fils (IV/19) b.p.

On voit donc que la descendance du grand oncle de nos malades et de sa tante est indemne au point de vue neurologique. Par contre la grand-mère maternelle et un oncle ont présenté des troubles mentaux graves. Nous avons pour être complets exploré pour ces motifs, la descendance de la grand-tante maternelle Angelina B . . . (I/4). Angelina B . . . une alcoolique invétérée, est morte à 70 ans avec rhumatisme déformant grave et démente. Elle avait épousé Joseph V . . . (I/5) décédé à l'âge de 60 ans d'une affection rhumatismale. De ce mariage sont issus: Joseph V . . . (II/8) mort en 1939 et Bertha (II/9) épouse V . . . décédée également d'un rhumatisme articulaire déformant qui l'aurait complètement immobilisée en quelques années. De Joseph V . . . sont issus un fils Pierre V . . . (III/19) décédé également de rhumatisme déformant grave à l'âge de 30 ans et sans descendant; un fils (III/20) b.p.; une fille . . . (III/21) et une autre fille Marie (III/22) qui aurait présenté des troubles mentaux.

Sur les individus issus de la branche collatérale maternelle c.à.d. d'Angelina B . . . (I/4), elle même gravement atteinte au point de vue mental, nous n'avons pas de données personnelles; retenons seulement que sur ses six descendants en deux générations, il y a un cas de troubles mentaux et trois cas d'un rhumatisme grave déformant faisant en quelques années, des sujets qui en sont atteints, des malades grabataires. Dans l'ascendance directe de nos malades, c'est la sœur d'Angelina B . . . qui est atteinte de troubles mentaux alors que le grand-oncle paternel a donné naissance à une descendance intacte au point de vue mental et neurologique. Il y a donc des raisons de croire que les troubles mentaux sont introduits dans la Souche Sik . . . par les B . . . Dans la troisième génération, on voit brusquement apparaître trois cas de la même affection—alors que les descendants paraissent indemnes au moins actuellement. La non-transmission du caractère pathologique nouveau ne peut pas être affirmée d'une manière absolue à cause du jeune âge des sujets observés, bon nombre d'entr'eux ne dépassant pas les 20 ans, période où les parents ont commencé à présenter les premiers troubles mentaux et l'épilepsie. Aucun d'entr'eux n'offre, à notre connaissance, la peau marbrée congénitale. L'affection familiale se présente donc comme récessive et n'existe que chez les mâles.

L'autopsie de l'Observation I fut obtenue et exécutée par l'un de nous (S.), mais ne porta malheureusement que sur le cerveau. L'aspect macroscopique est tellement particulier que nous donnons ci-dessous le protocole complet de l'examen de cet organe.

Méninges.—La dure-mère est doublée des deux côtés d'une membrane pachyméningitique d'apparence jaune-brunâtre. La convexité des hémisphères cérébraux frappe immédiatement par un aspect foncé, presque noirâtre, des leptoméniges, résultant d'une abondance extrême des vaisseaux pie-mériens cheminant dans les sillons. Les leptoméniges sont particulièrement épaissies et fibreuses. A la surface des circonvolutions, on voit de nombreux petits vaisseaux sinueux, constituant

en certains endroits un véritable réseau d'une grande densité (Fig. 2a). Cette densification vasculaire est particulièrement accusée des deux côtés de la grande scissure interhémisphérique, sur une largeur de 3 à 4 cm., suivant les endroits. Cette angiomatose, de disposition assez symétrique, est diffuse: cependant, la partie antérieure des lobes frontaux en est indemne; il en est de même de la majeure partie des lobes temporaux; la partie inférieure des lobes pariétaux est respectée dans une certaine mesure (Fig. 2b). A la face inférieure des hémisphères, nous retrouvons le même aspect, particulièrement accusé à la face inférieure des lobes occipitaux et s'irradiant vers la face inférieure des lobes temporaux, les circonvolutions orbitaires ne sont pas intéressées. A la face interne des hémisphères, c'est la même anomalie, sauf au niveau des lobes frontaux (Fig. 2c). Le bord postérieur de l'hémisphère cérébelleux gauche et son voisinage présentent le même aspect angiomatoux, mais à un degré moins accusé qu'à hauteur du cerveau. Par contre, les leptoméniges médullaires ne montrent aucune particularité. Les gros vaisseaux de la base ont une paroi plutôt mince, mais sans doute un peu rigide, car ils restent béants: mais ils ne montrent aucune tache athéromatique.

Hémisphère droit.—Il paraît moins volumineux que le gauche, comme s'il était aplati transversalement; son poids est de 450 g. (contre 520 g. pour l'hémisphère gauche). A sa face interne, au dessus de la circonvolution limbique, on aperçoit une dépression longitudinale, commençant à hauteur de la moitié antérieure du corps calleux et se prolongeant en arrière sur le lobe occipital, au delà du bourrelet; cette dépression s'élargit d'avant en arrière et est particulièrement profonde au niveau du lobule quadrilatère; elle est comblée à ce niveau par un tapis leptoméningé très vascularisé, épais, fibreux, noirâtre, adhérent à la substance cérébrale. A côté de cette dépression majeure, on note, à la face externe de l'hémisphère droit, un affaissement des circonvolutions au voisinage du gyrus supramarginalis; une dépression cupuliforme particulièrement accusée siège au niveau de T1, à sa partie postérieure. Une coupe vertico-frontale pratiquée un peu en arrière du corps calleux c'est à dire perpendiculairement à la forte dépression de la face interne de l'hémisphère, montre qu'à ce niveau le cortex a pour ainsi dire disparu et que le matelas méningé fait corps avec la substance cérébrale; de même, le pallidum est très aminci au niveau des dépressions mentionnées à la face externe (région du g. supramarginalis). Sur cette coupe, on se rend compte également que la substance blanche a un aspect chagriné et est de consistance molle, comme dans une sclérose diffuse. Une coupe vertico-frontale, pratiquée plus en avant, perpendiculairement à la partie moyenne de la couche optique ne montre pas de lésions macroscopiques notables des noyaux opto-striés; le noyau amygdalien est bien dessiné. Mais, vers le haut, les circonvolutions supra-calleuses ont disparu (véritable porus) et la substance blanche correspondante présente un aspect de sclérose. Une coupe frontale en avant du corps calleux, dans l'aire du lobe frontal, montre une apparence normale de l'albugin; amincissement de l'un ou l'autre segment du cortex, dans les circonvolutions du dôme cérébral.

Hémisphère gauche.—Une coupe de Brissaud fait voir que, dans le striatum et notamment dans le putamen, les vaisseaux sont saillants sur la surface de la coupe; dans la couche optique, on note de petits foyers de ramollissement. Une coupe horizontale passant au dessus du corps calleux montre un aspect atrophique des circonvolutions postérieures de l'hémisphère, en même temps que la substance blanche y paraît criblée de vaisseaux; c'est à ce niveau que l'angiomatose des méninges est le plus accusée.

Cavités ventriculaires.—Il existe une hydrocéphalie assez notable des deux côtés; les noyaux caudés font une saillie accentuée dans les cavités ventriculaires. Le corps calleux présente un aspect atrophique de ses 2/3 postérieurs au moins; son genou paraît respecté, mais son corps et surtout son bourrelet sont nettement

amincis (Fig. 2). La surface ventriculaire est un peu chagrinée, notamment à hauteur de la tête des noyaux caudés et aussi à la surface du III^e ventricule.

L'examen microscopique rend compte de la qualité et peut-être du mécanisme formel de certaines particularités qui caractérisent cette affection. Nous avons d'abord étudié l'hémisphère droit, le plus gravement touché, ce qui correspond à la prédominance gauche des symptômes cliniques qu'on observe chez les trois membres de la famille qui furent atteints. Nous avons ensuite étudié l'hémi-

sphère gauche où les lésions sont moins étendues moins profondes et moins rapidement évolutives.

Technique.—De l'hémisphère droit, de grands blocs sont inclus à la celloidine (Nissl, Weil, Hématéine-éosine, Perdrau), après qu'ils ont été débités d'un certain nombre de coupes à congélation (Spielmeyer, Holzer, Rouge-Ecarlate, Crésyl-violet).

Le processus pathologique consiste, au point de vue de sa structure, dans l'association I^o d'une angiomatose leptoméningée, corticale et même

FIG. 2.

(a) Aspect angiomateux des leptoméniges, épaissies, fibreuses. Circonvolutions à peine visibles et traversées par de nombreux vaisseaux flexueux.

(b) Hémisphère droit. Angiomatose diffuse des leptoméniges, pôle frontal et lobe temporal respectés. Affaissement cupuliforme du cortex à hauteur du gyrus supra-marginalis et du gyrus angularis.

(c) Face interne droite de l'hémisphère droit. Matelas angiomatseux des régions postérieures. Dépression du cortex au dessus et en arrière du corps calleux, comblée par un tapis fibreux, très épais. Atrophie du corps calleux dans sa moitié postérieure. Hydrocéphalie.

axiale, 2° de nécroses intracorticales disséminées dans toute l'étendue du ruban de substance grise (sauf au niveau de rares circonvolutions que nous allons indiquer) et dans certains noyaux gris et 3° d'une sclérose diffuse typique.

Le processus d'angiomatose consiste en une prolifération des capillaires, des petits et moyens vaisseaux de la leptoméninge (surtout des veines) (Fig. 3a) des veines de petit et moyen calibre de l'écorce et de la région sous-corticale. Par dessus les zones non atrophiées de l'écorce, les vaisseaux sont suspendus dans une leptoméninge normale tant au niveau de la convexité qu'au niveau des sillons, sauf qu'elle est infiltrée de macrophages chargés d'hémossidérine.

Au niveau des zones atrophiées de l'écorce et de la substance blanche axiale, l'espace pío-arachnoïdien est matelassé par un tapis épais de fibrilles collagènes où sont suspendus des vaisseaux néoformes. On peut même voir ce réseau collagène d'une beau rouge caractéristique dans les van Gieson envahir les couches supérieures de l'écorce, en soulevant la moléculaire et les couches corticales les plus superficielles, chargées de formol-pigment ou de pigment hémossidérique. Cette organisation conjonctive d'un "ulcère cortical" est très particulière et nulle part elle ne se mélange à l'organisation gliofibrillaire de l'écorce voisine. Dans les mailles du tissu leptoménigé, on peut voir des mastocytes, des plasmocytes volumineux et des macrophages, parfois bi-nucléés. En outre, on note de petits amas lymphocytoides autour de certaines veines. La fibrose piale simple se continue ainsi dans les réseaux collagènes des nécroses corticales et sous-corticales et les fibrilles collagènes de ces réseaux s'engrènent étroitement avec celles de l'adventice, doublée sur la plupart des vaisseaux moyens et gros d'une fibrose épaisse.

Les vaisseaux néoformés sont avant tout des veines, mais il y a aussi des artères dont les deux parois sont bien imprégnées de collagène. Un certain nombre de ces vaisseaux sont thrombosés et reperméabilisés. Les altérations dégénératives sont rares. Il est incontestable cependant qu'on peut voir des hémorragies sous-endothéliales pénétrer dans la média, des épaississements fibreux limités sous-endothéliaux, des amas de cellules graisseuses sous-endothéliales. Ces altérations doivent être recherchées soigneusement: nous n'avons

trouvé que dans deux artères de calibre moyen dépendant de la sylvienne, une accumulation de cellules gonflées de graisse sous l'intima; en deux endroits également une hémorragie sous-endothéliale; en un seul endroit une fibrose sous-endothéliale, en un autre endroit les mêmes fibroses avec reperméabilisation par un capillaire. Quelques uns montrent à côté des altérations sous-endothéliales décrites plus haut une réaction lymphoïde adventitielle, secondaire mais qui reste toujours très discrète.

Les nécroses intracorticales sont celles qu'on peut observer dans n'importe quel processus vasculaire sous réserve que nulle part elles ne prennent un aspect pseudolaminaire systématisé: on observe des éclaircissements en entonnoirs, en fer de lance, des éclaircissements ovalaires orientés dans le sens de cellules corticales, arrondis, en bandes obliques à l'égard de la surface du cortex, en plaques coalescentes de telle sorte que, de toute une circonvolution, il ne peut rester que quelques îlots cellulaires dispersés. Dans certaines nécroses, la glie elle-même est rare; dans d'autres, au contraire, on observe une densité gliale anormale surtout autour des vaisseaux. Dans les Holzer, ces faisceaux gliofibrillaires sont fort beaux et de formes variées. On observe ces nécroses incomplètes dans toutes les circonvolutions sauf au niveau de la partie orbitaire de F. I, de la circonvolution droite de la partie intra-hémisphérique de F. I. Dès qu'on aborde, dans cette dernière circonvolution, la convexité on voit aussitôt reparaitre les altérations dans le dôme. Elles sont moins graves qu'ailleurs dans les circonvolutions fusiforme et de l'hippocampe mais elles n'y font pas entièrement défaut. Enfin, en arrière du pli courbe elles ne manquent nulle part. On en retrouve dans le noyau caudé, près de la veine striothalamique, dans les noyaux internes de la couche optique et exceptionnellement dans le putamen. On peut voir tous les types de nécrose incomplète décrits dans la littérature de l'artériosclérose cérébrale, depuis la "gliose périvasculaire" d'Alzheimer jusqu'aux aspects se rapprochant de "l'atrophie verruqueuse" (Fig. 4a and b). Certains foyers corticaux provoquent une ombilication du dôme de la circonvolution et réalisant un aspect "fissuraire" qui justifie l'apparence macroscopique décrite au niveau de la face interhémisphérique dans les deux tiers postérieurs des circonvolutions du corps calleux, du lobule paracentral et quadrilatère.

La destruction peut atteindre un degré plus avancé. Sur une coupe passant par le plan du noyau rouge et intéressant la totalité de l'hémisphère cérébral, on reconnaît le corps calleux aminci, puis la face inférieure et le dôme présentent une raréfaction cellulaire diffuse, alors que la face supérieure, le sillon, la face correspondante de F.I., son dôme et sa face extérieure sont très gravement altérés. A leur niveau, en effet, l'écorce n'est plus représentée que par quelques éléments des couches profondes, les autres couches sont figurées par quelques éléments aplatis revêtus d'une mince membrane leptoménigée tatouée de macrophages à formol-pigment. Dans cette membrane, on voit suspendus par endroits des vaisseaux dilatés. La destruction du parenchyme a donc abouti ici à une abrasion de cortex et une telle image répond aux faits décrits par Spatz sous le nom d' "ulcération cérébrale," forme extrême des "états vermulus" du cortex décrits dans l'artériosclérose. Dans ces nécroses importantes, on retrouve toutes les qualités des ramollissements corticaux et qui sont bien connues. Nous avons même observé en un point une nécrose de coagulation typique. Dans les foyers assez étendus, l'organisation est évidemment glio-mésenchymateuse. Les coupes à congélation par la méthode de Spielmeyer fournissent un complément précieux de l'étude des préparations cytologiques.

On distingue dans l'écorce des taches claires correspondant aux zones de nécrose incomplète, des foyers sous-corticaux de forme ovale allongés dans le sens des fibres en U. et immédiatement au dessus d'elles, des plaques fibromyéliniques de toutes formes, les unes verticales répondant à la gliose périvasculaire d'Alzheimer, les autres horizontales répondant à des

épaississements myéliniques marginaux, des formations spiculaires sur la marge de l'album. En certains points, ces plaques fibro-myéliniques sont assez importantes pour conférer au cortex un véritable aspect marbré. Dans les zones gravement atteintes l'image est encore plus nette: alors que la moitié ventrale de la circonvolution du corps calleux conserve une certaine architecture cytotologique (nous l'avons notée plus haut) et myélinique, le versant dorsal est réduit à une bande amincie et tout à fait démyélinisée. Le précoin, le lobule paracentral sont entièrement attaqués et l'écorce de la partie de F.A qui borde la scissure interhémisphérique est entièrement démyélinisée. Seules, sont conservées les fibres en U et axiales de la partie de F.A qui effleure la convexité. On voit en outre que dans les circonvolutions P.A et le lobule pariétal adjacents, les axes blancs sont grisâtres, que les fibres en U sont relativement intactes, que la substance blanche du centre ovale proprement dit est gravement éclaircie sauf pour quelques faisceaux ou paquets de fibres qui cravatent la cavité ventriculaire et font partie des radiations du corps calleux. On voit encore—et ceci est très important—que cette démyélinisation du centre ovale n'est pas le résultat d'une confluence des foyers, qu'elle dépasse ce qu'on est en droit d'attendre des nécroses incomplètes intracorticales disséminées (Fig. 3b). Les coupes correspondantes pour les graisses apportent à ce propos de nouveaux détails.

Il y a incontestablement des ramollissements frais caractérisés par une mosaïque de corps granuleux au stade soudanophile. Les foyers corticaux et sous-corticaux répondent à cet aspect. Il y a, à côté de ceux-ci, des territoires importants de la substance blanche du

FIG. 3.

(a) Détail du matelas veineux leptoménigé dans une zone où l'angiome n'envahit pas le cortex.

(b) Le matelas veineux leptoménigé se continue par des grosses veines dilatées jusque dans la région sous-corticale. Remarquer dans le ruban cortical, sous le réseau telangiectasique méninge, une aigrette, très typique, de gliose périvasculaire d'Alzheimer (Celloidine-Weill).

centre ovale et de nombreux axes blancs des circonvolutions où on ne trouve plus aucun produit soudanophile, ni aucun corps granuleux à ce stade. À côté de ceux-ci, il y a enfin des images tout à fait différentes au niveau des zones diffuses de démyélinisation dans la profondeur du centre ovale: la dégénérescence des fibres myéliniques y revêt tous les aspects d'une dégénérescence des fibres primitive. Les corps granuleux, de rares gliocytes à prolongements chargés de grains de graisses extracellulaires sont orientés dans le sens des faisceaux qui traversent le centre ovale. Sans doute, au voisinage des vaisseaux, sont-ils plus abondants, mais c'est là la voie normale de leur évacuation. On distingue d'ailleurs, d'après les propriétés tinctoriales, deux sortes de cellules vectrices: les unes sont des corps granuleux chargés d'une substance jaunâtre translucide où on distingue des vacuoles ayant pris le colorant en un beau rouge brillant. Ces dernières grains répondent vraisemblablement à des graisses neutres; les autres sont des corps granuleux chargés de grains rouges brillants agglutinés sans substance jaunâtre interposée: il s'en trouve au voisinage des vaisseaux ou dans les espaces adventitiels. On peut rencontrer les mêmes grains jaunes et rouges dispersés autour d'un noyau; ils représentent alors des inclusions dans les cellules de la glie fixe. De nombreux grains préliopides et de graisses neutres se retrouvent dispersés dans le fond de la préparation et il s'en faut de beaucoup que la glie suffise à assurer le transport des produits désintégrés. Dans les zones correspondantes à la circonvolution ulcérée, on ne trouve plus que de rares corps granuleux; c'est à peine si autour des vaisseaux de la substance blanche sous-corticale, on

retrouve quelques alignements de corps granuleux au stade des graisses neutres.

Les préparations cytologiques et gliofibrillaires précisent ce que nous venons de décrire. Dans les bleus de toluidine, au niveau des circonvolutions ulcérées, l'écorce n'est plus représentée que par quelques éléments ganglionnaires calcifiés ou déformés, sèrtis dans une bande de gliose, qui en impose tort pour une moléculaire. À la face profonde de cet étage paucicellulaire, se soude directement une substance blanche spongieuse: cavités acellulaires suspendues dans un réticulum d'astrocytes clairsemés, et de ci, de là un fantôme de corps granuleux. Pas d'altérations vasculaires. Dans les Holzer correspondants, le réseau gliofibrillaire est très lâche et les astrocytes exceptionnels. Quand la substance blanche subit un tassement très marqué, la densité de la gliose peut-être extrême et constituer un véritable réseau à grillages étroits et à fibrilles extrêmement denses. Par contre, en plein centre ovale, là où nous avons décrit plus haut les amas de corps granuleux, les images cytologiques montrent des corps granuleux typiques, de nombreuses cellules macrogliales d'aspect piloïde d'autres à protoplasme mal visible et, près des vaisseaux, des cellules microgliales et des macrophages. Dans les Holzer, on voit une gliose isomorphe dont l'architecture épouse celle des systèmes myéliniques atteints et où circulent les corps granuleux-gliose demeurant plus lâche aux environs des vaisseaux. C'est ainsi que la paroi vasculaire est, dans la règle, décollée des principaux pinceaux gliaux qui l'ancrent normalement dans le réseau glio-fibrillaire et qu'on observe la formation de pseudocriblures. Les coupes par la méthode de

FIG. 4.

(a)

(b)

(a) Même "gliose perivascular" avec un îlot de nécrose entre les deux pinces de la lésion. Pseudo-renflement "en mamelon" de l'écorce des dépressions cupuliformes multiples du voisinage.
(b) Le "mamelon" est ici presque énuclée du cortex par deux "fissures" porencéphaliques qui se rejoignent à sa base. Hypermyélinisation du secteur nécrosé, relié à la substance blanche par une tige de gliose périvasculaire. La confluence de telles tubérosités conduit finalement à l'aspect d'"atrophie verruqueuse" de Spatz.

Bielschowsky montrent de graves altérations des axones dans toute l'étendue du centre ovale mais particulièrement, abstraction faite des zones de raréfaction perivascularaire, dans le système des fibres longues du centre ovale et du corps calleux. Les vaisseaux montrent partout les mêmes altérations et elles sont discrètes; elles consistent dans un épaississement uniforme de leurs parois, un épaississement fibreux simple, avec au niveau de quelques vaisseaux de taille moyenne soit un dépôt de collagène localisé épaississant à ce niveau "en secteur" la paroi. Cela est d'ailleurs rare: on voit plus fréquemment une infiltration discrète de la paroi par des éléments lymphocytaires et des mastocytes. Ce dernier aspect se voit surtout dans les territoires en pleine désintégration myélinique. Nous n'avons vu nulle part de lésions d'hyalinose ni de dégénérescence graisseuse ou trouble des cellules endothéliales. Nulle part non plus, on ne note d'imprégnation amyloïde de la média.

Il suffit de comparer l'une à l'autre les coupes traitées par la méthode de Spielmeyer et de Holzer pour être frappé de ce fait que la gliose axiale est particulièrement importante en comparaison de la démyélinisation (Fig. 5a and b). Elle dépasse, tout comme la désintégration, de loin ce qu'on serait en droit d'attendre dans une dégénérescence axiale secondaire consécutive à des lésions vasculaires cortico-sous-corticales. Elle se voit à des niveaux comme la région temporo-pariétale où il n'y a pas de démyélinisation visible. La dégénérescence axiale et son organisation gliale évoluent ainsi d'une manière autonome: le processus de sclérose diffuse est superposé à celui de l'angiomatose et des nécroses.

La démyélinisation peut-être poursuivie sur une série de coupes antéropostérieures, les unes à congélation (méthode de Spielmeyer), les autres faites après inclusion à la celloïdine (méthode de Weil). La coupe frontale montre une démyélinisation légère prédominant au niveau de la face convexe mais sans limites nettes du côté de la face interhémisphériques. Noter sous F2 et F3, quelques foyers sous-corticaux de nécrose. Dans les Holzer correspondants, ceux-ci sont marqués par des foyers où la densité gliofibrillaire est beaucoup plus grande. La coupe passant par la partie antérieure du putamen montre une démyélinisation décroissante des axes blancs de la circonvolutions du corps calleux et de F.1 à F.2, F.A, P.A au défile interstrié. Sauf au niveau du sillon du corps calleux et des deux faces des circonvolutions que les bordent, les fibres en U sont partout respectées. L'avant-mur et la capsule interne sont indemnes. La gliose fibrillaire couvre exactement les mêmes champs, mais d'une manière uniforme, sauf au niveau du foyer de nécrose de la circonvolution du corps calleux. La coupe suivante passe par le plein développement des noyaux gris centraux: la démyélinisation est moins importante dans les circonvolutions motrices et de l'insula. Elle est très intense dans la région du foyer nécrotique interhémisphérique où les fibres en U sont emporées.

La même topographie se retrouve dans la coupe passant par le plan du corps de Luys. La coupe passant en arrière du corps calleux montre une démyélinisation grave dans toutes les circonvolutions visibles à ce niveau, sauf les circonvolutions fusiforme et temporale inférieure. Dans la coupe au Holzer, la gliose couvre exactement ce

FIG. 5.

Deux coupes à congélation, l'une (a) par la méthode de Spielmeyer, l'autre (b) par la méthode de Holzer montrent la démyélinisation et la gliose des circonvolutions F.1, F.2, F.A et P.A dans leur tiers postérieur.

champ et respecte les deux circonvolutions mentionnées et les radiations optiques. La dernière coupe passe par le pôle occipital. Les noyaux gris centraux ne présentent qu'une atteinte minime: le pallidum est intact, le putamen et le noyau caudé présentent deux foyers de nécrose. La capsule interne est légèrement plus petite que normalement; il y correspond une gliose de densité moyenne. La couche optique est diminuée considérablement de volume et éclaircie, le noyau interne et latéral sont réduits au tiers de leur volume. Cette atrophie est hors de proportion avec les nécroses qu'on y observe. Il n'a pas été possible de faire des Holzer à ce niveau, le bloc entier ayant été inclus à la celloïdine. Sur une coupe passant par le plan du corps genouillé interne, l'atrophie est encore plus nette: elle intéresse les noyaux

FIG. 6.

Une coupe à la celloïdine (méthode de Weil) montrant l'étendue de la démyélinisation des régions frontales, motrice et pariétale postérieures.

latéral et médian. La paleur de leurs faisceaux myéliniques à ce niveau contraste avec la bonne conservation du pied et la démyélinisation très intense de la partie postérieure de la couronne rayonnante et discrète au niveau des thalamiques.

Si l'on compare les coupes colorées par les méthodes myéliniques à celles colorées par les méthodes pour les graisses, on voit que la désintégration graisseuse est en pleine évolution dans toutes les fibres issues du lobule pariétal, de F.A, du précoin, du lobule pariétal inférieur, dans la région postérieure du cerveau. On ne trouve pas trace de produits gras dans les fibres issues des régions frontale et motrice antérieures. Nous ne dirons rien des régions motrices et pariétales moyennes: les blocs ont été inclus à la celloïdine, nous ne pouvons pas nous prononcer sur l'état de la désintégration à ce niveau. Au niveau frontal, la démyélinisation est peu intense et

il n'y a aucun signe de catabolisme des graisses; la gliose aussi y est modérée. Par contre, dans le bloc qui intéresse les fibres descendantes de la partie moyenne de F.1, F.2, F.3, et F.A, en dépit d'une démyélinisation marquée il n'y a plus de graisses en migration. Or, il y a déjà une gliose intense. Nous pouvons donc admettre que dans cette région, le processus est éteint. Il semble dès lors que le processus dégénératif axial évolue de la région motrice et frontale moyenne où il débute vers les régions pariéto-angulo-occipitales où il est en pleine activité au moment de la mort.

Dans l'hémisphère gauche (Fig. 6), il existe la même démyélinisation diffuse et indépendante des foyers de nécrose; on ne trouve nulle part de corps granuleux de couleur jaune mat orientés dans le sens des fibres dégénérées. Tous les corps granuleux qu'on y trouve sont périvasculaires et leur couleur est celle des graisses neutres. Les lésions myéliniques et axonales sont aussi profondes et généralisées. Dans l'hémisphère gauche, la démyélinisation est la plus avancée dans les tranches pariéto-occipitales, au niveau du pli courbe, du lobule pariétal inférieur des deux circonvolutions temporales, du précoin, de la circonvolution callosomarginale et moins franche au niveau des circonvolutions linguale, fusiforme et temporale inférieure. Les radiations optiques bien imprégnées contrastent avec cette démyélinisation. Au niveau du pôle frontal, la démyélinisation est, comme dans l'autre hémisphère, beaucoup moins intense. Elle prédomine ici aussi à la convexité et fait presque défaut au niveau des circonvolutions orbitaires. On note quelques foyers malaciques dans les parties ventrolatérales du centre ovale. Partout les fibres en U sont respectées. La gliose fibrillaire dans les Holzer est aussi moins dense, mais elle est également diffuse et indépendante des foyers malaciques. Les noyaux gris centraux ne présentent pas de grosses altérations: on trouve dans le putamen et le pallidum quelques petits foyers vaculaires punctiformes. Le cervelet présente de nombreuses figures de sclérose lamellaire d'origine vasculaire, une raréfaction diffuse des cellules du noyau dentelé et de toit. Les lésions de l'écorce cérébelleuse dans les Spielmeyer, sont identiques à celles décrites dans l'écorce cérébrale. Certains foyers sont constitués par une plage de corps granuleux au stade hématoxyline. Certaines nécroses anciennes sont représentées par un foyer grillagé. On retrouve dans les replis du noyau dentelé les mêmes nécroses linéaires épousant exactement la forme du repli, sans prédilection pour les parties néo-ou paléo-dentelées. Un grand nombre de vaisseaux dilatés, se voient dans le hile et la toison de ce noyau et la partie voisine de l'album. Le hile lui-même et, à un moindre degré, la toison présentent un éclaircissement myélinique diffus, qui dépasse certainement les dégénérescences secondaires consécutives aux nécroses du parenchyme. Les préparations pour la neuroglie montrent une gliose diffuse et dense du hile dans le dentelé des deux côtés, des axes lamellaires, des fibres en guirlande et a un degré beaucoup moindre de l'album cérébelleux; néanmoins cette dernière dépasse encore ce qu'on voit normalement à cet âge. Des foyers de gliose anisomorphe s'observent au niveau des nécroses corticales.

Le pédoncule cérébral offre une démyélinisation importante dans le tiers moyen, moins importante dans le tiers externe et dans la partie latérale du tiers moyen. Cette démyélinisation correspond surtout aux fibres temporo-pontines et pyramidales, elle est bilatérale et symétrique, mais plus importante à gauche qu'à droite. Deux petites lacunes se voient en faisceau central de la calotte et un éclaircissement des contingents du pédoncule cérébelleux qui abordent le noyau rouge dans ses secteurs dorsaux et ventro-médians. Les Holzer confirment la réalité de cette gliose secondaire de la capsule rubrique et du pied et décèlent en outre un petit foyer de nécrose en pleine commissure de Wernekinck. Le pont montre dans sa partie supérieure une hémiatrophie nette à gauche avec, à droite, une atrophie du pédoncule cérébelleux supérieur coupé par une petite lacune dans son tiers supéro-externe. Le faisceau central de la calotte à

droite est éclairci probablement à la suite de la lésion de ce faisceau au niveau de la calotte pédonculaire. Dans les coupes par la méthode de Holzer, en dehors d'une gliose marginale, on retrouve la sclérose des contingents pyramidaux et temporo-pontins à droite surtout. Le pont moyen présente de même une hémiatrophie gauche très typique. Les voies pyramidales sont fortement éclaircies à gauche, plus modérément à droite. Cet éclaircissement porte particulièrement sur le contingent temporo-pontin et pyramidal à gauche, sur le contingent pyramidal à droite. La calotte elle-même est plus amincie dans le sens transversal: elle se développe en hauteur. Au niveau de la calotte droite, on remarque l'atrophie d'un segment dorsal du pédoncule cérébelleux supérieur, du f. longitudinal supérieur et d'une partie du faisceau central de la calotte. Au niveau du bulbe: atrophie modérée de l'hémibulbe gauche, de la pyramide gauche, des feutrages olivaires externes et internes, des fibres propres du repli olivaire au niveau de la jonction de la lame centrale et dorsale. On observe, à droite, un éclaircissement léger des fibres répondant au feutrage olivaire externe mais les systèmes arciformes internes et les fibres propres des lamelles olivaires sont conservées. L'hémiatrophie gauche se poursuit jusqu'au collet du bulbe. Gliose intense des deux olives principalement à gauche et surtout dense au niveau de la face hilare des replis et au niveau des feutrages intraciliaires. Elle est moins dense au niveau des feutrages extraciliaires. Elle ne se poursuit que très indistinctement dans les systèmes arciformes internes. Au niveau de la calotte bulbaire droite (et à un moindre degré gauche) une gliose isomorphe peu épaisse couvre le champ du corps restiforme. Une coupe passant par la région de passage bulbo-spinale montre simplement une gliose des fibres arciformes internes et de la décussation pyramidale. La moelle montre une dégénérescence pyramidale double surtout bien développée à gauche.

Les lésions du tronc cérébral et du cervelet n'ajoutent rien à l'intelligence du processus fondamental de la maladie, sauf en ce qu'elles confirment l'autonomie de la dégénérescence axiale à l'égard du processus angiomatoux. Nous trouvons en effet une dégénérescence des deux pédoncules cérébelleux supérieurs, avec leurs retentissements rubrique et olivaire, alors que les noyaux deutélés offrent aucune trace d'angiomatose et un début de dégénérescence cérébelleuse axiale dont l'étendue est disproportionnée aux scléroses lamellaires. Nous ne pouvons pas nous étendre ici sur la systématique de l'atrophie cérébello-dentelée, mais l'intérêt de son autonomie doit être souligné.

Dans quels rapports se trouvent les unes à l'égard des autres, les trois composantes de ce tableau anatomique? Quelles sont les relations, s'il y en a, de l'angiomatose méningo-encéphalique avec les nécroses et avec la sclérose diffuse? Y-a-t-il une relation entre les nécroses et le processus démyélinisant axial?

L'existence, dans un même cas, de nécroses incomplètes et complètes, corticales et axiales et des lésions démyélinisantes du centre ovale n'indique-t-elle pas plus qu'une juxtaposition d'altérations? Ne sommes-nous pas en présence d'une de ces dégénérescences du centre ovale d'origine artériosccléreuse auxquelles sont attachées les noms d'Alzheimer et de Binswanger?

A la vérité, dans toutes les littératures autres que l'allemande, cette notion est mal connue et avant de discuter sa place ici, il faut la préciser. Dans la démence artériosccléreuse, qu'Alzheimer (1895) et Binswanger (1894) ont, dans une série de travaux de la période présérologique, différenciée de la paralysie générale, on a

isolé, sous le nom d'encéphalite sous-corticale, un tableau anatomo-clinique dont l'autonomie ne semble pas avoir été admise par beaucoup d'auteurs, en dehors de l'école de Kraepelin. D'après les auteurs qui l'ont décrite, cette forme de démence débute, sans exception entre 45 et 50 ans, par une diminution lente des facultés intellectuelles, allant de pair avec des signes neurologiques, le plus souvent dimidiés, intéressant la motilité, la sensibilité et la vision (hémianopsie). Des fragments entiers de la personnalité resteraient longtemps intacts, la parole serait lente et pénible. On verrait apparaître une aphasie, de l'apraxie, une parésie des réactions pupillaires sans rigidité toutefois. L'évolution s'étendrait sur une dizaine d'années. Nissl (1920) distingue, dans cette maladie, trois périodes: une période d'excitation avec idées de grandeur; une période d'euphorie calme avec de rares bouffées d'excitation où le tableau pseudobulbaire s'amorce; une période de désintégration mentale et neurologique grave avec cachexie. Sur l'aspect anatomique fondamental du syndrome, les auteurs sont très affirmatifs; il y a une atrophie de la substance blanche très marquée, surtout au niveau du pôle postérieur. Schroeder (1907) est déjà plus circonspect et admet que, des éclaircissements cellulaires dans l'écorce avec gliose fibreuse aux ramollissements incomplets, on trouve tous les intermédiaires. Nissl qui a consacré à cette affection sa dernière leçon, pense que le processus est surtout à localisation frontale; il distingue des foyers axiaux, respectant les fibres en U et des foyers corticaux, où il sépare l'éclaircissement simple sans gliose appréciable, des foyers de raréfaction des fibres où il y a une gliose appréciable et cellulaire dense. Pour lui, il n'y a pas de ramollissements vrais dans l'écorce avec une réaction mésoenchymateuse. Les vaisseaux présentent un épaississement des parois, une muscularisation de l'intima, les capillaires présentent une dégénérescence hyaline ou fibreuse, aussi bien dans les foyers qu'en dehors des foyers et au niveau de la pie-mère, il a vu des proliférations sous-endothéliales typiques. Plus récemment Jakob et Moyano (1938) sont revenus à ce tableau: pour eux, les îlots de désintégration axo-myélinique lente, localisés strictement à la substance blanche du centre ovale et des circonvolutions, réaliseraient par leur confluence et la sclérose névroglique une sorte de rétraction atrophique de tout l'axe blanc des hémisphères. Les vaisseaux présenteraient une dégénérescence hyaline avec surcharge lipidique endothéliale. L'écorce et le noyaux gris offrirait quelques petits foyers de nécrose. L'écorce et les fibres arquées seraient respectées. Ils donnent à cette atteinte trophique de la myéline axiale d'origine artérielle le nom "leuco-encéphalose artériosccléreuse". Le processus serait d'abord frontal, puis temporal et enfin occipital. On voit que le tableau clinique, malgré tous les efforts de Kraepelin qui est encore revenu sur lui, à la dernière leçon de Nissl, n'a rien de caractéristique et qu'au point de vue anatomique, l'accord est loin d'être réalisé sur l'extension de l'affection. Les signes cliniques et le sens de l'évolution cadrent toutefois assez bien avec ce que nous avons observé chez notre malade, mais moins la durée et l'âge du début de l'affection.

Les arguments capitaux pour rejeter ce diagnostic malgré l'existence, ici, de ramollissements striés, axiaux et même corticaux, de nécroses incomplètes de tous les types imaginables, sont l'absence de lésions d'artérioscclérose vraie, dans les foyers et en dehors, en particulier dans l'arbre vasculaire intra-cérébral et basilaire et d'autre part la présence d'un processus dégénératif surpris en pleine évolution, dans tout le centre ovale à droite.

Des foyers de démyélinisation, dus à de vieilles nécroses ont été trouvés dans une angiopathie calcifiante idiopathique de Fahr, à incidence familiale, décrite par Laubenthal et Hallervorden

(1940). Ces deux auteurs, tout en insistant sur le fait que ces nécroses sont hors de proportion avec la discrétion des lésions vasculaires et de l'endarterite, ne leur trouvent pas de cause. Dans leur cas, la démyélinisation n'est pas diffuse comme dans le nôtre, elle n'atteint pas les axes des circonvolutions et laisse intacts de grands îlots de substance myélinique: elle n'est donc pas analogue à celle de la sclérose diffuse. L'association d'une encéphalite sous-corticale et d'une sclérose diffuse existe: nous l'avons observée avec Nyssen (1936), dans une forme tardive de la leucodystrophie familiale mais ici les lésions des artères étaient typiques. Les artères lésées n'étaient d'ailleurs pas nombreuses mais les nécroses incomplètes corticales manquaient tout à fait, les ramollissements demeurant strictement limités à la zone sous-corticale: le tableau d'Alzheimer-Binswanger était donc ici plus typique. Certaines formes de "nécrose sous-épendymaire progressive" du vieillard peuvent comporter une démyélinisation du centre ovale et on pourrait les évoquer, aussi, à propos de notre cas.

Nous avons comparé, avec celui-ci, les coupes d'un des cas de notre collection (I.B. 81/38), d'une artériosclérose cérébrale avec atrophie sous-épendymaire de la substance blanche du centre ovale. La démyélinisation est dans un tel cas d'abord beaucoup moins intense et surtout elle n'est pas systématisée. On voit—et la gliose anisomorphe décelable dans les Holzer en apporte la confirmation—que les faisceaux éclaircis sont précisément ceux qui dépendent des foyers malaciques. Certains foyers constituent une mosaïque de grands astrocytes fibrillaires alors que d'autres foyers voisins sont au stade d'une organisation fibrillaire achevée. Au caractère anisomorphe de l'organisation gliale, s'ajoute que la démyélinisation et la gliose ne s'observent qu'au voisinage immédiat de foyers sous-corticaux ou sous-épendymaires et qu'on ne trouve jamais une atteinte diffuse de toute la substance blanche et des axes des circonvolutions, en dehors des foyers de ramollissement. Les lésions anatomiques axiales du cas présent dépassent donc ce qu'on voit habituellement dans l'encéphalite sous-corticale et la nécrose sous-épendymaire progressive. La localisation du processus ne cadre pas, non plus avec la première de ces affections. Enfin, il ne s'agit pas ici d'une artériosclérose vraie.

Les nécroses incomplètes qu'on observe dans toute la convexité, les nécroses plus étendues notées au niveau de la circonvolution du corps calleux sont les unes et les autres sous-jacentes aux télangiectasies. Ces télangiectasies sont les plus fortement développées au niveau du ramollissement de la circonvolution du corps calleux. D'autre part, les réseaux vasculaires extra-cérébraux présentent des oblitérations anciennes reperméabilisées. On a ainsi toutes les raisons d'accepter l'existence d'une relation entre les anomalies et oblitérations des vaisseaux et les nécroses, que ces altérations aient été ou non accompagnées de troubles fonctionnels. Les nécroses sont, à leur intensité près, analogues à

celles qu'on observe dans le syndrome circulatoire cérébral pur et quelle que soit son étiologie. Sans doute, sommes-nous habitués à les observer dans l'ischémie consécutive à des oblitérations pariétales ou à des angiospasmés, mais on admet que la stase peut les reproduire aussi exactement. Le ralentissement circulatoire dans un réseau télangiectasique surtout veineux constitue donc une condition favorable à leur apparition d'autant plus qu'il favorise la naissance des thromboses. Ces thromboses s'observent, dans notre cas, exclusivement dans les branches du réseau extracérébral, les rameaux du réseau intra-cérébral, en particulier ceux dépendant de l'artère lenticulo-striée, sont indemnes. Cette constatation ne préjuge en rien du niveau où se manifestent les conséquences de ces thromboses, car on sait d'expérience que les lésions des réseaux leptoméningés peuvent parfaitement donner des nécroses sous-corticales.

Un second point à examiner est celui de la signification des altérations nécrotiques des parois vasculaires, en dehors des thromboses. La lésion artérielle et veineuse dominante est dans ce cas une dégénérescence fibreuse. Celle-ci est différente de l'artériosclérose vraie mais s'en rapprocha par ses lésions sous-endothéliales. On sait que cette fibrose est surtout fréquente au niveau des artères méningées et des veines paraventriculaires. D'autre part les lésions de l'artériosclérose cérébrale sont souvent tellement minimes qu'elles doivent, par elles-mêmes, jouer un rôle peu important dans la genèse des ramollissements. Enfin, dans le cas qui nous occupe, les artères atteintes sont précisément celles qui sont le plus rarement touchées dans l'artériosclérose et les rares lésions trouvées consistent seulement dans la présence d'une assise de cellules chargées de graisses, entre l'endothélium et l'élastique intacts. Cette lésion tout à fait débutante est non seulement hors de proportion avec l'étendue des nécroses, mais nulle part, dans les nombreux niveaux examinés au rouge-écarlate, nous n'avons trouvé les dépôts lipo-cholestériniques typiques. On peut donc se demander si, dans notre cas, la surcharge mécanique créée au niveau des artères méningées (car ce n'est que là que nous avons vu des modifications minimes) par la stase veineuse dans le gros matelas télangiectasique n'a pas joué un rôle dans le développement des rares lésions vasculaires pouvant faire penser à une artériosclérose débutante.

Les nécroses seraient alors, comme ces lésions de fibre et d'artériosclérose débutante, des conséquences de la stase veineuse réalisée au niveau du matelas télangiectasique: elles naîtraient, à la faveur de l'anoxie du parenchyme cérébral. Les thromboses naîtraient aussi à la faveur du ralentissement circulatoire. Quelle est maintenant la signification de la sclérose axiale? La démyélinisation du centre ovale représente-t-elle une sclérose diffuse vraie? N'est-elle pas plutôt l'expression d'une altération de métabolisme du centre ovale en rapport avec la présence du matelas télangiectasique? Est-elle autonome ou n'est-elle que l'intégration

axiale de lésions corticales et sous-corticales disséminées? Nous avons déjà répondu plus haut à la troisième de ces questions. Quant à la seconde, il est certain que la sclérose diffuse du centre ovale, sous une forme aussi accentuée, ne fait pas partie des lésions observées habituellement dans l'angiomatose de Sturge-Weber. On trouve, sans doute, une gliose franche dans le lobe occipital atrophié du Sturge-Weber, mais celle-ci se limite aux axes blancs des circonvolutions bordant les dépôts calcaires. La glie fibrillaire qu'on peut retrouver ailleurs, dans ces cas (par exemple dans le lobe frontal de l'hémisphère atteint) est localisée aux axes des circonvolutions, sans aucune prédilection et elle y est très peu accentuée. La démyélinisation très légère qui l'accompagne n'est en rien comparable à celle que nous avons décrite plus haut. En outre l'angiomatose de Sturge-Weber ne comporte jamais une désintégration myélinique du type de celle que nous avons retrouvée dans notre cas.

En effet, les produits lipidiques prenant ici le rouge-écarlate en jaune-mat sont identiques à ceux que nous avons trouvés dans le cerveau des malades atteints de leucodystrophie familiale tardive et des formes juvéniles. On trouve, là aussi, dans la masse lipidique jaune des vacuoles d'un beau rouge brillant correspondant aux graisses neutres. Ces produits "prélipoïdes" ne s'observent ni dans les ramollissements en voie de désintégration, ni dans les formes multiloculaires de la sclérose diffuse où les corps granuleux sont bourrés d'une multitude de vacuoles rouge-foncé brillantes. La glie fixe prend part, ici aussi, à la désintégration à côté des éléments mobiles et sans y suffire car il ne reste pas mal de granulations aussi bien lipidiques que prélipoïdes disséminées dans la parenchyme, sans traces de résorption. Cette différence qualitative a une signification capitale pour l'interprétation de la maladie, car, sans elle, certaines variations dans le processus pathologique d'une hémisphère à l'autre seraient bien troublantes.

Ainsi ces lésions de démyélinisation sont plus graves dans l'hémisphère où les nécroses sont plus importantes; elles s'y présentent accompagnées d'une désintégration que nous surprenons, à la fois, à la phase prélipoïde et à la phase des graisses neutres. Une telle démyélinisation existe, sans doute, dans l'hémisphère opposé, mais le processus de désintégration y semble plus poussé ou moins brutal; il n'y a plus de graisses que dans les espaces périvasculaires et la graisse y est à l'état neutre. La gliose fibrillaire y est aussi moins dense. Dans cet hémisphère, le matelas veinéux est aussi moins abondant, les nécroses sont moins disséminées et moins grossières. Ces différences d'un hémisphère à l'autre, pour n'être pas énormes, sont cependant appréciables, elles n'excluent pas le diagnostic de sclérose diffuse, mais elles sont toutefois dans cette maladie un fait exceptionnel, surtout au bout d'un certain nombre d'années. La symétrie des lésions est en effet un caractère classique de cette affection. On peut cependant, dans une famille atteinte de cette maladie, observer une telle

prédilection pour un hémisphère, avec les conséquences cliniques qu'elle comporte: rappelons seulement la famille Rans . . . publiée par l'un de nous avec Bertrand (1933) et où cette fragilité spéciale de l'hémisphère droit se retrouve chez d'autres membres de la famille. Il est vrai cependant qu'à la vérification, les lésions axiales étaient symétriques au pôle postérieur. Dans cette famille Rans . . . la sclérose diffuse se présentait aussi sous forme d'une hémiplegie progressive, avec épilepsie jacksonienne, hémianopsie en quadrant-avec, chez l'un des malades, des mouvements involontaires unilatéraux—autant de signes qui existent dans nos observations d'angiomatose.

Cette asymétrie ne permet pas, dans le cas présent et à elle seule, de conclure a priori, avec fermeté, à une relation entre le processus d'anoxie (conditionné par les télangiectasies et dont les nécroses sont un autre témoin) et la démyélinisation quoiqu'une telle hypothèse soit séduisante. Nous serions plutôt enclins à admettre que la dysplasie fœtale, qui a atteint le feuillet mésenchymateux méningé, a troublé également l'évolution de l'appareil de soutien ecto-mésodermique de la substance nerveuse axiale.

La réalité de cette dystrophie fonctionnelle générale est démontrée par la dégénérescence du système du pédoncule cérébelleux supérieur qui n'est explicable par aucun groupement de télangiectasies ou de nécroses et doit être relativement ancienne ou extrêmement lente, si l'on en juge d'après la formule de la désintégration et de l'organisation cicatricielle.

Signalons enfin, pour mémoire, une atrophie de la couche optique prédominant sur le noyau médian et ventral, analogue à celle qui est décrite classiquement dans les scléroses diffuses, atrophie dont la signification n'est pas encore entièrement élucidée.

L'essentiel de la maladie que nous décrivons chez ces malades consiste donc dans une angiomatose méningée et en partie encéphalique, dont les éléments subissent, à côté de rares altérations artério-scléreuses, une fibrose collagène franche; cette angiomatose produit des nécroses le plus souvent incomplètes, mais pas toujours. Elle est associée à une sclérose diffuse ou plus exactement à une leucodystrophie progressive dont la formule rappelle les formes hérédofamiliales.

Nulle part on n'observe, ni dans l'écorce, ni dans la méninge, les dépôts ni les transformations calcaires qui donnent à l'angiomatose de Sturge-Weber-Krabbe son caractère si spécial. Cependant, c'est dans le groupe des angiomatoses que de telles observations doivent prendre place. Dans ce groupe, dont la forme rétinocérébelleuse (V. Hippel-Lindau) et encéphalo-trigémينية (Sturge-Weber) sont les mieux connues, il y a, à côté de types de passages ou de combinaisons des deux variétés, d'autres formes encore mal précisées au point de vue de leurs lésions. Ce sont par exemple les observations d'angiomatose et d'idiotie familiales de Touraine, Solente et Gauthier (1935), la très curieuse observation d'angiomatose noévoïde, de la

peau, de la conjonctive oculaire avec syndrome cérébelleux et oligophrénie de Louis-Bar (1941) et celle que voici. La combinaison d'une maladie de la substance blanche et d'une angiomatose est encore plus exceptionnelle et l'observation récente de Guillaïn, Bertrand et Gruner (1944) d'une leuco-encéphalite à type néoplasique, mérite peut-être d'être rappelée ici, quoique les faits soient assez différents de ceux que nous rapportons. Dans une sclérose en plaques à gros foyers axiaux, ces auteurs ont décrit une zone de prolifération angiomatoseuse avec dégénérescence hyaline des parois et dépôt de substance amorphe collagène dans leurs intervalles. Il est intéressant de souligner que les vaisseaux y présentent un état hyalin sous-endothélial, que le média présente une fibrose hyaline et un épaississement considérable et que même l'adventice est infiltrée de cette substance amorphe. Cette affection n'a rien de systématisé.

Conclusions

1. Il existe, dans le cadre des angiomatoses du système nerveux central, une constellation clinique hérédo-familiale caractérisée par une démence, par de l'épilepsie, par des signes moteurs dimidiés à la fois déficitaires et excitomoteurs, pyramidaux et extrapyramidaux, par une hémianopsie complète ou en quadrant, à évolution lentement progressive. A ces signes, sont associés des troubles pigmentaires et une "peau marbrée congénitale". Les réseaux télangiectastiques au niveau du corps ont des dispositions plus ou moins métamériques.

2. Elle répond, au point de vue anatomique, à une angiomatose, surtout veineuse, cortico-méningée, atteignant non seulement le télencéphale postérieur et moyen mais aussi le cervelet. Cette angiomatose non calcifiante est combinée à une dégénérescence diffuse, quoique à renforcement unilatéral, de la

substance blanche du type de celle qu'on observe dans les leucodystrophies familiales.

3. Cette affection se présente comme une maladie hérédofamiliale récessive liée, dans la famille que voici, au sexe mâle. Ces caractères héréditaires la séparent des angiomatoses encephalo-trigéminées.

4. Nous ne croyons pas que la dégénérescence axiale soit subordonnée à l'angiomatose cortico-méningée, du fait de l'anoxie tissulaire résultant de la stase veineuse dans ce matelas néoformé; s'il fallait proposer une hypothèse de travail pour interpréter la genèse de cette affection, nous accepterions volontiers la notion d'une dysplasie foetale, atteignant à la fois le feuillet mésenchymateux méningé et l'appareil de soutien ecto-mésodermique de la substance blanche, se traduisant en fin de compte par la malformation décrite du réseau vasculaire leptominge et de la marge corticale et par une dégénérescence myélinique progressive de la substance blanche.

BIBLIOGRAPHIE

- Alzheimer, A. (1895). *Alg. Z. Psychiat.*, **52**, 533.
 — (1897). *Ibid.*, **5**, 121.
 — (1898). *M Schr. Neurol. Psychiat.*, **3**, 101.
 Binswanger, O. (1894). *Berl. klin. Wschr.*, **31**, 1103.
 — (1909). *Zbl. Nervenheilk.*, **32**, 11.
 Guillaïn, G., Bertrand, I., et Gruner, J. (1944). *Rev. Neurol.*, **76**, 1.
 Jacob, C., et Moyano, B. A. (1938). *Rev. Asoc. med. Argent.*, **52**, 244.
 Laubenthal, F., et Hallervorden, J. (1940). *Arch. Psychiat.*, **111**, 736.
 Louis-Bar, D. (1941). *Confinia Neurol.*, **4**, 32.
 Nissl, F. (1920). *Z. Neurol.*, **19**, 438.
 Schroeder, P. (1907). *Ibid.*, **26**, 926.
 Touraine, A., Solente, G., et Gauthier, J. (1935). *Bull. Soc. franc. Derm. Syph.*, **42**, 1775.
 Van Bogaert, L., et Bertrand, I. (1933). *Rev. Neurol.*, **62**, 265.
 — et Nyssen, R. (1936). *Ibid.*, **65**, 21.