

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUSSI  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 275

**TROUBLE DE LA CONSCIENCE REVELANT  
UNE NEUROACANTHOCYTOSE  
(A PROPOS D'UN CAS AVEC REVUE DE LA LITTERATURE)**

THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : 28 Décembre 2012*

**PAR**

**Mlle. Fadoua EL AMRAOUI**

*Née le 19 Septembre 1986 à Taza*

*De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES** : Neuroacanthocytose – Syndrome de Levine-Critchley – Acanthocyte –  
Chorée-acanthocytose – Syndrome choréique.

**JURY**

**Mr. A. BOURAZZA**

Professeur de Neurologie

**PRESIDENT**

**Mr. A. BAITE**

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

**RAPPORTEUR**

**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur d'Hématologie

**Mr. K. ABOUELALAA**

Professeur de Réanimation Chirurgicale

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى  
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Mars, Avril et Septembre 1980**

1. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie

**Mai et Octobre 1981**

2. Pr. HAMANI Ahmed\* Cardiologie  
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire  
4. Pr. TAOBANE Hamid\* Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

5. Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
6. Pr. BENOMAR M'hamed Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
7. Pr. BENSOUHA Mohamed Anatomie  
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI Physiologie

**Novembre 1983**

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\* Pneumo-phtisiologie  
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

**Décembre 1984**

13. Pr. BOUCETTA Mohamed\* Neurochirurgie  
14. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie  
15. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne

16. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
17. Pr. NAJI M'Barek \*
18. Pr. SETTAF Abdellatif

Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

#### Novembre et Décembre 1985

19. Pr. BENJELLOUN Halima
20. Pr. BENSAID Younes
21. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
22. Pr. IHRAI Hssain \*
23. Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie

#### Janvier, Février et Décembre 1987

24. Pr. AJANA Ali
25. Pr. AMMAR Fanid
26. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
27. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq
28. Pr. EL HAITEM Naïma
29. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
30. Pr. EL YAACOUBI Moradh
31. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
32. Pr. LACHKAR Hassan
33. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

#### Décembre 1988

34. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
35. Pr. DAFIRI Rachida
36. Pr. FAIK Mohamed
37. Pr. HERMAS Mohamed
38. Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

#### Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

39. Pr. ADNAOUI Mohamed
40. Pr. AOUNI Mohamed
41. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
42. Pr. CHAD Bouziane
43. Pr. CHKOFF Rachid
44. Pr. HACHIM Mohammed\*
45. Pr. KHARBACH Aïcha
46. Pr. MANSOURI Fatima
47. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
48. Pr. SEDRATI Omar\*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale

54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOU DA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine\*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idriissi Mohamed\*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed\*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

#### Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOU DA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss\*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

#### Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad
86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAAFAR Noureddine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Générale

98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi\*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed\*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed\*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed\*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

#### Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed
126. Pr. BAIDADA Abdelaziz
127. Pr. BARGACH Samir
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*
129. Pr. BENAZZOUI Mustapha
130. Pr. CHAARI Jilali\*
131. Pr. DIMOU M'barek\*
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
133. Pr. EL MESNAOUI Abbas
134. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
135. Pr. FERHATI Driss
136. Pr. HASSOUNI Fadil
137. Pr. HDA Abdelhamid\*
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa
140. Pr. MANSOURI Aziz
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Ophtalmologie

142. Pr. SEFIANI Abdelaziz
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique  
Réanimation Médicale

#### Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya\*
145. Pr. BELKACEM Rachid
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*
149. Pr. GAOUZI Ahmed
150. Pr. MAHFOUDI M'barek\*
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed
153. Pr. MOULINE Soumaya
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed
155. Pr. OUZEDDOUN Naima
156. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

#### Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
158. Pr. BEN AMAR Abdesselem
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis
160. Pr. BIROUK Nazha
161. Pr. CHAOUIR Souad\*
162. Pr. DERRAZ Said
163. Pr. ERREIMI Naima
164. Pr. FELLAT Nadia
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
166. Pr. HAIMEUR Charki\*
167. Pr. KADDOURI Nouredine
168. Pr. KANOUNI NAWAL
169. Pr. KOUTANI Abdellatif
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
172. Pr. NAZI M'barek\*
173. Pr. OUAHABI Hamid\*
174. Pr. TAOUFIQ Jallal
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

#### Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*
178. Pr. ALOUANE Mohammed\*
179. Pr. BENOMAR ALI
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam
181. Pr. ER RIHANI Hassan
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima
183. Pr. KABBAJ Najat

Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie

184. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid\*

Hématologie

186. Pr. KHATOURI ALI\*

Cardiologie

187. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed\*

Pneumophtisiologie

189. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

190. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie

193. Pr. CHAOUI Zineb

Ophtalmologie

194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Chirurgie Générale

195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Chirurgie Générale

196. Pr. EL FTOUH Mustapha

Pneumo-phtisiologie

197. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*

Neurochirurgie

198. Pr. EL OTMANY Azzedine

Chirurgie Générale

199. Pr. GHANNAM Rachid

Cardiologie

200. Pr. HAMMANI Lahcen

Radiologie

201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim

Anesthésie-Réanimation

202. Pr. ISMAILI Hassane\*

Traumatologie Orthopédie

203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss

Gastro-Entérologie

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*

Anesthésie-Réanimation

205. Pr. TACHINANTE Rajae

Anesthésie-Réanimation

206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia

Neurologie

208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed

Dermatologie

209. Pr. AJANA Fatima Zohra

Gastro-Entérologie

210. Pr. BENAMR Said

Chirurgie Générale

211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha

Ophtalmologie

212. Pr. CHERTI Mohammed

Cardiologie

213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma

Anesthésie-Réanimation

214. Pr. EL HASSANI Amine

Pédiatrie

215. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Oto-Rhino-Laryngologie

216. Pr. EL KHADER Khalid

Urologie

217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*

Rhumatologie

218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Endocrinologie et Maladies Métaboliques

219. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Anesthésie-Réanimation

220. Pr. LACHKAR Azzouz

Urologie

221. Pr. LAHLOU Abdou

Traumatologie Orthopédie

222. Pr. MAFTAH Mohamed\*

Neurochirurgie

223. Pr. MAHASSINI Najat

Anatomie Pathologique

224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Pédiatrie

225. Pr. NASSIH Mohamed\*

Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale

226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie

Décembre 2001

- 227. Pr. ABABOU Adil
- 228. Pr. BALKHI Hicham\*
- 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 230. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 231. Pr. BENAMAR Loubna
- 232. Pr. BENAMOR Jouda
- 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 234. Pr. BENNANI Rajae
- 235. Pr. BENOUACHANE Thami
- 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 237. Pr. BERRADA Rachid
- 238. Pr. BEZZA Ahmed\*
- 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
- 241. Pr. BOUMDIN El Hassane\*
- 242. Pr. CHAT Latifa
- 243. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 244. Pr. DAALI Mustapha\*
- 245. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*
- 246. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 248. Pr. EL MADHI Tarik
- 249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 250. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 252. Pr. ETTAIR Said
- 253. Pr. GAZZAZ Miloudi\*
- 254. Pr. GOURINDA Hassan
- 255. Pr. HRORA Abdelmalek
- 256. Pr. KABBAJ Saad
- 257. Pr. KABIRI EL Hassane\*
- 258. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 259. Pr. LEKEHAL Brahim
- 260. Pr. MAHASSIN Fattouma\*
- 261. Pr. MEDARHRI Jalil
- 262. Pr. MIKDAME Mohammed\*
- 263. Pr. MOHSINE Raouf
- 264. Pr. NOUINI Yassine
- 265. Pr. SABBABH Farid
- 266. Pr. SEFIANI Yasser
- 267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Décembre 2002

- 268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*
- 269. Pr. AMEUR Ahmed \*

Anatomie Pathologique  
Urologie

270. Pr. AMRI Rachida
271. Pr. AOURARH Aziz\*
272. Pr. BAMOU Youssef \*
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*
274. Pr. BENZEKRI Laila
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya
277. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
278. Pr. CHOHO Abdelkrim \*
279. Pr. CHKIRATE Bouchra
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila
282. Pr. EL HAOURI Mohamed \*
283. Pr. EL MANSARI Omar\*
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
286. Pr. HADDOUR Leila
287. Pr. HAJJI Zakia
288. Pr. IKEN Ali
289. Pr. ISMAEL Farid
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*
291. Pr. KRIOUILE Yamina
292. Pr. LAGHMARI Mina
293. Pr. MABROUK Hfid\*
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*
297. Pr. OUJILAL Abdelilah
298. Pr. RACHID Khalid \*
299. Pr. RAISS Mohamed
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*
301. Pr. RHOU Hakima
302. Pr. SIAH Samir \*
303. Pr. THIMOU Amal
304. Pr. ZENTAR Aziz\*

Cardiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Biochimie-Chimie  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Dermatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anatomie Pathologique  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

### **PROFESSEURS AGREGES :**

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
306. Pr. AMRANI Mariam
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
308. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
309. Pr. BENRAMDANE Larbi\*
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
311. Pr. BOULAADAS Malik
312. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
313. Pr. CHAGAR Belkacem\*
314. Pr. CHERRADI Nadia

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique

315. Pr. EL FENNI Jamal\*
316. Pr. EL HANCHI ZAKI
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
319. Pr. HACHI Hafid
320. Pr. JABOUIRIK Fatima
321. Pr. KARMANE Abdelouahed
322. Pr. KHABOUZE Samira
323. Pr. KHARMAZ Mohamed
324. Pr. LEZREK Mohammed\*
325. Pr. MOUGHIL Said
326. Pr. NAOUMI Asmae\*
327. Pr. SASSENOU ISMAIL\*
328. Pr. TARIB Abdelilah\*
329. Pr. TIJAMI Fouad
330. Pr. ZARZUR Jamila

Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

331. Pr. ABBASSI Abdellah
332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*
333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
334. Pr. ALLALI Fadoua
335. Pr. AMAZOUZI Abdellah
336. Pr. AZIZ Nouredine\*
337. Pr. BAHIRI Rachid
338. Pr. BARKAT Amina
339. Pr. BENHALIMA Hanane
340. Pr. BENHARBIT Mohamed
341. Pr. BENYASS Aatif
342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
343. Pr. BOUKLATA Salwa
344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
345. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*
346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
347. Pr. HAJJI Leila
348. Pr. HESSISSEN Leila
349. Pr. JIDAL Mohamed\*
350. Pr. KARIM Abdelouahed
351. Pr. KENDOSSI Mohamed\*
352. Pr. LAAROUSSI Mohamed
353. Pr. LYAGOUBI Mohammed
354. Pr. NIAMANE Radouane\*
355. Pr. RAGALA Abdelhak
356. Pr. SBIHI Souad
357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
358. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

## **AVRIL 2006**

400. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
401. Pr. AKJOUJ Said\*  
402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
403. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
404. Pr. BENCHEIKH Razika  
405. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
434. Pr. DOGHMI Nawal  
435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
436. Pr. FELLAT Ibtiham  
437. Pr. FAROUDY Mamoun  
438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
442. Pr. JROUNDI Laila  
443. Pr. KARMOUNI Tariq  
444. Pr. KILI Amina  
445. Pr. KISRA Hassan  
446. Pr. KISRA Mounir  
447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
451. Pr. NAZIH Naoual  
452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
453. Pr. SAFI Soumaya\*  
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
431. Pr. SEFIANI Sana  
432. Pr. SOUALHI Mouna  
434. Pr. TELLAL Saïda\*  
435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Médecine Interne  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
O.R.L  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Anatomie Pathologique  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

## **Octobre 2007**

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
439. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
440. Pr. TOUATI Zakia  
441. Pr. OUZZIF Ez zohra \*  
442. Pr. BALOUCH Lhousaine \*  
443. Pr. SELKANE Chakir \*  
467. Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi \*

Anesthésie réanimation  
Anesthésier réanimation  
Anesthésie réanimation  
Anesthésie réanimation  
Cardiologie  
Biochimie  
Biochimie  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire  
Chirurgie cardio vasculaire

|                                   |                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
| 469. Pr. EL ABSI Mohamed          |                                               |
| 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *   | Chirurgie générale                            |
| 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *      | Chirurgie générale                            |
| 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq * | Chirurgie générale                            |
| 450. Pr. GHARIB Nouredine         | Chirurgie plastique                           |
| 451. Pr. TABERKANET Mustafa *     | Chirurgie vasculaire périphérique             |
| 452. Pr. ISMAILI Nadia            | Dermatologie                                  |
| 476. Pr. MASRAR Azlarab           | Hématologie biologique                        |
| 477. Pr. RABHI Monsef *           | Médecine interne                              |
| 478. Pr. MRABET Mustapha *        | Médecine préventive santé publique et hygiène |
| 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *       | Microbiologie                                 |
| 480. Pr. SEFFAR Myriame           | Microbiologie                                 |
| 481. Pr. LOUZI Lhoussain *        | Microbiologie                                 |
| 459. Pr. MRANI Saad *             | Virologie                                     |
| 460. Pr. GANA Rachid              | Neuro chirurgie                               |
| 461. Pr. ICHOU Mohamed *          | Oncologie médicale                            |
| 485. Pr. TACHFOUTI Samira         | Ophtalmologie                                 |
| 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine      | Ophtalmologie                                 |
| 487. Pr. MELLAL Zakaria           | Ophtalmologie                                 |
| 488. Pr. AMMAR Haddou *           | ORL                                           |
| 489. Pr. AOUIFI Sarra             | Parasitologie                                 |
| 490. Pr. TLIGUI Houssain          | Parasitologie                                 |
| 491. Pr. MOUTAJ Redouane *        | Parasitologie                                 |
| 470. Pr. ACHACHI Leila            | Pneumo phtisiologie                           |
| 471. Pr. MARC Karima              | Pneumo phtisiologie                           |
| 494. Pr. BENZIANE Hamid *         | Pharmacie clinique                            |
| 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *       | Pharmacie galénique                           |
| 496. Pr. EL OMARI Fatima          | Psychiatrie                                   |
| 497. Pr. MAHI Mohamed *           | Radiologie                                    |
| 498. Pr. RADOUANE Bouchaib *      | Radiologie                                    |
| 499. Pr. KEBDANI Tayeb            | Radiothérapie                                 |
| 478. Pr. SIFAT Hassan *           | Radiothérapie                                 |
| 479. Pr. HADADI Khalid *          | Radiothérapie                                 |
| 480. Pr. ABIDI Khalid             | Réanimation médicale                          |
| 481. Pr. MADANI Naoufel           | Réanimation médicale                          |
| 482. Pr. TANANE Mansour *         | Traumatologie orthopédie                      |
| 483. Pr. AMHAJJI Larbi *          | Traumatologie orthopédie                      |

### **Décembre 2008**

|                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| 484. Pr TAHIRI My El Hassan* | Chirurgie Générale     |
| 485. Pr ZOUBIR Mohamed*      | Anesthésie Réanimation |

### **Mars 2009**

|                            |                        |
|----------------------------|------------------------|
| 486 Pr. BJIJOU Younes      | Anatomie               |
| 487 Pr. AZENDOUR Hicham *  | Anesthésie Réanimation |
| 488 Pr. BELYAMANI Lahcen * | Anesthésie Réanimation |
| Pr. BOUHSAIN Sanae *       | Biochimie              |
| Pr. OUKERRAJ Latifa        | Cardiologie            |

|     |                                  |                                   |
|-----|----------------------------------|-----------------------------------|
|     | Pr. LAMSAOURI Jamal *            | Chimie Thérapeutique              |
|     | Pr. MARMADE Lahcen               | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
|     | Pr. AMAHZOUNE Brahim *           | Chirurgie Cardio-vasculaire       |
|     | Pr. AIT ALI Abdelmounaim *       | Chirurgie Générale                |
|     | Pr. BOUNAIM Ahmed *              | Chirurgie Générale                |
|     | Pr. EL MALKI Hadj Omar           | Chirurgie Générale                |
|     | Pr. MSSROURI Rahal               | Chirurgie Générale                |
|     | Pr. CHTATA Hassan Toufik *       | Chirurgie Vasculaire Périphérique |
|     | Pr. BOUI Mohammed *              | Dermatologie                      |
| 500 | Pr. KABBAJ Nawal                 | Gastro-entérologie                |
|     | Pr. FATHI Khalid                 | Gynécologie obstétrique           |
|     | Pr. MESSAOUDI Nezha *            | Hématologie biologique            |
|     | Pr. CHAKOUR Mohammed *           | Hématologie biologique            |
|     | Pr. DOGHMI Kamal *               | Hématologie clinique              |
|     | Pr. ABOUZAHIR Ali *              | Médecine interne                  |
|     | Pr. ENNIBI Khalid *              | Médecine interne                  |
|     | Pr. EL OUENNASS Mostapha         | Microbiologie                     |
|     | Pr. ZOUHAIR Said*                | Microbiologie                     |
|     | Pr. L'KASSIMI Hachemi*           | Microbiologie                     |
|     | Pr. AKHADDAR Ali *               | Neuro-chirurgie                   |
|     | Pr. AIT BENHADDOU El hachmia     | Neurologie                        |
|     | Pr. AGADR Aomar *                | Pédiatrie                         |
|     | Pr. KARBOUBI Lamya               | Pédiatrie                         |
|     | Pr. MESKINI Toufik               | Pédiatrie                         |
|     | Pr. KABIRI Meryem                | Pédiatrie                         |
|     | Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani * | Pneumo-phtisiologie               |
|     | Pr. BASSOU Driss *               | Radiologie                        |
|     | Pr. ALLALI Nazik                 | Radiologie                        |
|     | Pr. NASSAR Ittimade              | Radiologie                        |
|     | Pr. HASSIKOU Hasna *             | Rhumatologie                      |
|     | Pr. AMINE Bouchra                | Rhumatologie                      |
|     | Pr. BOUSSOUGA Mostapha *         | Traumatologie orthopédique        |
|     | Pr. KADI Said *                  | Traumatologie orthopédique        |

### **Octobre 2010**

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| Pr. AMEZIANE Taoufiq*       | Médecine interne                   |
| Pr. ERRABIH Ikram           | Gastro entérologie                 |
| Pr. MOSADIK Ahlam           | Anesthésie Réanimation             |
| Pr. ALILOU Mustapha         | Anesthésie réanimation             |
| Pr. KANOUNI Lamya           | Radiothérapie                      |
| Pr. EL KHARRAS Abdennasser* | Radiologie                         |
| Pr. DARBI Abdellatif*       | Radiologie                         |
| Pr. EL HAFIDI Naima         | Pédiatrie                          |
| Pr. MALIH Mohamed*          | Pédiatrie                          |
| Pr. BOUSSIF Mohamed*        | Médecine aérologique               |
| Pr. EL MAZOUZ Samir         | Chirurgie plastique et réparatrice |
| Pr. DENDANE Mohammed Anouar | Chirurgie pédiatrique              |
| Pr. EL SAYEGH Hachem        | Urologie                           |

Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. BOUAITY Brahim\*  
 Pr. LEZREK Mounir  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. CHADLI Mariama\*

Chirurgie générale  
 ORL  
 Ophtalmologie  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique  
 Anatomie pathologique  
 Physiologie  
 Biochimie chimie  
 Microbiologie

**\* *Enseignants Militaires***

**ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

***PROFESSEURS***

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M<sup>ed</sup>
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
 Biochimie  
 Pharmacologie  
 Histologie-Embryologie  
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
 Applications Pharmaceutiques  
 Génétique Humaine  
 Microbiologie  
 Biochimie  
 Physiologie  
 Chimie Analytique  
 Pharmacognosie  
 Zootechnie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique  
 Biotechnologie  
 Biochimie  
 Biologie  
 Biochimie  
 Chimie Organique  
 Pharmacognosie  
 Pharmacologie  
 Chimie Organique



## *Dédicaces*





*A Allah*

*Tout puissant*

*Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

*A*

*FEU SA MAJESTÉ LE ROI*

*HASSAN II*



*Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis*

*A*  
*SA MAJESTE LE ROI*

*MOHAMED VI*



*Chef suprême et chef d'état-major général*  
*des forces armées royales.*

*Que dieu le glorifie et préserve son royaume.*

*A*  
*SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HERITIER*  
*MOULAYEL HASSAN*



*Que dieu le garde.*

*A TOUTE LA FAMILLE ROYALE*



*A Monsieur le Médecin Général de Brigade  
ALI ABROUQ:*

*Professeur d'oto-rhino-laryngologie.*

*Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
MOHAMMED HACHIM :*

*Professeur de médecine interne.*

*Directeur de l'HMIMV –Rabat.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
KHALID LAZRAK:*

*Professeur de Traumatologie Orthopédie.  
Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
MOHAMMED JANATI IDRISI:*

*Professeur de Chirurgie viscérale.  
Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major  
HDA ABDELHAMID:*

*Professeur de Cardiologie.  
Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.*

*En témoignage de notre grand respect  
et notre profonde considération*

*A ma très chère mère*

*Fouzia El YAAGOUBI*

*Autant de phrase aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime.*

*Puisse le Tout Puissant ALLAH te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*A la mémoire de mon très cher père,*

*Hamid EL AMRAOUI*

*Pendant les 9 ans qu'on a vécus ensemble, tu étais le père exemplaire dont rêve chaque enfant.*

*Grace à ta confiance en moi, et en me rappelant de tes conseils, j'ai pu tracer mon chemin.*

*Aujourd'hui, tu n'es pas parmi nous, mais tu es toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur,*

*Tu as toujours rêvé de voir ta fille pratiquer la médecine, maintenant que ton vœu est exhaussé, je te dédie ma réussite.*

*Qu'ALLAH, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.*

*A mon cher frère Hicham,*

*En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments.*

*Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent,*

*Ce travail est un témoignage de mon attachement et de mon amour.*

*A mon cher et adorable petit frère zaid,*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, je te dédie ce travail.*

*Puisse ALLAH le tout puissant exhausser tous tes vœux.*

*A mes grands-parents maternels, mes tantes, mes oncles,  
ainsi que mes cousins et cousines,*

*Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous.*

*Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été  
d'un grand secours.*

*Puisse ALLAH, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de  
santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.*

*A mes amis et tous mes collègues,*

*Veillez accepter l'expression de ma gratitude pour votre amitié,  
compréhension et encouragements.*

*Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.*



## *Remerciements*



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,*

*Monsieur le Professeur Ahmed BOURAZZA,*

*Professeur de Neurologie,*

*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V,*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques, et surtout humaines, seront pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Et nous tenons à vous remercier pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé.*

*Veillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE,*

*Monsieur le Professeur A. BAITE,*

*Professeur de Réanimation médicale,*

*A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V,*

*Qui m'avez fait l'honneur d'être mon directeur de thèse ;*

*Vous m'avez proposé ce thème de recherche qui m'a passionné.*

*Dès notre première entrevue, vos propos ont été encourageants, et il m'appartenait de ne pas vous décevoir.*

*Vous vous y êtes grandement impliqué par vos directives, vos remarques et suggestions,*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre gratitude.*

*En espérant avoir le plaisir de pouvoir travailler encore avec vous.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,*  
*Monsieur le Professeur Khalil ABOUELALAA,*  
*Professeur de réanimation chirurgicale,*

*Nous vous sont très reconnaissants à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Vous avez eu l'amabilité de discuter avec nous certains points clés de notre analyse, vos remarques pertinentes contribueront sans doute au perfectionnement du présent travail.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect.*

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,  
Monsieur le Professeur Abdelkader Belmakki,  
Professeur d'hématologie,  
A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V,*

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi cet honorable jury.*

*Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi votre modestie qui reste exemplaires.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance et notre grand estime*



## *Sommaire*



|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| <b>PARTIE I : PARTIE THEORIQUE</b>                                | 1  |
| I.INTRODUCTION                                                    | 2  |
| II.GENERALITES SUR DE LA NEUROACANTHOCYTOSE :                     | 4  |
| III.HISTORIQUE                                                    | 9  |
| IV.RAPPEL SUR LES ACANTHOCYTES                                    | 12 |
| V.PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROACANTHOCYTOSE                       | 16 |
| A.Hématologie                                                     | 16 |
| 1.Rappels sur la bi-couche lipidique                              | 16 |
| 2.Forme et déformabilité érythrocytaire                           | 19 |
| 3.Mort physiologique des globules rouges                          | 22 |
| 4.Les acanthocytes rencontrés en dehors de la neuroacanthocytose  | 23 |
| 5.Données actuelles sur les érythrocytes de la neuroacanthocytose | 25 |
| B.Les anti-corps anti Gangliosides                                | 31 |
| C.Hypothèse concernant les mutilations de la langue et des lèvres | 32 |
| <b>PARTIE II : OBSERVATION CLINIQUE</b>                           | 33 |
| I.ANTECEDENTS                                                     | 34 |
| A.Personnels                                                      | 34 |
| B.Familiaux                                                       | 34 |
| II.HISTOIRE DE LA MALADIE                                         | 34 |
| III.EXAMEN CLINIQUE                                               | 35 |
| A.Examen neurologique                                             | 35 |
| B.Examen général                                                  | 35 |
| IV.EXAMENS PARACLINIQUES                                          | 36 |
| A.Biologie                                                        | 36 |
| B.Ponction lombaire                                               | 36 |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| C.Imagerie .....                                        | 36 |
| D.Electroencéphalogramme .....                          | 36 |
| E.Electromyogramme .....                                | 37 |
| F.Fond d'œil .....                                      | 37 |
| VI.TRAITEMENT - EVOLUTION .....                         | 37 |
| <b>PARTIE III : DISCUSSION</b> .....                    | 38 |
| I.EPIDEMIOLOGIE .....                                   | 39 |
| A.Age de survenue .....                                 | 39 |
| B.Sexe .....                                            | 39 |
| C.Race .....                                            | 39 |
| D.Fréquence et aspect géographique .....                | 39 |
| E.Durée d'évolution .....                               | 40 |
| II.HEREDITE GENETIQUE .....                             | 40 |
| III.DIAGNOSTIC POSITIF .....                            | 43 |
| A.Signes cliniques .....                                | 43 |
| 1. Manifestations neurologiques .....                   | 43 |
| a) Les mouvements involontaires .....                   | 43 |
| b) La neuropathie périphérique .....                    | 45 |
| c) Les crises d'épilepsie .....                         | 45 |
| d) Les troubles psychiatriques et comportementaux ..... | 45 |
| e) Autres .....                                         | 46 |
| 2. Manifestations extra neurologiques .....             | 46 |
| B.Examens para cliniques .....                          | 47 |
| 1.Biologie .....                                        | 47 |
| 2.Electroencéphalogramme .....                          | 49 |
| 3.Imagerie .....                                        | 50 |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 4. Electromyogramme .....                                                   | 50 |
| 5. L'étude des potentiels évoqués .....                                     | 51 |
| C. Anatomopathologie .....                                                  | 51 |
| 1. Biopsie musculaire .....                                                 | 51 |
| 2. Biopsie de nerf périphérique .....                                       | 52 |
| 3. Système nerveux central .....                                            | 52 |
| IV. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....                                         | 59 |
| A. Chorées héréditaires .....                                               | 59 |
| 1. La chorée de HUNTINGTON .....                                            | 59 |
| a. Clinique .....                                                           | 60 |
| b. Examens paracliniques .....                                              | 61 |
| c. Evolution .....                                                          | 61 |
| 2. Le syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéïnémie .....         | 62 |
| a. Clinique .....                                                           | 63 |
| b. Examens para cliniques .....                                             | 63 |
| c. Traitement .....                                                         | 64 |
| 3. Le syndrome de MacLeod .....                                             | 64 |
| a. Clinique .....                                                           | 64 |
| b. Para clinique .....                                                      | 66 |
| c. Evolution et traitement .....                                            | 67 |
| 4. L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne .....                         | 67 |
| 5. La chorée héréditaire juvénile chronique .....                           | 68 |
| 6. La choréo - athétose familiale paroxystique .....                        | 68 |
| a. La choréo - athétose paroxystique de Mount et Reback .....               | 68 |
| b. La choréo - athétose kinésigénique paroxystique .....                    | 69 |
| B. Maladies génétiques dans lesquelles la chorée est parfois présente ..... | 69 |

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.Le syndrome de Lesh-Nyan .....                                                              | 69 |
| 2.La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire .....                             | 70 |
| 3.Le syndrome de Gilles De La Tourette .....                                                  | 70 |
| 4.La maladie de Hallervorden-Spatz .....                                                      | 71 |
| 5.Le syndrome H.A.R.P .....                                                                   | 73 |
| 6.L'ataxie télangiectasie .....                                                               | 74 |
| 7.Le spasme de torsion « dystonia musculorum deformans» ou maladie d'Oppenheim .....          | 74 |
| 8.La maladie de Pelizeus-Merzbacher .....                                                     | 74 |
| C.Les chorées acquises ou symptomatiques .....                                                | 75 |
| 1.Infectieuses et inflammatoires .....                                                        | 75 |
| a.La chorée de Sydenham .....                                                                 | 75 |
| i.Clinique .....                                                                              | 75 |
| ii.Para clinique .....                                                                        | 76 |
| iii.Evolution .....                                                                           | 76 |
| iv.Traitement .....                                                                           | 76 |
| b.Les encéphalites .....                                                                      | 76 |
| c.Le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé et le syndrome des anticorps anti-phospholipides ..... | 77 |
| d.Autres .....                                                                                | 77 |
| 2.La chorée de la grossesse .....                                                             | 77 |
| 3.Les chorées d'origine toxique .....                                                         | 77 |
| 4.Les chorées d'origine médicamenteuse .....                                                  | 78 |
| 5.Métaboliques et endocriniennes .....                                                        | 78 |
| 6.Les chorées d'origine vasculaire .....                                                      | 79 |
| 7.Les chorées d'origine tumorale et traumatique .....                                         | 80 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 8.La chorée sénile .....   | 80 |
| D.Synthèse .....           | 81 |
| V.EVOLUTION .....          | 84 |
| VI.TRAITEMENT .....        | 85 |
| A.Médical .....            | 85 |
| B.Chirurgical .....        | 86 |
| VII.SURVEILLANCE .....     | 87 |
| A.Consultations .....      | 87 |
| B.Régime alimentaire ..... | 88 |
| C.Activité .....           | 88 |
| VIII.PRONOSTIC .....       | 89 |
| <b>CONCLUSION</b> .....    | 90 |
| <b>RESUME</b> .....        | 93 |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> ..... | 97 |

## **Liste d'abréviation**

|          |                                            |
|----------|--------------------------------------------|
| Ag       | : antigène                                 |
| Ac       | : anticorps                                |
| ALAT     | : alanine aminotransférase                 |
| ASAT     | : aspartate aminotransférase               |
| Apo B    | : apoprotéine B                            |
| ATP      | : adénosine triphosphate                   |
| ARNm     | : acide ribonucléique messenger            |
| ACT      | : acétylcholine transférase                |
| AGD      | : acide glutamique décarboxylase           |
| ASLO     | : anticorps anti-streptodornase            |
| AE       | : protéine échangeuse d'anion              |
| B 100    | : apoprotéine B 100                        |
| B 48     | : apoprotéine B 48                         |
| CPK      | : créatinine phospho-kinase                |
| EMG      | : électromyogramme                         |
| EEG      | : électroencéphalogramme                   |
| FO       | : fond d'œil                               |
| G6PD     | : glucose-6-phosphate déshydrogénase       |
| Gamma GT | : gamma glutamyl- transférase              |
| KD       | : kilo dalton                              |
| 9q21     | : zone 21 sur le bras long du chromosome 9 |
| L-DOPA   | : L-3,4-dihydroxyphénylalanine             |
| IRM      | : imagerie par résonance magnétique        |
| TDM      | : tomodensitométrie                        |
| SP       | : substance P                              |



## *Partie I : Partie théorique*



## **I. INTRODUCTION :**

Le syndrome de la Neuroacanthocytose, ou syndrome de Levine-Critchley, forme un groupe hétérogène de plusieurs maladies incluant certaines caractéristiques communes à savoir l'acanthocytose, la chorée, les tics bucco-faciaux , l'amyotrophie, avec souvent une augmentation de la créatinine kinase et une normobétalipoprotéinémie .

Etant un trouble héréditaire, il peut être autosomique récessif, ou dominant, ou lié au chromosome X appelé dans ce cas syndrome de McLeod. Le type autosomique récessif, appelé chorée-acanthocytose, est considéré comme étant la manifestation la plus commune de la neuroacanthocytose. Cette forme a été décrite par Levine et Critchley dans les années 1960. [16,51]

La neuroacanthocytose est une affection héréditaire dont l'étiopathogénie reste encore imprécise. Les lésions neurologiques observées semblent être de nature dégénérative. Elle débute à l'âge adulte, se manifestant par des mouvements anormaux de type choréo-dystoniques prédominant au niveau de la région bucco-faciale, des troubles psychiatriques et une neuropathie périphérique de type axonal.

### **✓ Objectif du travail :**

Nous rapportons ici l'observation d'un cas de neuroacanthocytose révélée par un trouble de conscience, diagnostiquée chez un patient hospitalisé au service de réanimation médicale à l'Hôpital militaire d'instruction Med V de Rabat, dans le but d'en rappeler les manifestations cliniques, dominées par des mouvements choréiques et de souligner l'intérêt du frottis sanguin dans le diagnostic positif. Cette observation sera suivie d'une revue de la littérature

réalisant une synthèse des données actuelles sur cette maladie, rappelant la démarche diagnostique devant un syndrome choréique, et sera accompagnée d'une discussion sur les signes cliniques et paracliniques mis en évidence dans ladite observation.

## **II. GENERALITES SUR DE LA NEUROACANTHOCYTOSE :**

La neuroacanthocytose est un groupe de maladies neurologiques associées à la présence dans le sang circulant de globules rouges de forme anormale spiculée, ou acanthocytes [34-35-36].

Ce groupe nosologique comprend l'abêtalipoprotéïnémie, le syndrome de MacLeod [37] et la chorée-acanthocytose. [67-88]

L'abêtalipoprotéïnémie se manifeste par un tableau de dégénérescence spino-cérébelleuse avec rétinite pigmentaire, liée à une malabsorption de la vitamine E.

Les deux autres maladies sont très proches sur le plan phénotypique et associent de manière variable : chorée, épilepsie, atteinte neuromusculaire et troubles cognitifs.

Le diagnostic de syndrome de MacLeod étant le seul jusqu'à récemment à être confirmé par la biologie moléculaire. Il existe des données fiables dans la littérature le concernant [19], mais d'autres études confondent les deux maladies sous le terme de neuroacanthocytose.

Cependant, il existe des arguments cliniques et paracliniques permettant de les différencier (tableau 1) [19].

**Tableau 1 :** Caractéristiques génétiques et cliniques des neuroacanthocytoses

| Pathologies                                           | Age de début<br>(ans) | Mode de transmission | Chromosome | Manifestations cliniques                                                                           |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Choréo-acanthocytose                                  | 20 - 50               | AR                   | 9q21       | Chorée, dystonie<br>Dyskinésies oro-faciales<br>Syndrome parkinsonien<br>Neuropathie, convulsion   |
| Syndrome de MacLeod                                   | 40 – 70               | X                    | Xp21       | Chorée, dystonie<br>Syndrome parkinsonien<br>Convulsion, Neuropathie<br>Myopathie, cardiomyopathie |
| Maladie<br>de Huntington's like                       | 35 – 40               | AD                   | 16q24 3    | Chorée, dystonie<br>Syndrome parkinsonien<br>Hyper-reflexie, démence                               |
| Neurodégénérescence associée à la panthotenate kinase | < 6                   | AR                   | 20p13      | Choréoathétose<br>Dystonie, dysarthrie<br>Spasticité, démence                                      |

La chorée-acanthocytose est une maladie génétique, d'hérédité autosomique récessive, dont le gène vient d'être identifié sur le chromosome 9 en région 9q21 [67-88].

Cliniquement, cette affection se caractérise d'abord par une association de mouvements anormaux intéressant principalement la région bucco-faciale et empruntant des symptômes à la chorée de Huntington et au syndrome de Gilles de la Tourette : dyskinésies, dystonies, mouvements choréiformes et tics [34-35-36-82].

Les patients ont des mouvements bucco-faciaux incessants, associés à une dysarthrie, et à des bruits surajoutés (claquement de langue, bruits de succion, vocalisations involontaires exceptionnellement).

Ces mouvements peuvent avoir des conséquences graves, notamment des morsures mutilantes de la langue ou des lèvres (le très classique « lip-biting » anglo-saxon qui est plus spécifique de la chorée-acanthocytose que du syndrome de Macleod), ou une dysphagie fonctionnelle secondaire aux dyskinésies linguales. On observe également des mouvements choréiques des membres, prédominant aux membres inférieurs.

Il peut apparaître secondairement un syndrome parkinsonien, qui succède à la disparition des mouvements anormaux (probablement par épuisement des récepteurs dopaminergiques après hyperstimulation). [19-34-82]

L'association à une épilepsie est classique dans 50 % des cas [35]. Elle ne présenterait aucune spécificité tant sur le plan clinique que vis-à-vis de la réponse aux traitements.

À ce tableau, s'ajoutent des troubles neuropsychologiques et comportementaux : troubles anxieux, obsessionnels compulsifs, dépressifs. Ces troubles s'expliquent par un dysfonctionnement sous-cortico-frontal qui parfois évolue vers une démence.

Une atteinte neuromusculaire complète le tableau dans 62 % des cas et peut affecter aussi bien le nerf que le muscle. Il s'agit d'une myopathie dans 60 % des cas [34]. Cette myopathie est symétrique dans le cas de la chorée-acanthocytose, alors qu'elle est asymétrique dans le syndrome de MacLeod.

La biopsie musculaire peut être normale ou montrer une atrophie des fibres de type 1 avec centralisations nucléaires

Lorsqu'il s'agit d'une neuropathie, elle est à prédominance sensitive, de type axonal et peut dans la moitié des cas ne se manifester que par une aréflexie tendineuse. [36]

L'ensemble des symptômes que nous venons de décrire peut se retrouver dans le syndrome de MacLeod, mais avec quelques particularités. Il s'agit d'une maladie génétique liée au chromosome X (gène localisé en Xp21), caractérisée par l'absence de la protéine Kx qui s'associe normalement aux antigènes du groupe Kell. L'absence de cette protéine conduit à une expression très faible des antigènes du groupe Kell, qui définit le syndrome hématologique de MacLeod. Cliniquement, s'associe au tableau neurologique une atteinte systémique à savoir une anémie (exceptionnellement grave), une hépato-splénomégalie, et dans 65 % des cas une cardiopathie avec arythmie. [19]

Mais le diagnostic différentiel entre la chorée-acanthocytose et le syndrome de Macleod repose essentiellement sur des éléments paracliniques, avec une place prépondérante de la génétique.

La présence d'acanthocytes dans le sang circulant permet de porter le diagnostic de neuro-acanthocytose. Cette recherche doit être demandée au biologiste par l'analyse du frottis : un examen de routine automatisé ne permet pas de les mettre en évidence. L'examen devra être répété et au besoin sensibilisé par le biologiste en cas de négativité [79].

La seconde étape est de faire un phénotypage du groupe sanguin Kell, surtout lorsqu'il y a possibilité d'une transmission liée au chromosome X, afin d'éliminer un phénotype de type Macleod.

Le taux des créatine-phosphokinases est élevé dans la moitié des cas et probablement lié à une atteinte musculaire infra-clinique.

La biopsie musculaire est aspécifique mais la tomодensitométrie musculaire peut orienter le diagnostic en précisant la sélectivité du déficit musculaire : une atteinte asymétrique évoque un syndrome de Macleod.

L'IRM cérébrale peut montrer en séquences pondérées T2 des hypersignaux des noyaux caudés et des putamens, associés ou non à une atrophie de ces mêmes structures. Mais, une IRM normale n'élimine pas le diagnostic [34-35].

### **III.HISTORIQUE :**

En dehors des cas d'acanthocytose s'accompagnant d'abêtalipoprotéïnémie, Levine en 1960 décrit une forme d'acanthocytose avec manifestations neurologiques sans modifications des lipoprotéines. [52]

Critchley et al. (1967) observent cinq membres d'une même famille présentant une séméiologie comparable à un syndrome de Gilles de la Tourette ou à une maladie de Huntington, ainsi qu'une de leur nièce présentant des signes cliniques évoquant une ataxie de Friedreich, accompagnée d'une acanthocytose. [18]

Estes et al. (1967) rapportent l'existence d'une famille dont quinze personnes sur trois générations présentent différents degrés d'atteinte neurologique accompagnée d'acanthocytose pour neuf d'entre eux. [28]

Levine et al. (1968) concluent à une participation prépondérante des neurones dans la physiopathologie plutôt qu'une atteinte des voies de transmissions. [52]

Critchley et al. (1970) décrivent la maladie chez une patiente anglaise présentant des morsures des lèvres, des joues et de la langue. [51]

Aminoff (1972), grâce à l'observation d'une autre famille, ajoute à la description clinique l'amyotrophie des ceintures et des muscles proximaux des membres, l'aréflexie tendineuse et la dysfonction vésicale. [17]

Bird et al. (1978) décrivent 3 enfants de parents consanguins, une femme et deux hommes présentant des troubles neurologiques d'installation progressive, caractérisés initialement par une chorée, et accompagnés d'acanthocytose sans

modification des lipoprotéines. L'autopsie révèle une destruction neuronale marquée avec gliose, au niveau du putamen et du noyau caudé. La transmission semble dans ce cas autosomique récessive, contrairement au cas de Estes (1967) et Levine (1968), autosomique dominant. [5-28-52]

Copeland et al. (1982) analysent les érythrocytes d'un patient issu de la famille décrite par Bird et al. Celui-ci présente une acanthocytose et une atrophie des noyaux gris centraux. Ils mettent en évidence la présence anormalement élevée d'une protéine sur l'électrophorèse des érythrocytes. [15]

Vance et al. (1987) relèvent après revue de la littérature le caractère hétérogène de la transmission et notent la prédominance du mode autosomique récessif. Ils démontrent également l'atrophie du noyau caudé et du putamen sur des clichés d'Imagerie par Résonance Magnétique. [89]

Chez trois patients atteints de chorée-acanthocytose, Rinne et al. (1994) mettent en évidence une baisse de la densité neuronale dans le locus niger. Bien qu'inconstante, elle peut préférentiellement concerner la partie ventro-latérale, comme dans la maladie de Parkinson. [69]

Pour Kartsounis et al (1996), les constatations cliniques les plus pertinentes dans cette affection concernent les signes en rapport avec une atteinte du lobe frontal, et l'apparition de troubles psychiatriques, dans un tableau suggérant une démence sous corticale. [44]

Pour Ho et al. (1996), l'acanthocytose est présente dans trois syndromes neurologiques différents: la neuroacanthocytose, le syndrome de Macleod, et l'abêtalipoprotéïnémie. Selon eux, certains cas sévères de syndrome de Macleod ont une expression clinique comparable à celle de la neuroacanthocytose. [39]

Rubio et al. (1997) réalisent l'analyse de onze familles présentant des cas de chorée-acanthocytose et mettent en évidence l'implication d'une zone de six centi-Morgan sur le chromosome 9q21. Ils retrouvent une homozygotie pour cette zone dans la progéniture des mariages consanguins, ce qui laisse supposer l'implication d'un seul locus dans la maladie. [71]

Sorrentino et al. (1999) décrivent l'apparition secondaire des acanthocytes dans l'évolution d'une chorée-acanthocytose. [79]

Requena Caballero et al. (2000) décrivent le cas d'un individu issu d'un mariage consanguin porteur de chorée-acanthocytose sans atteinte des lipoprotéines ni stigmates du syndrome de MacLeod au niveau des hématies. L'imagerie retrouve une atrophie du noyau caudé, la biopsie musculaire montre une myopathie non spécifique. L'étude du génome retrouve une homozygotie pour la région 9q21. [68]

Rampoldi et al. (2001) et Ueno et al. (2001) identifient indépendamment un nouveau gène dans la région 9q21 et mettent en évidence des mutations de ce gène chez les individus porteurs de chorée-acanthocytose [67]. Ueno et al nomment la protéine encodée « CHOREINE ». [88]

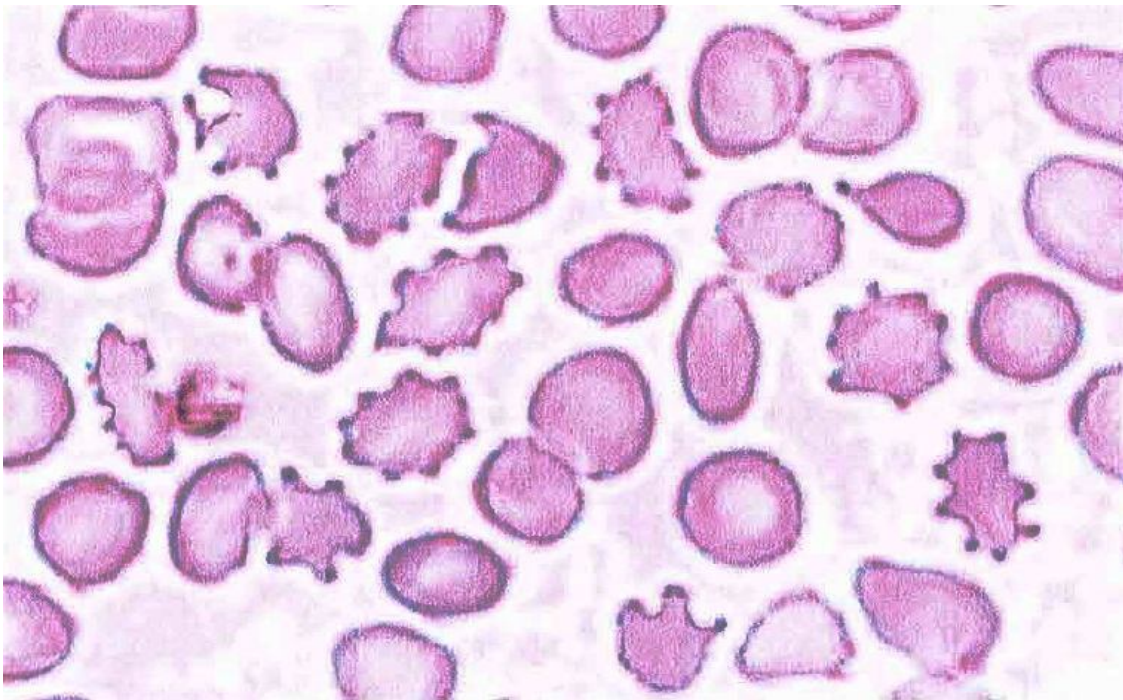
#### IV. RAPPEL SUR LES ACANTHOCYTES :

Théoriquement la présence d'acanthocytes est un critère essentiel mais pas obligatoire pour poser le diagnostic de la maladie.

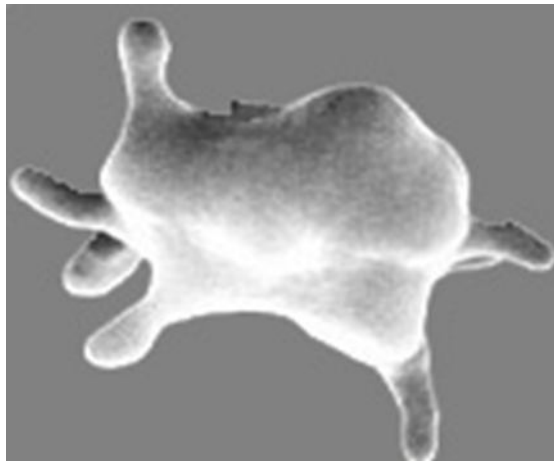
L'acanthocytose est définie par un taux *supérieur à 3%*. Celui-ci est variable, il est habituellement *supérieur à 10%*. [85]

La recherche d'acanthocytes au frottis sanguin est un temps fondamental et nécessite un hématologue averti et une technique appropriée. Un examen de routine automatisé ne permet pas de les mettre en évidence [29]

L'acanthocyte se présente en microscopie optique comme un érythrocyte avec des spicules (3 à 12) inégalement répartis sur la surface membranaire avec en opposition un renflement cellulaire en « bulbe d'oignon» (voir image1) [45]



**Image 1 : Acanthocytes présentes dans un frottis de sang périphérique au microscope optique.**



**Image 2 : Acanthocyte avec grossissement au microscope optique**

Il n'existe pas de corrélation entre le taux d'acanthocytes et la sévérité de la maladie. Ceux-ci sont absents à de rares exceptions chez les membres asymptomatiques de la famille. [8-80]

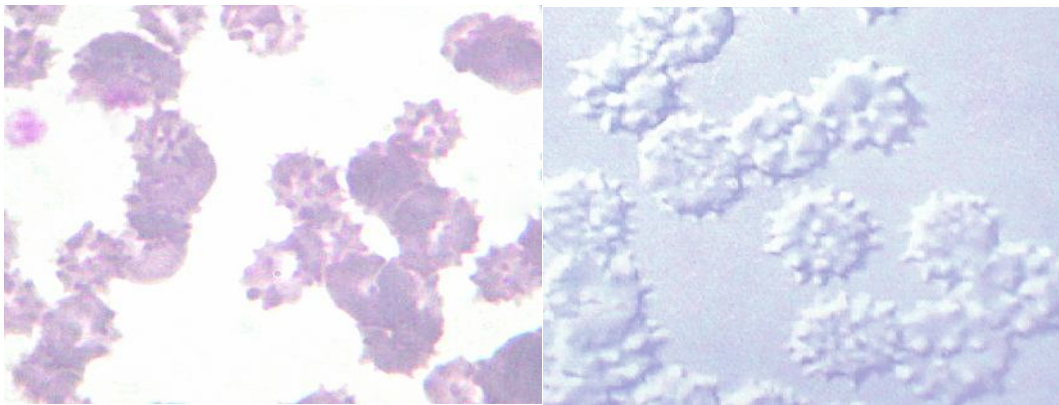
L'acanthocytose peut apparaître secondairement au décours de la maladie [79], ce qui doit amener, devant un tableau clinique évocateur, à renouveler la recherche d'acanthocytes.

Une légère acanthocytose peut facilement être négligée, et quand la microscopie optique est prise en défaut, la microscopie électronique peut être utile.[35]

Cependant, le diagnostic de neuroacanthocytose sans présence décelable d'acanthocytes a été porté à six reprises, indiquant que ce critère n'est peut-être pas absolument indispensable au diagnostic. [29-55]

Les acanthocytes peuvent également être observés en cas de cirrhose, de dysthyroïdie, d'anorexie mentale ou certaines tumeurs telles que les sarcomes.

Ils sont à différencier des échinocytes (hématies en oursin). Celles-ci sont des hématies en forme de disque hérissé de spicules fins et régulièrement espacés. [94](Voir image 3 et 4)



**Image 3, 4 : Cellules crénelées ou échinocytes au microscope optique<sup>2</sup>**

La recherche d'acanthocytes doit être réalisée par un cytologiste expérimenté. Pour s'assurer d'une recherche attentive de ces anomalies, le prescripteur doit en faire une demande explicite au laboratoire, Un protocole standardisé pour la détection des acanthocytes a été établi récemment.

Les auteurs storch et al. (2005) suggèrent une sensibilité supérieure de la détection des acanthocytes en recherchant leur présence sur un état frais en microscopie en contraste de phase après dilution du sang dans du sérum salé isotonique hépariné et en incubant sur un agitateur à température ambiante 30 à 120 minutes.

Selon Storch et al. (2005), nous ne pouvons donc éliminer totalement la possibilité de faux négatifs. Il faut toutefois souligner que l'état frais n'est pas la référence en cytologie et que selon les auteurs eux-mêmes, à la lecture de l'état frais, les échinocytes ne peuvent pas être différenciés des acanthocytes.

Or la présence d'échinocytes peut correspondre à un artéfact, en particulier si le délai d'acheminement ou les conditions de transport du prélèvement au laboratoire ne sont pas correctes. [84]

## **V. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA NEUROACANTHOCYTOSE :**

La physiopathologie de la neuroacanthocytose est encore inconnue. Cependant des hypothèses et explications ont été avancées en ce qui concerne les phénomènes hématologiques et neurologiques définissant ce groupe de maladies.

Comme précédemment décrit, La chorée-acanthocytose amyotrophique ou maladie de Levine-Crichtley, connue sous le nom de neuroacanthocytose, a été rapportée à la fin des années soixante par Levine et al. (1968) et Crichtley et al. (1967) [18-52].

Les premières observations avaient rapporté un tableau clinique de chorée associée à une acanthocytose, ou encore de chorée amyotrophique, qui se distinguent de l'abêtalipoprotéïnémie par la normalité du bilan lipidique. Par la suite deux tableaux cliniques distincts furent décrits : le syndrome de MacLeod [18] et la chorée-acanthocytose, et dont l'étiopathogénie reste moins développée par rapport au syndrome initialement décrit, la chorée-acanthocytose amyotrophique. [67-88]

### **A. Hématologie :**

#### **1. Rappels sur la bi-couche lipidique :**

##### **a) Les lipides :**

Ils représentent 44% des composants de la membrane, et sont constitués de:

- 65% de phospholipides.
- 25% de cholestérol.

La membrane cellulaire est constituée d'une double couche de phosphoglycérolipides composée de : (voir schéma, d'après Bunn 1995) [11]

- Le feuillet externe, comprenant 80% des phospholipides à choline et 80% de la sphingomyéline.
- Le feuillet interne, comprenant les phospholipides à sérine et 80% des phospholipides à éthanolamine.

Entre ces deux feuillets se situe un espace virtuel responsable de la fluidité de la membrane.

Les phosphoglycérolipides présentent une région hydrophile et une région hydrophobe. Le cholestérol se situe dans les régions hydrophobes de la membrane.

Les glycosphingolipides sont dans le feuillet externe avec leur partie glucidique saillant vers l'extérieur.

***b) Les protéines :***

Elles représentent 50% des composants de la membrane et se divisent en :

- Protéines du squelette membranaire, extrinsèques qui forment un réseau à la face interne de la membrane, constituées de spectrine, d'actine, de protéine 4.1, de protéine 4.2 et d'ankirine.
- Protéines intrinsèques, qui traversent de part en part la membrane: protéine du groupe 3 à l'électrophorèse (dite protéine 3), glycophorine A, récepteur à la transferrine.
- Protéines fonctionnelles, qui correspondent à des enzymes membranaires.

La protéine 3 est la protéine la plus abondante au sein de la membrane érythrocytaire. Elle est constituée de deux domaines majeurs [63]:

- L'extrémité COOH - terminale, de 56 KD, située dans la membrane cytoplasmique, qui réalise des échanges d'anions à travers la membrane.
- L'extrémité NH<sub>2</sub> - terminale, de 45 KD, située dans le cytoplasme, est le principal point d'ancrage du cytosquelette via des interactions avec l'ankirine, la protéine 4.2.

Le squelette membranaire est formé par de la spectrine, de l'actine, de la tropomyosine et de la protéine 4.1. L'ankirine et la protéine 4.2 forment des ponts entre la spectrine et une partie des protéines transporteuses d'ions, et la protéine 4.1 se lie aux glycophorines. Le réseau formé par le squelette membranaire ressemble à un filet à la face cytoplasmique de la membrane.

L'affinité avec la spectrine serait influencée par la phosphorylation [9].

***c) Les glucides membranaires :***

Liés aux protéines (pour 93% d'entre eux) et aux lipides, ce sont des oligosaccharides situés sur le feuillet externe, formés par 10 monosaccharides (fucose et acide sialique). (Voir schéma 1 ci-dessous)

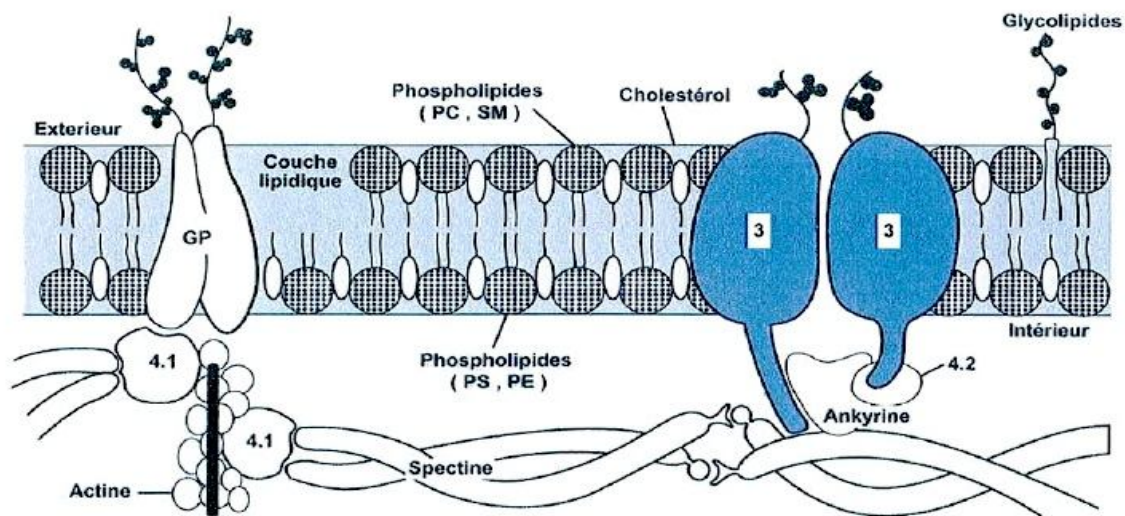


Schéma de la membrane cellulaire.

GP : Glycophorine.  
SM : sphingomyéline.

PC : phosphatidyl choline.  
PE : phosphatidylétanolamine.

PS : posphatidylsérine.

## 2. Forme et déformabilité érythrocytaire :

L'érythrocyte normal a la forme d'un disque régulier biconcave, le discocyte.

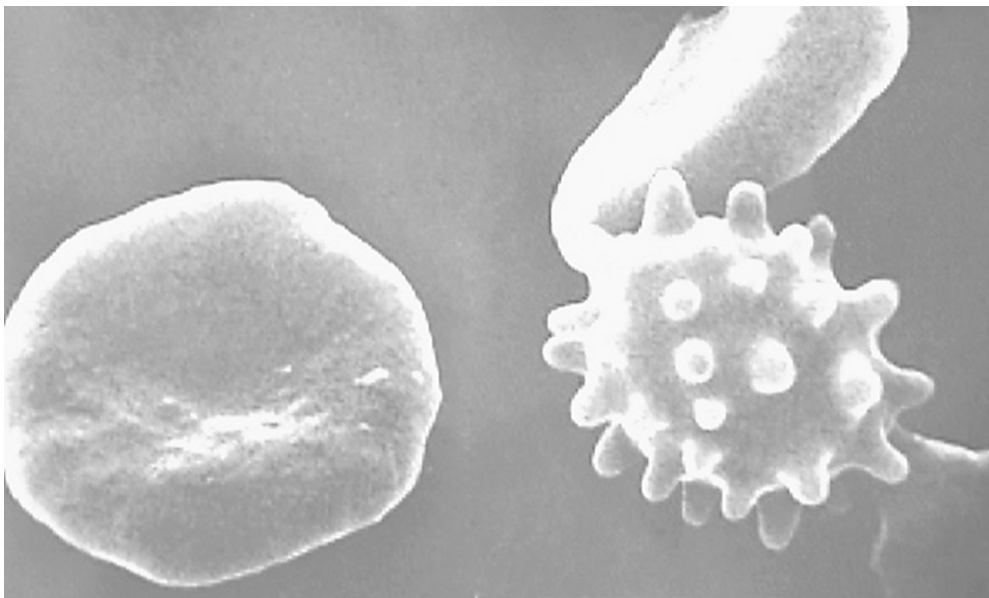
Le globule rouge ne possède pas de cytosquelette, par conséquent il doit surtout sa forme à sa membrane cellulaire, dont les propriétés sont influencées par la composition chimique de celle-ci, le métabolisme intra érythrocytaire, et l'environnement intra et extracellulaire.

L'intérieur de globule rouge présente une forte pression oncotique liée à une faible teneur en eau de l'érythrocyte et un fort taux en hémoglobine. Cette pression appelle l'eau vers le globule rouge, qui deviendrait une sphère pouvant se rompre en l'absence d'actives pompes à  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  refoulant l'eau sans cesse.

Deux théories différentes mais probablement complémentaires ont été avancées pour expliquer la déformabilité cellulaire, celle du couple de la bicouche lipidique et celle du rôle majeur du cytosquelette.

La théorie de la bicouche lipidique considère que l'expansion asymétrique du feuillet externe conduit à la formation d'acanthocytes, érythrocytes ronds irrégulièrement crénelés, tandis que l'expansion du feuillet interne conduit à la formation de stomatocytes, érythrocytes à la partie centrale allongée. [29]

La théorie concernant le cytosquelette considère que le réseau formé par le squelette de la membrane, et qui est lié à celle-ci par l'ankirine et la protéine 3 en particulier, serait responsable de la forme de la cellule.

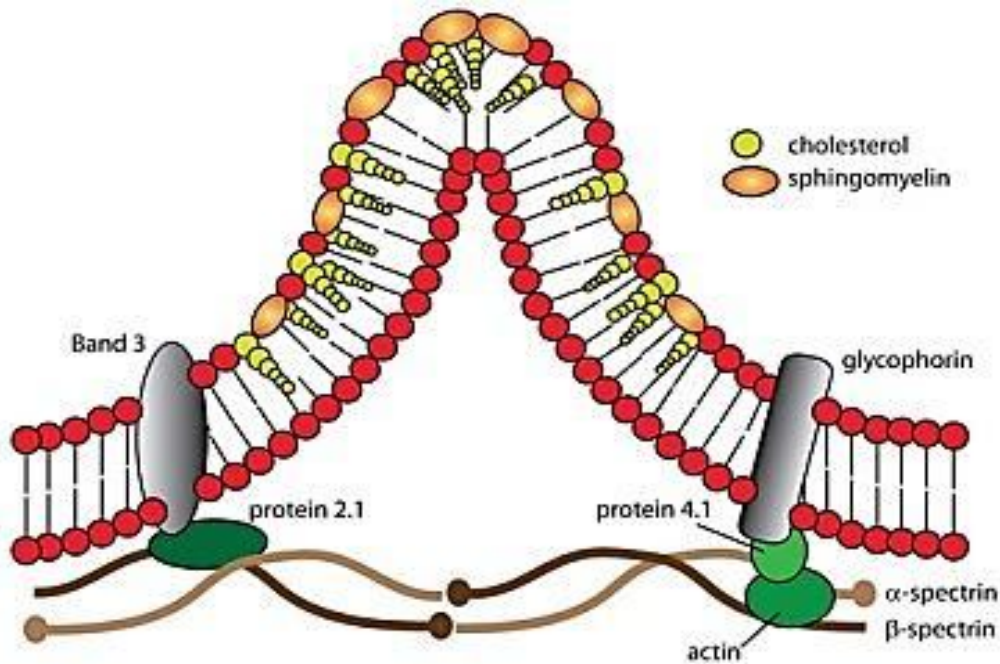


**Image 5** : Discocyte (à gauche) et échinocyte (à droite) sous le microscope optique.

D'autres facteurs conditionnent la déformabilité [9] (voir schéma 2 ci-dessous) :

- Le rapport surface 1 volume: la diminution du volume à surface constante entraîne la rétraction de la membrane, et l'augmentation relative du feuillet externe induit la formation des spicules caractérisant l'acanthocyte. Cette diminution traduit une déshydratation cellulaire due à la perte d'eau et de cations par anomalies des systèmes de transport membranaire. Elle peut être primitive ou secondaire à un facteur plasmatique ou à un trouble de métabolisme intra-érythrocytaire.

- L'équilibre intra érythrocytaire entre ions  $\text{Ca}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$ , l'extraction du calcium étant assuré par une pompe ATP ase dépendante du magnésium. En effet, l'accumulation intra érythrocytaire de calcium entraîne, par déshydratation et fuite potassique, la formation d'acanthocytes avec baisse de la déformabilité.
- La viscosité interne surtout conditionnée par la concentration et les qualités de l'hémoglobine.
- Les phosphorylations-déphosphorylations des protéines de la membrane assurées par des protéines kinases endogènes.
- L'ATP, qui est le produit de la glycolyse anaérobie, source quasi exclusive d'énergie du globule rouge.
- Les phénomènes oxydatifs.



*Schéma montrant la déformabilité de la membrane du globule rouge formant les spicules*

### **3. Mort physiologique des globules rouges :**

Due à une perte de flexibilité de la membrane, elle survient au bout de 120 jours.

La cause du vieillissement serait une anomalie de la machinerie métabolique, occasionnant une déplétion en ATP. La cellule se transforme alors en acanthocyte ou échinocyte, et présente une baisse de la déformabilité. La déplétion en ATP rompt le réseau de spectrine et d'actine, entraînant une condensation de ces protéines.

D'autres facteurs, tels que l'adsorption d'immunoglobulines, peuvent contribuer à la reconnaissance du globule rouge vieilli par les cellules du système des phagocytes mononuclées [11-46].

#### **4. Les acanthocytes rencontrés en dehors de la neuroacanthocytose :**

L'acanthocyte se présente, nous l'avons vu, comme un érythrocyte avec des spicules inégalement répartis sur la surface membranaire avec en opposition un renflement cellulaire en «bulbe d'oignon» [85].

L'acanthocytose peut être rencontrée au cours d'une anémie hémolytique décrite chez certains patients avec une **cirrhose de Laennec**, elle est alors due à une anomalie acquise de la membrane. Elle se rencontre chez 5% des malades avec signes de **cirrhose grave**, et lors d'**hépatite néonatale**. Les patients présentent une anémie avec splénomégalie, un ictère et souvent une encéphalopathie.

L'étiopathogénie de cette affection fait intervenir la composition lipidique de la membrane: celle-ci présente un taux normal de phospholipides mais contient 50 à 70 % de cholestérol en trop, responsable d'une baisse de la fluidité et de la déformabilité.

Il existe une acquisition in vitro de ces caractéristiques lorsque des globules rouges sont plongés dans le sérum des malades. Cette transformation est la conséquence de l'existence dans le sérum d'une lipoprotéine anormale de faible densité avec une augmentation du rapport entre le cholestérol libre (non estérifié) et les phospholipides. Ces hématies rigides sont ensuite détruites dans la rate, ce qui est facilité par la splénomégalie en rapport avec la cirrhose. [70]

Pour Ho et al. (1996), l'acanthocytose est présente dans trois syndromes neurologiques différents: la **chorée-acanthocytose**, le **syndrome de Macleod**, et l'**abétalipoprotéinémie**. [39]

Les acanthocytes de l'abêtalipoprotéïnémie présentent une diminution de la phosphatidylcholine dans la membrane érythrocytaire avec une augmentation proportionnelle de la sphingomyéline et une diminution du rapport lécithine/sphingomyéline [9-91].

On peut également les rencontrer dans les **syndromes urémiques**, les **défaillances hépatiques** ou après **splénectomie**.

La transition progressive entre le discocyte et l'échinocyte ou l'acanthocyte résulte dans l'apparence spiculée croissante.

***Trois stades intermédiaires sont définis [9]:***

- i. les échinocytes se présentent sous la forme de disque concave avec une surface irrégulière et crénelée.
- ii. disque aplati avec quelques spicules.
- iii. cellule sphérique portant 10 à 30 appendices membranaires régulièrement disposés.

La transition du discocyte vers l'échinocyte peut être induite par différents protocoles expérimentaux, elle est alors réversible, ou lors du stockage de produits sanguins par déplétion en ATP. [29]

L'étude de Liu et al. en 1989, a montré que la séparation de la bi couche lipidique et du squelette membranaire entraîne la formation de spicules pendant la transformation des discocytes en échinocytes. [54]

De plus, le détachement de la spectrine de la membrane au niveau du site de liaison spectrine-ankirine produit une transformation irréversible en échinocytes [29].

## **5. Données actuelles sur les érythrocytes de la neuroacanthocytose :**

Pour Villegas et al. (1987), la demi-vie des globules rouges est normale [91].

Ogawa et al. en 1993 ont décrit un cas de chorée-acanthocytose avec baisse de l'hémoglobine glyquée imputable à une demi-vie des globules rouges réduite à 13,4 jours. [61]

Nous l'avons vu, Bird et al. (1978) ne retrouvent ni présence de corps de Heinz, ni déficit en pyruvate kinase ou G6PD, de plus l'électrophorèse de l'hémoglobine est dans les limites de la normale, et les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs. [5]

Il existe une baisse de la déformabilité des globules rouges pour Villegas et al (1987), Clark et al (1989) [14-91], mais ceci n'est pas retrouvé par d'autres auteurs [35].

La baisse de déformabilité pourrait être expliquée par la présence à un niveau important d'érythrocytes déshydratés à forte concentration en hémoglobine. Pour toutes les cellules il existe une augmentation modeste de l'excrétion du potassium, ce qui pourrait être la cause d'une baisse de la concentration en cations, et d'une déshydratation dans une sous population cellulaire donnée. [14]

Dans l'étude d'Oshima et al. (1985), la fluidité à l'intérieur de la bicouche lipidique est clairement diminuée. La présence d'acides gras de faible saturation pourrait, selon eux, en être une explication. [65]

Le sérum témoin ne peut induire la formation d'acanthocytes, tout comme le mélange sérum du patient + érythrocytes normaux ne peut induire la formation d'acanthocytes [5-41]. Ceci suggère que les anomalies de formes des globules rouges sont dues à des défauts intrinsèques de la membrane cellulaire [74].

L'affection découverte par Levine a été nommée chorée-acanthocytose car les éléments sanguins retrouvés ressemblent aux cellules vues dans l'abêtalipoprotéïnémie et les affections du foie.

Leur aspect résulte d'une modification quantitative des lipides membranaires.[9-29]

Or, il n'existe pas d'anomalie lipidique retrouvée dans les membranes de globules rouges des patients porteurs de chorée-acanthocytose. [2-65-91]

Nous l'avons vu, la composition lipidique de la membrane est normale pour la plupart des auteurs. Il a tout de même été rapporté:

- Une diminution de la proportion de sphingomyéline, qui est un élément stable de la membrane cellulaire. Cet accroissement résulterait d'un défaut dans le transport ou la maintenance des glycérophospholipides [14].
- Une baisse du rapport C18 :01/ C 18 :1 [17-65].
- Une baisse de l'indice de saturation des acides gras [65]

Au niveau de la composition des protéines membranaires, il n'y a pas de différence significative entre un discocyte et un acanthocyte [41]. Par contre,

Ueno et al. en 1982, suggèrent que les protéines intrinsèques sont disposées de manière anormale au sein de la matrice membranaire dans l'acanthocytose. [87]

Asano et al (1990) ont analysés ces protéines intrinsèques:[3]

- Les protéines 3 et 4.2 ont une autodigestion plus rapide que celles des cellules contrôles.
- La protéine 4.1 qui forme également un complexe avec l'actine et la spectrine ne présente pas de modification dans son autodigestion, et le complexe sus-cité est normal.
- La jonction entre la spectrine et la protéine 3 au niveau du versant cytoplasmique de la membrane cellulaire semble présenter des défauts conformationnels.

Les acanthocytes de patients avec ou sans signes neurologiques présentent des modifications structurelles et fonctionnelles de la protéine 3. De plus ces mêmes modifications sont retrouvées chez des patients présentant les signes cliniques de cette affection mais sans acanthocytes [6]. La spectrine tend à être accumulée dans les régions des spicules. [40]

**•Précisions sur l'aspect des globules rouges rencontrés:**

Feinberg et al. en 1991, décrivent en étudiant des prélèvements sanguins de patients atteints de neuroacanthocytose, une transformation des discocytes normaux en échinocytes ou acanthocytes. Pour eux, il existe un accroissement anormal de la sensibilité des érythrocytes aux stress engendrant la formation des échinocytes, contrairement aux globules rouges de patients atteints de maladie de Huntington.

Les érythrocytes anormaux que retrouvent ces auteurs ressemblent plutôt à des échinocytes, car ils ont une disposition régulière des spicules, et leur aspect est expérimentalement inductible.

En microscopie électronique, il existe cependant dans les prélèvements fraîchement fixés d'un de leurs patients un faible pourcentage d'acanthocytes et ce pourcentage augmente avec le vieillissement, autre stress pouvant induire la formation d'échinocytes. [29]

De plus d'autres auteurs (Levine et Estes en 1968) ont parlés d'échinocytes, et ont rapporté que le fait que la dilution du sérum, qui peut induire ceux-ci, provoque une transformation de beaucoup de cellules, alors que nous l'avons vu, la transformation d'un discocyte en acanthocyte est difficile à réaliser.[28-51]

Cependant comme l'ont précisé ultérieurement, il est impératif de différencier par une analyse appropriée en microscopie optique voire électronique les véritables acanthocytes des échinocytes, car les deux populations cellulaires peuvent coexister chez les patients atteints, mais n'ont pas la même signification pathologique. [36]

**•Hypothèses sur les mécanismes de l'acanthocytose :**

Nous l'avons vu, la jonction entre la spectrine et la protéine 3 au niveau du versant cytoplasmique de la membrane cellulaire semble présenter des défauts conformationnels.

Par conséquent, ceci pourrait avoir un lien avec la sémiologie neurologique puisque certaines des protéines du squelette membranaire des globules rouges sont apparentées à d'importantes protéines des neurones, et certaines formes de spectrine cérébrale, de protéine 4.1 cérébrale, d'ankirine cérébrale semblent

naître d'une transcription alternative de l'ARNm de gènes utilisées pour coder ces mêmes protéines au niveau des érythrocytes [29].

De plus, la protéine 3 ou des protéines échangeuses d'anion de la même famille dite «A.E», sont présentes dans différentes cellules et sont toutes structurellement en rapport avec la forme érythrocytaire A.E.1[6].

Les membranes des acanthocytes de patients atteints d'affections présentent une élévation de la quantité de l'antigène cellulaire lié à la sénescence, protéine apparentée à la protéine 3, ainsi que des anomalies de la liaison protéine 3 - ankirine et du transport d'anions [45-63].

Il a également été rapporté des altérations de la protéine 3 associées à des anomalies du transport d'anions [46], ou des altérations de la protéine 3 associées à une augmentation de l'adsorption des immunoglobulines [45].

Bosman et al. en 1994 ont trouvé les mêmes anomalies de fonction et de structure des protéines de groupe 3 chez un patient atteint de syndrome de Levine et Critchley, mais aussi chez les membres neurologiquement normaux de la famille et chez deux patients porteurs de chorée-acanthocytose sans acanthocytes.

Ces mêmes changements sont observés dans le vieillissement normal des érythrocytes.

Ensemble, ces données suggèrent que le processus du vieillissement des globules rouges est perturbé dans la chorée-acanthocytose. Mais les modifications de l'adsorption des immunoglobulines et des protéines du groupe 3 ne peuvent expliquer à elles seules les anomalies neuro-hématologiques

rencontrées (Bosman et al.1994), puisqu'elles ne sont pas systématiquement associées à un état pathologique.

La phosphorylation de l'extrémité N-terminale de la protéine 3 est connue pour produire in vitro des changements conformationnels dans le domaine cytoplasmique et peut diminuer les liaisons avec les protéines du cytosquelette, l'hémoglobine, les enzymes glycolytiques.

In vivo, cette phosphorylation est un élément de la régulation du métabolisme du globule rouge et de la forme de sa membrane. [6]

Il a été montré que la SerfThr-phosphorylation de l'extrémité NH<sub>2</sub>-terminale de la protéine 3 peut influencer l'activité de transport d'anions. Dans l'expérience de ces auteurs, les globules rouges morphologiquement normaux de patients porteurs de chorée-acanthocytose, en présence de [32P] Pi, voyaient leur activité de transporteurs d'ions augmenter, et présentait une SerfThr-phosphorylation anormalement élevée des protéines membranaires (surtout les protéines de bande 2 et 3 à l'électrophorèse).

Ceci suggère qu'une phosphorylation anormale de l'extrémité N-Terminale de la protéine 3 semble être impliquée dans la fragilisation des liens entre cette protéine membranaire et les protéines du cytosquelette dans l'acanthocytose, et que cette extrémité N-Ter est peut-être une structure cruciale pour l'élucidation de la pathogénie de l'acanthocytose [63].

Une hypothèse immunologique a été avancée par Kay M.B. et al. en 1990, qui attestent de la présence d'anticorps dirigés contre le tissu cérébral dans le sérum de patient porteurs de chorée-acanthocytose, anticorps qui réagissent également contre la protéine 3 érythrocytaire. Ceci pourrait représenter une

réaction à l'expression anormale de protéines apparentées aux protéines échangeuses d'ions, au niveau des érythrocytes comme au niveau des cellules du système nerveux central. [45]

Ces constatations ne peuvent expliquer seules les atteintes neuro-hématologiques de la chorée-acanthocytose car dans l'étude de Bosman et al (1994), les anticorps ne réagissent pas contre la protéine 3 érythrocytaire, et de plus, ils déclarent retrouver ces anticorps dirigés contre le tissu cérébral chez des individus sans anomalie neurologique, membres de la même famille qu'un patient porteur de chorée-acanthocytose.

Dans cette étude, seuls les patients porteurs de chorée-acanthocytose ou de signes neurologiques caractéristiques sans acanthocytose présentent à la fois une immunoréactivité et des modifications structurelles et fonctionnelles de la protéine 3.

Les données familiales suggèrent que ces deux données sont l'expression phénotypique de facteurs héréditaires probablement indépendants.

On peut se demander si l'association de cette immunoréactivité avec les modifications de la protéine 3 a une valeur diagnostique équivalente à la présence d'acanthocytes, ou si elle est présente dans d'autres syndromes neurodégénératifs [6].

## **B. Les anti-corps anti Gangliosides :**

Hyayama et al (1997) rapportent la présence d'anticorps antiGM1 de type IgM, polyclonaux chez un patient présentant une chorée-acanthocytose avec neuropathie axonale.

Ces anticorps retrouvés à taux élevés dans la neuropathie motrice multifocale, ou le syndrome de Guillain Barré à forme motrice prédominante, sont responsables de blocs de conduction au niveau des nerfs périphériques. Leur présence dans la chorée-acanthocytose pourraient ainsi expliquer l'existence d'une atteinte neurologique périphérique. Ceci est à relativiser, compte tenu de la présence de ces anticorps dans d'autres pathologies. [38]

### **C. Hypothèse concernant les mutilations de la langue et des lèvres :**

Malandrini et al. (1993) rapportent l'existence des lésions sélectives du noyau caudé et qui sont rarement rapportées dans d'autres syndromes choréiques d'origine neurodégénérative car il existe dans ceux-ci une atteinte du putamen et pallidum [55]. Ces mêmes auteurs suggèrent que la dégénérescence et le dysfonctionnement des voies de connexion entre le noyau caudé et le cortex frontal sont les causes des troubles du comportement dans la neuroacanthocytose.

Cette hypothèse est confortée par la description de Pennisson-Besnier et al.(1995) de troubles obsessionnels compulsifs associés à une atrophie bilatérale du noyau caudé.[66]

Ainsi, toujours selon Malandrini et al. (1993), les mutilations de la langue et des lèvres seraient le reflet d'une attitude compulsive plutôt qu'une conséquence des dyskinésies bucco faciales. [55]



## *Partie II : Observation clinique*



Il s'agit d'un patient âgé de 38 ans admis au service de Réanimation Médicale de l'HMIMV de Rabat pour surveillance post-Critique.

## **I. ANTECEDENTS :**

### **A. Personnels :**

Selon sa famille, le patient aurait présenté des crises d'épilepsies dans son enfance, pour lesquelles nous n'avons pu obtenir de précisions.

On note aussi un diabète insulino-dépendant bien suivi.

### **B. Familiaux :**

Issu d'un mariage consanguin du 1<sup>er</sup> degré, le patient est l'ainé d'une fratrie de 2 frères et une sœur bien portants.

## **II. HISTOIRE DE LA MALADIE :**

L'Anamnèse révèle des mouvements anormaux oro-faciaux, un amaigrissement, une dysphagie modérée, et des troubles périodiques de comportement.

Le patient aurait présenté une crise convulsive Tonico-clonique qui a été jugulée rapidement par des bolus de Midazolam puis admis au service de réanimation pour suite de prise en charge.

### **III. EXAMEN CLINIQUE :**

#### **A. Examen neurologique :**

L'examen clinique a montré un patient confus, désorienté par mouvements.

On retrouve :

- Des mouvements anormaux involontaires, brusques, désordonnés de type choréiques prédominant à la face avec protrusion de la langue,
- Des lésions de la langue et de la lèvre inférieure,
- La force musculaire a été conservée,
- Absence des troubles sensitifs,
- Une abolition des réflexes ostéo-tendineux aux quatre membres,
- Des paires crâniennes normales.

#### **B. Examen général :**

- Il n'y avait pas de trouble hémodynamique ni de l'hématose, le patient était normotherme.
- L'examen cardio-vasculaire et pulmonaire n'avait montré aucune anomalie.
- Sur le plan digestif, l'inspection a été normale, la palpation abdominale n'avait retrouvé ni masse ni hépatosplénomégalie.
- L'examen des autres appareils a été sans particularité.

#### **IV. EXAMENS PARACLINIQUES :**

##### **A. Biologie :**

- Le Bilan biologique a été réalisé, il ne montrait pas de syndrome inflammatoire.
- La glycémie a été normale ainsi que le bilan lipidique, hépatique et rénal.
- Les enzymes musculaires :  
  
CPK = 1500 UI /L  
  
LDH = 650 UI /L
- TSH, T3, T4 ont été normaux.
- le frottis sanguin montrait la présence de 10% d'acanthocytes.

##### **B. Ponction lombaire :**

Elle est revenue normale.

##### **C. Imagerie :**

- la TDM cérébrale était normale.
- De même pour l'IRM Cérébrale.
- L'électrocardiogramme et l'échocardiographie étaient sans anomalie.

##### **D. Electroencéphalogramme :**

Montrait un ralentissement modéré avec présence de crises épileptiques infracliniques.

**E. Electromyogramme :**

Avait retrouvé un léger ralentissement de l'activité musculaire.

**F. Fond d'œil :**

L'examen du fond d'œil a été normal.

**V. DIAGNOSTIC RETENU :**

Devant la notion d'un mariage consanguin et l'association de mouvements anormaux de la région bucco-faciale, des lésions linguales d'automutilations, la myolyse biologique, et l'existence de 10% d'acanthocytes au frottis sanguin, nous avons porté le diagnostic de neuroacanthocytose.

**VI. TRAITEMENT - EVOLUTION :**

L'évolution a été marqué par une régression des mouvements anormaux sous neuroleptiques et Depakine puis le patient fut sorti et adressé en consultation au service de neurologie.



## *Partie III : Discussion*



## **I. EPIDEMIOLOGIE :**

### **A.Age de survenue :**

La neuroacanthocytose se caractérise par son apparition à l'âge adulte [16-52]. Elle survient le plus souvent entre 30 et 40 ans, rarement après et exceptionnellement avant.

Kuroiwa et al. en 1984, dans un article synthétisant 40 cas cliniques japonais, retrouvent un âge de survenue compris entre 20 et 30 ans [50].

### **B.Sexe :**

La neuroacanthocytose semble affecter plus souvent les hommes. Cette affirmation est étayée par l'étude de Ferrer X et al (1990) [31] référençant les 45 cas décrits en langue anglaise depuis 1968, et qui retrouve un Sex-Ratio de 3,5 ; et l'étude japonaise de Kuroiwa et al. (1984) [50] qui retrouve trois fois plus d'hommes atteints.

### **C.Race :**

Les différents syndromes de la neuroacanthocytose ont été décrits dans pratiquement toutes les races [19]

### **D.Fréquence et aspect géographique :**

En 1990 on pouvait dénombrer une quarantaine de descriptions de neuroacanthocytose dans la littérature anglaise. Cette affection est particulièrement décrite au Japon puisqu'à la même époque, 51 cas y étaient mentionnés, la plupart étant cantonnés dans la partie sud du pays et issus de mariages consanguins. [65]

Depuis une vingtaine de nouvelles observations ont été publiées. En France, deux observations ont été publiées à notre connaissance, celle de Ferrer et al. en 1990 et celle de Burbaud et al. en 2002. [12-31]

### **E. Durée d'évolution :**

La durée d'évolution de la maladie est variable mais le décès semble, dans la plupart des cas, survenir entre 8 et 18 ans après les premiers symptômes. [31]

Partant de ces données épidémiologiques, on trouve que notre patient répond à deux critères essentiels, à savoir le sexe masculin et l'âge adulte de 38 ans.

## **II. HEREDITE GENETIQUE :**

Celle-ci est variable:

Pour Vance et al (1987), Kuroiwa et al (1984), la transmission est surtout autosomique récessive. [50-89] Ceci est réaffirmé par l'influence favorisante de la consanguinité dans la survenue de la maladie chez certains patients japonais et par l'existence d'une famille porteuse d'acanthocytose sans syndrome neurologique dans deux générations.[80]

Levine en 1968 décrit une forme autosomique dominante, tout comme Walker et al. (2002). [52-94]

Il existe des formes sporadiques. [50]

C'est en 1999 que Rubio et al. ont débuté la recherche du gène impliqué dans la neuroacanthocytose en écartant les gènes responsables de la production de G alpha q et de G alpha 14. [72]

Deux équipes différentes ont mis en évidence en 2001 le lien entre la chorée-acanthocytose et un locus de 6 centimorgan sur le chromosome 9q21q22. Rampoldi et al. ont analysé onze familles différentes et ont isolé un gène de 11262 paires de bases, organisé en plus de 73 exons, présentant 16 points de mutations différents, et Ueno et al, en étudiant 3 familles japonaises ont mis en évidence une seule délétion de 260 paires de bases dans ce même gène.

Ce gène est de transmission autosomique récessive. Les patients atteints dans toutes les familles analysées par Rampoldi étaient homozygote pour la mutation ou présentaient 2 allèles mutés mais chacun porteur d'une mutation différente.

Dans l'étude d'Ueno, il existe une homozygotie des patients atteints et une hétérozygotie des porteurs obligatoires.

Ils ont également analysé la protéine encodée : Protéine de structure, elle a été nommée «**Choréine** » par Ueno et al. Rampoldi et son équipe, et ont retrouvé deux variantes de celle-ci, de 3095 ou 3174 acides aminés, au mode d'expression ubiquitaire, avec des niveaux d'expression plus élevés dans le cerveau, le cœur, le muscle squelettique, le rein.

Pour Ueno et al, cette protéine est également ubiquitaire, et le taux d'expression est identique dans toutes les aires cérébrales.

La choréine présente une forte conservation des extrémités N et C terminales comparées aux protéines homologues (*Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces*), laissant supposer des fonctions biologiques importantes de ces deux régions.

Il est à noter que des modifications de deux homologues modifient les propriétés membranaires en agissant sur les protéines membranaires. [72-88]

Après analyse de la Choréine, Eltermann et al. (2001) suggèrent l'hypothèse d'un rôle de celle-ci dans le tri de protéines membranaires, expliquant ainsi la morphologie des acanthocytes. Selon les mêmes auteurs la choréine serait impliquée dans un nouveau processus de dégénération ou de lyse cellulaire. [27]

**Quant à notre patient** et selon son entourage, il est le seul individu atteint dans sa famille. Ce qui est compatible avec une forme sporadique de la maladie, celle qui a déjà été rapportée par Kuroiwa et al. en 1984.

De plus, vu qu'il est issu d'un mariage consanguin du 1er degré, on pourrait par conséquent avancer l'hypothèse d'une transmission autosomique récessive, et seule l'apparition de nouveau cas, la recherche d'acanthocytes chez les autres membres de la famille avec une étude génomique dans des conditions éthiques précises, permettront de répondre à ces interrogations.

### III. DIAGNOSTIC POSITIF :

#### A. Signes cliniques :

##### 1. Manifestations neurologiques :

###### *a) Les mouvements involontaires :*

Ils dominent le tableau clinique, débutent et prédominent au niveau de l'extrémité céphalique [73]. Ce sont les symptômes initiaux de la maladie dans 58% des cas. [50] Ils peuvent se décrire comme un syndrome choréique touchant la région bucco-linguale, pouvant gêner la parole et la déglutition .Ceci expliquerait les mutilations de la bouche, de la langue et des lèvres [51-80], qui sont absentes du tableau clinique de la chorée de Huntington. [77]

Ces mouvements anormaux peuvent apparaître également sous forme de :

- Tics, accompagnés de vocalisations involontaires [34] d'écholalie. [5]
- Dyskinésies bucco-faciales. [5-35-36]
- Dystonies oro-mandibulaires [89], avec protrusion de la langue induite par la mastication. [97]

Au niveau des membres et du tronc, les mouvements observés sont de type choréique, comparables à ceux observés dans la maladie de Huntington, d'intensité variable, ils peuvent gêner la marche (18% des symptômes initiaux de la maladie dans l'étude de Kuroiwa et al.1984 [50]), et entraîner des chutes .Ils peuvent précéder l'hyperkinésie céphalique de plus de 10 ans [52] et être alors le seul élément clinique.[34]

Shibasaki et al. en 1982 ont comparé les mouvements anormaux de la neuroacanthocytose et ceux de la maladie de Huntington : la conversation libre entre le sujet et l'examineur augmentait les mouvements involontaires chez tous les patients. Ils sont atténués voire abolis par le calcul mental et peuvent être suspendu par la volonté chez les patients porteurs de neuroacanthocytose. [77]. Un syndrome choréique isolé semble rare. [23]

On peut également voir un syndrome dystonique prédominant [27] ou l'association d'éléments dystoniques et choréiques.[18]

Il existe habituellement une hypotonie [9], mais il a été rapporté la survenue d'un syndrome Parkinsonien masquant les mouvements choréiques par Spitz et al. en 1985 [82], à propos de deux frères issus de parents consanguins, présentant une neuroacanthocytose caractérisée par des tics, un début précoce et un syndrome extrapyramidal d'installation progressive. L'évolution de l'hyperkinésie vers l'hypokinésie serait due initialement à une sensibilité accrue des récepteurs à la dopamine, suivie d'une dégénérescence pré et post synaptique.

Yamamoto et al. (1982) et Hardie et al. (1991) ont décrit la survenue d'akinétohypertonie apparaissant simultanément avec un syndrome hyperkinétique pour respectivement 2 patients sur 2 et 5 patients sur 19.

De plus, selon Hardie et al. (1991), il n'a pas été noté de mouvements anormaux pour 2 patients sur 19, indiquant que ce n'est peut-être pas une condition nécessaire.

Yamamoto et al. (1982) rapportent l'existence d'un tremblement de repos exceptionnel. [34-97]

***b) La neuropathie périphérique :***

C'est la deuxième manifestation clinique par ordre de fréquence : elle concerne 68% des patients mentionnés. [9]

Elle associe [2]:

- Une aréflexie ostéo-tendineuse, quasi constante, concernant surtout les membres inférieurs, mais concernant parfois les quatre membres.
- Une amyotrophie, très fréquente elle aussi, 58% des cas dans l'étude de Brisard en 1994 [9], intéressant surtout les extrémités de membres inférieurs et parfois les membres supérieurs ou les ceintures.
- Un déficit moteur variable.
- Des fasciculations.

Vance et al. (1987) rapportent également une hypopallesthésie signant l'existence de troubles sensitifs. [89]

***c) Les crises d'épilepsie :***

Elles sont présentes dans environ 50% des cas pour Ferrer et al [31], dans 36 % des cas dans l'étude de Brisard (1994) [9]. Sauf exception [89], il s'agit de crises de type grand mal généralisées sensibles aux traitements habituels. [31]

Elles peuvent être le mode d'entrée dans la maladie (28% des cas, Kuroiwa et al.1984 [50]), faire partie du tableau neuro-hématologique, ou être isolées.[36]

***d) Les troubles psychiatriques et comportementaux :***

Egalement présents dans la moitié des cas selon Ferrer et al.1990 [31], ils comportent:

- Des troubles du comportement avec grognements, succion, ronflements, halètement, soupir chez un patient ayant des troubles de l'attention, une apparence négligée, une intégration sociale difficile.
- Un tableau évocateur de démence sous corticale.
- Un tableau démentiel franc semble rare.
- Des troubles obsessionnels compulsifs, de raptus anxieux, de dépression avec tentative d'autolyse.

*e) Autres : [5-62]*

- Syndrome cérébelleux.
- Ophtalmoplégie supra-nucléaire.
- signe de Babinski.
- L'existence de pieds creux, ayant pu faire évoquer une maladie de Charcot Marie-Tooth.

**2. Manifestations extra neurologiques :**

L'examen clinique général demeure pauvre dans la plupart des cas.

Certains auteurs font pourtant états de manifestations générales associées à la neuroacanthocytose:

- Hypotension orthostatique par atteinte du système nerveux sympathique et parasympathique, avec diminution de la réponse cardiaque à l'inspiration profonde et une réponse cutanée sympathique anormale au niveau des extrémités inférieures. [47]
- Splénomégalie et ictère [81]. Mais dans ce cas, il s'agissait d'une sphérocytose héréditaire avec tics, vocalisations, sans acanthocytose

mais avec une anémie hémolytique chez deux frères, et le diagnostic de neuroacanthocytose peut difficilement être retenu. [35]

- un cas de neuroacanthocytose avec myocardiopathie dilatée a été décrit et confirmé par des biopsies. [43]
- l'existence de cardiopathies chez certains patients, avec un aspect électrocardiographique d'hypertrophie ventriculaire droite: onde P anormale, modification aspécifique de l'onde T, aspect de pseudo-nécrose avec onde Q dans les dérivations inférieures. L'échographie cardiaque retrouve alors une hypertrophie ventriculaire concentrique, avec insuffisance cardiaque. Ces mêmes auteurs rapportent le cas de deux frères présentant une hypertrophie ventriculaire droite accompagnée d'une atteinte mitrale, compliquée pour le plus jeune d'un élargissement de la racine aortique et du sinus de Valsalva.[13]

## **B. Examens para cliniques :**

### **1. Biologie :**

*L'acanthocytose*, comme précédemment dit, est définie par un taux supérieur à 3%.Toutefois elle dépasse habituellement les 10%. Elle se présente en microscopie optique comme un érythrocyte présentant des spicules inégalement répartis sur la surface membranaire avec en opposition un renflement cellulaire en « bulbe d'oignon» [85]

La présence d'acanthocytes dans le sang circulant permet de porter le diagnostic de neuroacanthocytose. Toutefois ce n'est pas un critère obligatoire de la maladie.

Cette recherche doit être demandée au biologiste par l'analyse du frottis : un examen de routine automatisé ne permet pas de les mettre en évidence. L'examen devra être répété et au besoin sensibilisé par le biologiste en cas de négativité [79].

Bird et al. (1978) ne retrouvent ni présence de corps de Heinz (retrouvés dans certaines anémies hémolytiques), ni déficit en pyruvate kinase ou G6PD au niveau des érythrocytes des patients atteints, de plus l'électrophorèse de l'hémoglobine est dans les limites de la normale, et les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs. [5]

**L'élévation de la créatine phospho-kinase (C.P.K.)** avec prédominance de la fraction MM est un des signes les plus constants. Elle est souvent importante, supérieure à 1000 UI/L (Ferrer et al. 1990) [31]. Le taux n'est pas corrélé au degré d'atrophie musculaire ou à la fréquence des fibres anguleuses à la biopsie musculaire (Limos et al. 1982) [53].

Ces mêmes auteurs ont proposé différentes causes à cette élévation des CPK:

- Une atteinte myopathique primitive, non retrouvée dans la plupart des comptes-rendus anatomopathologiques,
- une fuite de CPK des muscles dénervés comme cela a été vu chez l'animal,
- l'exercice musculaire soutenu, connu pour induire une élévation des CPK,

- Les mouvements choréïques pourraient ainsi expliquer cet accroissement, mais il est à noter que la chorée de Huntington, ne s'accompagne pas de modifications du taux de CPK.

Il peut exister une myoglobulinémie [92].

Les taux de bétalipoprotéinémie et de prébétalipoprotéinémie sont normaux.

Le phénotypage des globules rouges retrouve une absence d'antigène du système Kell [31]. Il est demandé surtout lorsqu'il y a possibilité d'une transmission liée à l'X, afin d'éliminer un phénotype de type MacLeod.

Le dosage des hormones thyroïdiennes est normal. Terao et al. en 1995 ont décrit chez trois patients atteints une perturbation de la sécrétion des hormones hypothalamo-pituitaire suggérant une anomalie de régulation de ces hormones par le système dopaminergique. Pour chaque individu, il a également été noté une intolérance au glucose. [86]

L'analyse du liquide céphalo-rachidien quand elle a été pratiquée, s'est révélée normale [31].

## **2. Electroencéphalogramme :**

En ce qui concerne les crises épileptiques, les tracés sont aspécifiques la plupart du temps.

L'étude de Shibasaki et al. (1982), démontre l'existence d'un potentiel négatif lent au niveau du vertex précédant le mouvement dans les cas de neuroacanthocytose.[77]

Il est absent chez les patients porteurs de maladie de Huntington.

Selon ces auteurs ce potentiel ressemble au «bereitschafts potential» ou «readiness potential » (potentiel de préparation), précédant un mouvement volontaire, initialement décrit par Kornhuber et Deecke, et Vaughan et al. en 1965. [49-90]

Ceci indiquerait qu'il existe une «préparation» du cortex cérébral avant le mouvement anormal, ou que certains mouvements anormaux de la neuroacanthocytose sont générés par un mécanisme comparable à celui du mouvement volontaire.

### **3. Imagerie :**

La tomodensitométrie cérébrale et l'Imagerie par Résonance Magnétique retrouvent dans la plupart des cas une atrophie de la tête des noyaux caudés, isolée, ou associée à une atrophie du putamen et du vermis, sans corrélation entre l'importance de l'atrophie et la sévérité de l'affection [75-76]

L'étude de Kuroiwa et al. en 1984, atteste des mêmes lésions et ne note pas d'atteinte du cortex cérébral. [50]

La tomographie par émission de positons a montré un hypométabolisme marqué des noyaux caudés et du putamen. [24]

### **4. Electromyogramme :**

Les signes d'atteinte de la corne antérieure sont habituels. [31], Kuroiwa et al en 1984 ont retrouvé des potentiels de dénervation avec des potentiels géants et des vitesses de conduction normales.[50]

L'étude en fibre unique retrouve une augmentation de la densité des fibres et du «jitter» avec blocage, comme cela a déjà été rapporté dans les processus de réinnervation collatérale au cours des affections de la corne antérieure. [31]

Des réductions d'amplitudes des potentiels sensitifs et des ralentissements des vitesses de conductions sensitives, ont été parfois décrites, raison pour laquelle une neuropathie sensitive a été évoquée. [59]

Aminoff et al. (1972) concluent à une poly-neuropathie sensitivomotrice de type axonal, à point de départ distal pour Vita et al. (1989). [2-92]

### **5. L'étude des potentiels évoqués :**

L'étude des potentiels évoqués visuels auditifs et somesthésiques est normale. [25-34]

## **C. Anatomopathologie :**

### **1. Biopsie musculaire :**

Elle retrouve habituellement une atteinte de type neurogène [48-62].

Des aspects inhabituels de lésions myopathiques ont cependant été évoqués, avec possible coexistence de lésions neurogènes [43]. Lorsque ces deux aspects sont réunis, les atteintes myopathiques sont à interpréter comme secondaires à la dénervation chronique [53].

En effet il a été décrit dans l'atteinte neurogène des fibres nécrosées ou fragmentées, des fibres de grandes tailles avec centralisation nucléaire, constituant un aspect pseudomyopathique. La différence avec l'atteinte myogène «vraie», repose sur l'absence de fibrose endomysiale [25]

## **2.Biopsie de nerf périphérique :**

On retrouve la plupart du temps une atteinte axonale avec raréfaction importante du nombre des fibres myélinisées de grand diamètre, plus marquée au niveau distal. [9]

On rapporte également une atteinte modérée des fibres amyéliniques, ainsi que des images d'hypertrophie schwannienne en ultra structure, correspondant probablement à l'organisation de certains bourgeons de régénération, car les images en «bulbe d'oignons » peuvent être secondaires à une atteinte axonale. [26]

Des inclusions intra-axonales aspécifiques ont été aussi rapportées. [2]

Une dégénérescence distale des nerfs périphériques a été retrouvée, avec une accumulation de neurofilaments au sein de l'axone suggérant un ralentissement du transport axonal, et par conséquent une neuropathie périphérique par axonopathie distale. [35-55]

## **3.Système nerveux central :**

Macroscopiquement, un élargissement des ventricules et surtout des cornes frontales, est constaté [60].

Tous les comptes-rendus d'anatomopathologie cérébrale, rapportent une atrophie des noyaux caudés, en particulier au niveau de leur tête, qui sont le siège d'une raréfaction neuronale et d'une gliose astrocytaire. Ceci est retrouvé de manière plus discrète au niveau du putamen et du pallidum. [50-74]

Le cortex, le cervelet, les noyaux du tronc cérébral, les faisceaux médullaires sont habituellement indemnes de lésion tissulaire [31], mais il peut exister une gliose diffuse modérée, de la substance blanche des hémisphères cérébraux et du cervelet [5], de la substance blanche sous-corticale [93]. On a également décrit une perte neuronale avec légère gliose du thalamus et de la substance grise.

Il a été rapporté dans un cas (Walker RH. Et al. 2002), avec parfois l'existence d'inclusions intranucléaires du cortex moteur présentant une immunoréactivité pour l'ubiquitine, les répétitions étendues de polyglutamine, la torsine A, qui sont des protéines impliquée dans la neurodégénérescence. [94]

Sobue et al. en 1986 attestent d'une raréfaction importante des neurones des cornes antérieures, variable en fonction de l'étage examiné, avec atteinte beaucoup plus discrète des neurones des ganglions rachidiens postérieurs [78]. Il existe également une diminution du nombre d'axones myélinisés dans les racines ventrales, intéressant surtout les fibres de grand diamètre.

On a retrouvé également une perte neuronale avec gliose au niveau des cornes antérieures.[15-59]

La moëlle épinière peut être normale (Kuroiwa et al.1984), et ce malgré la faiblesse musculaire et l'amyotrophie évidente (Brisard 1994). Pour Hardie et al. (1991) ceci confirme le point de départ distal de la dégénérescence axonale. [9-50]

Iwata et al en 1984 retrouvent lors de l'examen post-mortem d'une patiente, une atrophie sévère du noyau caudé avec sévère perte neuronale et gliose modérée, ceci étant noté de manière plus discrète au niveau du putamen.

L'étude cytométrique révèle que les petits neurones du striatum sont plus rares que les grands, mais les deux populations sont diminuées. Les petits neurones restants sont de taille supérieure à ceux retrouvés chez un patient sain. [42]

Plusieurs auteurs se sont attachés à compléter leurs études par des analyses histochimiques. Dans les descriptions de Bird et al. en 1978 dont le patient présentait une atrophie marquée du noyau caudé et de Alonso et al. en 1989, il n'y a pas de diminution de l'acide glutamique décarboxylase ou de l'acétylcholine transférase dans le noyau caudé, dans le cortex, le putamen [1-5], contrairement aux constatations faites dans la maladie de Huntington (tableau ci-dessous).

| Maladie de Huntington d'après Kuroiwa et al. 1984 | Cortex | Noyau caudé | Putamen | Pallidum | Substance noire |
|---------------------------------------------------|--------|-------------|---------|----------|-----------------|
| <i>ACT</i>                                        | ↓      | ↓           | ↓       | NC       | NC              |
| <i>AGD</i>                                        | ↓      | ↓ ↓         | ↓ ↓     | ↓ ↓      | ↓ ↓             |
| <i>SP</i>                                         | N      | ↓           | ↓       | ↓        | ↓ ↓             |

ACT : Acétylcholine transférase

N : Normal

AGD : Acide glutamique décarboxylase

NC : Non communiqué

SP : Substance P

Les analyses d'Iwata et al. , Sato et al. , Kuroiwa et al. (1984) sont résumées dans les tableaux 1a, 1b, 1c. [50-42-78]

| Iwata et al. | Cortex | Noyau caudé | Putamen |
|--------------|--------|-------------|---------|
| <i>ACT</i>   | ↓      | ↓           | N       |
| <i>AGD</i>   | ↓      | N           | N       |

**Tableau 1a**

| Sato et al. | Noyau caudé | Putamen | Substance noire |
|-------------|-------------|---------|-----------------|
| <i>ACT</i>  | N           | N       | NC              |
| <i>AGD</i>  | N           | N       | ↓               |
| <i>SP</i>   | ↓ ↓         | ↓ ↓     | ↓               |

**Tableau 1b**

| Kuroiwa et al. | Cortex | Noyau caudé | Putamen | Pallidum | Substance noire |
|----------------|--------|-------------|---------|----------|-----------------|
| <i>ACT</i>     | ↓      | ↓ ↓         | ↓       | N        | N               |
| <i>AGD</i>     | ↓      | ↓ ↓         | N       | N        | ↓ ↓             |
| <i>SP</i>      | ↓      | ↓ ↓         | ↓       | N        | ↓ ↓             |

**Tableau 1c**

Ces données sont conformes à l'article de Ferrer et al. (1990), et montrent qu'il existe une diminution de la substance P dans le noyau caudé, le putamen et la substance noire.

En ce qui concerne l'ACT et l'AGD, d'autres études sont nécessaires afin de préciser si oui ou non les structures cérébrales sus-citées sont déficitaires [31].

Dans l'étude de Kuroiwa et al. (1984), la substance noire est histologiquement normale avec des terminaisons des neurones GABA et des neurones à substance P du noyau caudé et du putamen.

Elle est également le siège d'une baisse du GABA, ce qui, associé à la diminution du taux de substance P atteste d'une atteinte sévère des neurones GABA et SP du noyau caudé [50].

Rinne et al. en 1994, ont décrit une raréfaction neuronale dans la substance noire chez les patients porteurs de neuroacanthocytose avec syndrome extrapyramidal, laissant supposer un intérêt de la dopathérapie dans cette affection [69].

C'est surtout la partie ventro-latérale de la substance noire qui est touchée, comme le suggère le travail de Brooks et al.(1991) qui a montré, par une étude au PET-scan chez une patient souffrant de neuroacanthocytose avec syndrome parkinsonien, une baisse de la capture de dopamine dans le putamen postérieur, signant une dysfonction des neurones dopaminergiques de la partie ventro-latérale de la substance noire se projetant au niveau du putamen [10].

Il a également été montré une diminution de la dopamine prédominant dans le striatum et une élévation de la norépinéphrine dans le striatum et la substance noire [20].

Il faut cependant préciser qu'une atteinte sévère du putamen et du pallidum peut induire un syndrome parkinsonien par atteinte fonctionnelle de la boucle corticostriato-pallido/nigro-subthalamo-pallido-thalamo-corticale [69].

**Pour notre patient**, il n'a pas été mis en évidence dans l'observation de troubles psychiatriques vrais, comme dans la moitié des cas de syndrome de Levine et Critchley (Ferrer et al. 1990) [31].

L'existence d'un amaigrissement, ou d'un diabète insulino-dépendant dans la neuroacanthocytose n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée dans la littérature.

L'électromyogramme montre un léger ralentissement, signant une neuropathie sensitive débutante. Waine-Massey et al. 1985 et Massey et al. 1986, ont rapporté des atteintes identiques dans la neuroacanthocytose spécialement dans la chorée-acanthocytose amyotrophique [100], bien que dans celle - ci est habituellement mis en évidence une poly-neuropathie sensitivomotrice de type axonal, à point de départ distal (Vita et al. 1989) [92]. Cependant, cet examen n'a été pratiqué qu'une seule fois au cours de la maladie, pendant l'hospitalisation actuelle, on peut donc supposer qu'un second électromyogramme, s'il était pratiqué, attesterait d'une symptomatologie électrophysiologique plus riche et peut-être plus conforme aux descriptions des cas déjà recensés, tout comme les biopsies neuromusculaires et l'imagerie médicale, puisque cette affection neurodégénérative évolue de manière progressive.

L'acanthocytose a été mise en évidence plus tard après le début des symptômes, comme ceci a déjà été décrit (Sorrentino et al. 1999) [79]. Il apparaît ainsi clairement que:

- La recherche d'acanthocytes doit être répétée devant un tableau clinique évocateur de neuroacanthocytose.

- Cette recherche doit être envisagée devant toute forme de syndrome choréique avec ou sans histoire familiale, comme le préconise Serra et al. 1986. [75-76]

Cependant, l'étiologie la plus fréquente du syndrome choréique étant la maladie de Huntington, il est impératif d'effectuer une recherche de l'expansion des triplets CAG devant toute forme de chorée avec acanthocytose. Ce diagnostic génique, s'il est négatif confirmera le diagnostic de neuroacanthocytose, bien que 2% des patients atteints de maladie de Huntington aient une recherche génique négative (Brisard, 1994). [9]

Une recherche d'acanthocytose s'impose également, nous l'avons vu, devant des tableaux de maladie de Huntington avec amyotrophie et d'amyotrophie spinale avec chorée (Ferrer et al. 1990). [31]

Enfin, n'oublions pas qu'un gène responsable de chorée-acanthocytose, la forme la plus fréquente de la neuroacanthocytose, de transmission autosomique récessive, a été identifié sur le chromosome 9q21-22. La recherche de mutations de ce gène, bien que non réalisable en pratique courante pour l'instant, est amenée à devenir l'argument principal du diagnostic positif dans cette affection.

#### IV. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

##### **A. Chorées héréditaires :**

##### **1. La chorée de HUNTINGTON :**

C'est la cause la plus fréquente de Chorée. Décrite pour la première fois en 1872 par Huntington, sa prévalence en France est actuellement inférieure à 1/5000 avec une incidence comprise entre 5 et 10 naissances pour 100 000 [57].

Le diagnostic biologique est porté sur la constatation de l'expansion des triplets CAG au niveau du gène IT15 porté par le bras court du chromosome 4p16.3. La répétition normale se produit 11 à 24 fois, une répétition anormale 37 à 121 fois.

Tous les patients atteints présentent une répétition supérieure à 42. Le gène IT15 code pour la ***Huntingtine***.

Cette affection de transmission autosomique dominante survient en général à l'âge adulte, à 39 ans en moyenne. Il existe moins de 10% de formes dites juvéniles, survenant avant 20 ans, et présentant une répétition des triplets supérieure à 55 [33].

Pour Vance et al. (1987), la neuroacanthocytose doit être évoquée comme diagnostic différentiel de la maladie de Huntington lorsque les patients présentent une histoire familiale atypique ou non éclaircie, des éléments cliniques ou paracliniques discordants tels que: une hyporeflexie, des dyskinésies bucco faciales, une neuropathie périphérique, une absence de démence, une élévation des CPK [89].

*a. Clinique :*

La maladie est d'installation insidieuse. Elle est caractérisée par l'existence de mouvements anormaux et de troubles psychiatriques.

Le tableau clinique initial comprend un syndrome choréique accompagné de dysdiadococinésie et de troubles de l'oculomotricité (secousses anormales et limitation du regard vers le haut). Il peut s'y ajouter une dysarthrie, une dysphagie ou une dysphonie. Il peut exister également des tics moteurs et vocaux.

Les troubles psychiatriques rencontrés sont une démence de type sous-cortical avec, à côté des troubles mnésiques, existence de bradyphrénie, de troubles de l'attention, d'un syndrome dysexécutif. Il n'existe pas, dans cette affection, contrairement aux démences corticales, d'aphasie, d'apraxie ou d'agnosie.

Le malade présente également une diminution des capacités mnésiques.

L'affection s'accompagne souvent de trouble de l'affectivité avec anxiété, de dépression fréquente avec tristesse, culpabilité, anhedonie, diminution de la libido, hypersomnie, inhibition psychomotrice, tentative de suicide. Les cas de psychose sont inférieurs à 10%.

Certains auteurs rapportent des troubles obsessionnels compulsifs.

Il peut exister des troubles du comportement: impulsivité, apathie, irritabilité, anxiété.

Certains patients voient leur sommeil perturbé avec insomnie ou hypersomnolence, allongement du temps d'endormissement, réveils fréquents, diminution du sommeil profond.

Les formes juvéniles sont plutôt caractérisées par une rigidité, une dystonie, une bradykinésie, avec plus volontiers un héritage paternel du gène.[57]

***b. Examens paracliniques :***

La tomodensitométrie et l'I.R.M. cérébrale retrouvent une atrophie de la tête du noyau caudé, avec une atrophie du cortex cérébral, et ceci est concordant avec les constatations autopsiques.

Le PET scan met en évidence un hypométabolisme des noyaux caudés pour le fluorodéoxyglucose, corrélé aux capacités fonctionnelles, à la bradykinésie et la rigidité .Il existe également un hypométabolisme du putamen corrélé à la chorée, les troubles oculomoteurs, les troubles de la coordination fine. Le nombre de récepteurs à la dopamine est diminué. [57]

***c. Evolution :***

La chorée peut progressivement laisser la place à des dystonies, un syndrome parkinsonien (avec bradykinésie, rigidité, troubles posturaux). Il a été décrit l'apparition de syndromes pyramidaux. La dysphagie et la dysarthrie apparaissent et s'aggravent progressivement.

Les troubles psychiques se complètent peu à peu par une démence sans nette désorientation temporo-spatiale.

Le stade terminal est atteint après 10 ou 20 ans, et le décès survient en général suite à une pneumopathie de déglutition ou au décours de troubles cardiovasculaires induits par la cachexie. [57]

## **2. Le syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéinémie :**

C'est une affection autosomique récessive, caractérisée par l'absence d'apoprotéine B (apoB).

Le gène responsable est porté par le chromosome 2. Il code la synthèse de deux formes, la B100 et la B48.

Il s'agirait d'un groupe hétérogène au point de vue moléculaire, de plus, dans certains cas, il semble qu'il n'y ait pas de mutations.

L'abétalipoprotéinémie pourrait être liée à une instabilité de l'ARNm, à des modifications post-traductionnelles de la protéine, ou encore à des anomalies du trafic intracellulaire, ou de l'assemblage et de la sécrétion des lipoprotéines impliquant l'apoprotéine B.

L'apoB est nécessaire au transport des lipides dans le foie et les muqueuses intestinales, de ceci résulte un taux très bas de LDL et de VLDL (qui jouent un rôle dans le transport du cholestérol et des triglycérides du foie et des intestins vers le secteur plasmatique), ainsi qu'une stéatose hépatique, un syndrome de malabsorption, avec possible altération des vitamines liposolubles (ADEK) ce qui entraîne une dégénérescence rétinienne et une démyélinisation de système nerveux central et périphérique.

Cette maladie survient habituellement dans l'enfance mais certains cas peuvent débuter à l'adolescence ou à l'âge adulte. [60]

***a. Clinique :***

Au début s'installe une diarrhée avec stéatorrhée. Plus tard apparaît un tableau comparable à une ataxie de Friedreich (ataxie, syndrome cordonnai postérieur, aréflexie, troubles proprioceptifs, rétinite pigmentaire).

On peut voir une atteinte neurogène périphérique avec une amyotrophie distale.

Il peut exister une myopathie.

Il apparaît également un syndrome choréique, et certains auteurs ont décrit la survenue d'ophtalmoplégie et de cardiomyopathie. [60]

***b. Examens para cliniques :***

Le bilan biologique retrouve une acanthocytose supérieure à 50% des érythrocytes [31], caractérisée biochimiquement par une diminution du rapport lécithine/sphingomyéline, une hypocholestérolémie, une hypotriglycérémie, une hypovitaminose E, avec une absence de bêtalipoprotéine et de prébêtalipoprotéine plasmatique.

L'électromyogramme met en évidence une dénervation chronique des muscles distaux.

L'examen anatomopathologique retrouve une surcharge en graisse des cellules intestinales et hépatiques, au niveau du système nerveux central, une dégénérescence des cordons postérieurs et des faisceaux spinocérébelleux, une raréfaction des cellules de Purkinje du cervelet et des neurones de la corne antérieure, une démyélinisation segmentaire des nerfs périphériques. Il existe par ailleurs des dépôts céroïdes dans le muscle.

L'examen du fond d'œil objective parfois une rétinite pigmentaire. [60]

***c. Traitement :***

Celui-ci repose sur un régime pauvre en graisse et une supplémentation en vitamine E. [60]

**3. Le syndrome de MacLeod :**

Affection neuro-hématologique de transmission récessive, liée à une zone située sur le bras court du chromosome X (Xp21).

Survenant à l'âge adulte, elle ne touche que les hommes [96]. Danek et al. (2001) citent cependant le cas de plusieurs femmes atteintes, ceci étant expliqué selon eux par les différents degrés d'inactivation de l'X [67].

La prévalence estimée est de 0.5 à 1 pour 100 000 habitants.

Elle doit son nom au phénotype érythrocytaire MacLeod, caractérisé par une faible expressivité des antigènes du système Kell avec absence de l'antigène KX, dit antigène Macleod [96]. Celui-ci a été cloné en 1994. La molécule qui en résulte réalise un complexe protéique avec la protéine Kell. L'absence de la protéine KX explique ainsi la faible expressivité des Ag Kell.

***a. Clinique :***

Pour Eltermann D. et al. (2001) la chorée-acanthocytose et le syndrome de MacLeod ont parfois des présentations cliniques identiques [27].

***i. Les mouvements involontaires :***

Une chorée est présente chez tous les patients avec parfois des éléments au niveau du tronc et du cou [19].

Il peut exister des dyskinésies oro-linguales, une dysarthrie, des tics, des vocalisations involontaires, une coprolalie, une dysphagie pour les liquides et les solides peut s'installer. Il n'existe pas de syndrome extrapyramidal en l'absence de prise de traitement favorisant [27].

*ii. Les crises d'épilepsie :*

Ce sont des crises tonico-cloniques généralisées. Elles sont d'incidence et de date d'apparition très variables [19].

*iii. Les troubles psychiques :*

Présents dans la moitié des cas, ils sont constitués de labilité émotionnelle, d'anxiété, de dépression, de comportements sociaux inappropriés (compulsions, exhibitionnisme, collectionnisme), d'hallucinations, de paranoïa.

Les tests psychométriques peuvent être affectés en ce qui concerne la mémoire et les fonctions exécutives. [27]

*iv. Les signes extra neurologiques :*

Une hépatomégalie et/ou une splénomégalie est présente dans 40% des cas, une cardiopathie dans 2/3 des cas.

L'atteinte cardiaque est d'installation progressive et se compose d'hypertrophie, de cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque congestive, de troubles du rythme à type de flutter ou de fibrillation auriculaire.

Les mêmes auteurs citent également des dysautonomies, des apnées du sommeil centrales et périphériques, des insomnies, des cas d'incontinence fécale [19].

***b. Para clinique :***

Une acanthocytose est présente à un taux variant de 3 à 40% [19].

Il existe toujours une élévation des CPK, concernant la fraction MM surtout, allant de 260 à plus de 4000 UI/L [96]. Cette affection semble d'ailleurs se présenter souvent comme une «élévation idiopathique de créatine phosphokinase» [83].

Le bilan sanguin objective une anémie chronique hémolytique. Le taux de Lactate déshydrogénase peut ainsi être augmenté, tout comme celui des gamma GT, des ALAT, des ASAT [19].

Pour ces derniers paramètres les mêmes auteurs précisent que certains patients concernés avaient bénéficié d'un traitement par carbamazépine.

L'électromyogramme montre des vitesses de conduction normales, avec une diminution des potentiels d'actions sensitifs et des amplitudes motrices, le tout signant une axonopathie motrice, mais on peut également rencontrer des axonopathies sensitives [96].

Pour Danek et al. 2001, de telles lésions coexistent parfois avec des lésions myopathiques.

La biopsie du nerf sural met à jour une diminution du nombre d'axones et une démyélinisation [19]. Hardie et al. en 1991, dans leur description d'un cas féminin retrouvent une diminution du nombre des fibres myélinisées de grand diamètre [36].

La biopsie musculaire objective habituellement une myopathie aspécifique modérée, comparable à celle rencontrée dans la myopathie de Duchenne [68]. Une légère composante neurogène est possible [19].

La tomodensitométrie cérébrale et l'I.R.M. cérébrale peuvent retrouver une atrophie des noyaux caudés [39], une atrophie cérébrale diffuse [19], un hypo signal T2 sur la partie latérale du putamen, un hyper signal T2 au niveau de la substance blanche.

Le PET scan, l'imagerie par émission de photons et positrons peuvent objectiver une baisse en récepteur D2 à la dopamine au niveau du striatum, une diminution du métabolisme glucidique des noyaux caudés.

***c. Evolution et traitement :***

L'évolution de la maladie est progressive. Les troubles cardio-vasculaires, les mouvements anormaux, les signes psychiatriques et la possible dysautonomie conditionnent plus le pronostic vital que l'affection hématologique qui ne nécessite pas de transfusion.

Le traitement repose sur une prise en charge symptomatique conventionnelle des crises comitiales, des troubles psychiques et des troubles cardiaques.[19]

**4. L'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne :**

C'est une affection très rare de transmission autosomique dominante, survenant à l'adolescence ou à l'âge adulte .Elle est liée à une extension de triplets CAG au niveau du bras court du chromosome 21 [21].

Le tableau clinique est fait d'un syndrome choréique, de myoclonies, d'épilepsie, d'ataxie cérébelleuse, de démence.

L'exploration anatomopathologique révèle une perte neuronale avec gliose au niveau des noyaux: dentelé, rouge, de la partie externe du pallidum, sous thalamique [56].

### **5. La chorée héréditaire juvénile chronique :**

Sa prévalence est actuellement supérieure à un pour 500 000 habitants. C'est une forme familiale de chorée, précoce, non progressive, et ne s'accompagnant pas de troubles mentaux. La transmission est autosomique dominante. La maladie débute avant l'âge de 10 ans.

Les mouvements anormaux sont comparables à ceux rencontrés dans la chorée de Huntington, et peuvent affecter la face, le tronc et les membres. Les chutes sont fréquentes. Il n'existe pas de dysarthrie.

Certains patients présentent des fluctuations du tonus musculaire, un tremblement intentionnel. Dans cette pathologie, l'intelligence est normale. [22]

### **6. La choréo - athétose familiale paroxystique :**

#### ***a. La choréo - athétose paroxystique de Mount et Reback :***

Cette affection est caractérisée par des mouvements d'allure ballique, choréique ou dystonique faisant suite à une période d'aura faite d'anxiété et/ou de paresthésies.

Elle s'accompagne de chute. Il n'existe pas de perte de connaissance ou de perte d'urine. La durée de la crise est variable de quelques minutes à quelques heures.

Les facteurs déclenchant sont certains aliments (café, thé, alcools), les stress, la fatigue, certains médicaments.

La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. L'âge de début est inférieur à 10 ans.

Les examens paracliniques ne montrent qu'un léger élargissement des ventricules cérébraux. [22]

***b. La choréo - athétose kinésigénique paroxystique :***

Les mouvements anormaux sont comparables à ceux de l'entité précédente, mais ils sont souvent unilatéraux et provoquent moins de chutes. La durée de la crise est en général inférieure à 5 minutes. Il peut survenir jusqu'à 100 crises par jour.

Le début se fait entre 10 et 20 ans. La transmission est autosomique dominante. Cette affection est surtout fréquente au Japon. [22]

**B. Maladies génétiques dans lesquelles la chorée est parfois présente :**

**1. Le syndrome de Lesh-Nyan :**

C'est une affection liée au chromosome X, au mode de transmission récessif [22]. Elle est due à un trouble du métabolisme des purines, avec diminution de l'activité de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase. Il existe une mutation du troisième exon du gène codant pour cet enzyme.

L'affection survient vers 6-12 mois et se caractérise par un retard mental, des automutilations, une choréo-athétose, une spasticité, le tout se développant progressivement. Il existe également une lithiase urinaire, des accès goutteux et des tophus. Le bilan biologique retrouve une hyperuricémie et une hyperuricurie [21].

## **2. La maladie de Wilson ou dégénérescence hépatolenticulaire :**

Cette affection survient à l'âge adulte .Elle est due à une anomalie située sur le chromosome 13 et se transmet sur un mode autosomique récessif. Elle est liée à un trouble du métabolisme du cuivre par déficit en protéine porteuse de celui-ci, la céruléoplasmine. Les atteintes tissulaires sont liées à une accumulation du cuivre.

Le tableau clinique se compose d'atteinte hépatique, de dystonies, de rigidité, de tremblement intentionnel. Les dépôts de cuivre au niveau oculaire sont responsables des anneaux de Kaiser-Fleischer.

Dans certaines formes discrètes ou à début tardif, on peut voir des mouvements choréo-athétosiques des mains et de la tête. [21]

## **3. Le syndrome de Gilles De La Tourette :**

De transmission autosomique dominante avec une expression phénotypique variable et une pénétrance spécifique au sexe, ce syndrome survient habituellement entre 2 et 15 ans, avec un sex-ratio de 3/1 [32].

Certains cas sont liés à un gène localisé sur le chromosome 18q22.1 [58].

La prévalence actuelle est comprise entre 0,1 et 1 pour mille habitants.

Les signes cliniques comprennent des tics moteurs et/ou vocaux. Les tics moteurs prédominent habituellement au niveau de la face, mais peuvent intéresser toute partie du corps. Ils sont réputés brusques et rapides mais apparaissent parfois plus lents, plus soutenus, toniques, et sont alors appelés « tics dystoniques ».

Ces tics sont régulièrement associés à des troubles du comportement:

- La moitié des patients présente un trouble obsessionnel compulsif.
- 50 à 60% présentent des troubles de l'attention avec hyperactivité.

Les examens biologiques lorsqu'ils sont pratiqués sont normaux, à l'exception de l'étude du liquide céphalo-rachidien qui montre une diminution du taux de base d'acide homovanillique (principal métabolite de la dopamine).

L'imagerie par résonance magnétique ainsi que la tomodensitométrie cérébrale sont sans particularité.

Les connaissances actuelles suggèrent l'implication d'un dysfonctionnement d'un noyau gris central, du cortex préfrontal, et du système limbique. [32]

#### **4. La maladie de Hallervorden-Spatz :**

Elle débute à l'adolescence ou chez le jeune adulte. C'est une maladie lysosomiale de surcharge de transmission autosomique récessive, caractérisée par des dépôts de fer dans les ganglions de la base (le pallidum, la zone réticulée et le locus niger).

Le gène de la maladie a été localisé sur le chromosome 20p13. Il est responsable de la synthèse de la panthoténate kinase 2, déficitaire lorsque le gène est muté.

Les signes cliniques sont une chorée avec difficulté à la marche, parfois une dystonie. Il peut également apparaître des troubles posturaux, une spasticité liée à une atteinte des faisceaux cortico-spinaux ou une atteinte extrapyramidale. Il existe des crises d'épilepsies, des troubles psychiques avec déficience mentale et démence progressive, une dysarthrie constante et sévère.

Ce tableau s'accompagne d'une rétinite pigmentaire.

Le bilan biologique retrouve des lipoprotéines, une sidérémie, une ferritinémie, un métabolisme ferrique, qui sont normaux. Dans de très rares cas une acanthocytose a été observée.

Le diagnostic positif comprend [60]:

- Trois éléments indispensables :
  - ✓ survenue dans les 20 premières années.
  - ✓ Une évolution progressive.
  - ✓ Une atteinte extrapyramidale.
- Au moins deux signes parmi les suivants:
  - ✓ Une atteinte pyramidale.
  - ✓ Une détérioration mentale progressive.
  - ✓ Une hypodensité des ganglions de la base sur les clichés d'IRM, avec image en« Œil du tigre» au niveau du globus pallidus.
  - ✓ La notion d'épilepsie.
  - ✓ Une rétinite pigmentaire ou une atrophie optique.
  - ✓ La notion d'antécédents familiaux.
  - ✓ La présence de cytosomes anormaux dans les lymphocytes circulants, et l'existence d'histiocytes « sea blue »au niveau de la moelle épinière.

### **5. Le syndrome H.A.R.P :**

Il est défini par l'association de :

- **H**ypoprébétalipoprotéinémie.
- **A**canthocytose.
- **R**étinite pigmentaire.
- **D**égénérescence du **P**allidum.

Pour Higgins et al. (1992), cette affection est cliniquement comparable à la maladie de Hallervorden-Spatz. Il existe cependant une prédominance des dyskinésies bucco faciales avec automutilation, une atteinte plus marquée du langage. [37]

Le bilan biologique retrouve à la différence de la maladie de Hallervorden-Spatz, une présence variable d'acanthocytes, avec une hypo prébétalipoprotéinémie.

L'imagerie par Résonance Magnétique met là aussi en évidence une hypodensité des ganglions de la base, avec image en «Œil du tigre» au niveau du globus pallidus.

Les mêmes auteurs ont rassemblé six cas répondant à cette définition, mettant à jour les points communs suivant:

- ✓ Apparition de troubles neurologiques avant la scolarisation.
- ✓ Mouvements anormaux dans l'enfance.
- ✓ Rétinopathie.
- ✓ Hypoprébétalipoprotéinémie mise en évidence seulement après une électrophorèse des lipoprotéines à haute résolution.
- ✓ Décès avant l'âge adulte.

Orrell et al. 1995, décrivent trois autres cas avec des âges de survenue plus tardifs. Pour eux ce syndrome se définit surtout comme une maladie de Hallervorden-Spatz accompagnée d'acanthocytose [64].

#### **6. L'ataxie téléangiectasie :**

De transmission autosomique récessive et occasionnée par un gène localisé sur le chromosome 11q22.3-q23.1 [58], elle est caractérisée par la survenue dans l'enfance d'une ataxie tronculaire progressive avec téléangiectasie auriculaire et oculaire, associées à des infections respiratoires à répétition liées à un déficit en IgA et une augmentation des risques de néoplasies [21].

#### **7. Le spasme de torsion « dystonia musculorum deformans» ou maladie d'Oppenheim :**

La transmission est ici de deux types: autosomique récessive rencontrée chez les juifs Ashkénazes, dominante dans d'autres ethnies. La dystonie y est parfois associée à une choréo-athétose. Le gène responsable se situe sur le chromosome 9p34 [58].

#### **8. La maladie de Pelizeus-Merzbacher :**

Elle est de deux types:

- liée au chromosome X avec un début dans l'enfance.
- liée au chromosome X ou autosomique récessif, avec retard psychomoteur important.

Les signes cliniques sont, un nystagmus, des mouvements de la tête qui se mobilise de droite à gauche, puis une ataxie, une dystonie, une spasticité et des mouvements choréiques. Cette affection est due à un déficit en lipoprotéines.

La tomodensitométrie cérébrale retrouve une dilatation ventriculaire et une atrophie cérébelleuse [22].

### **C. Les chorées acquises ou symptomatiques :**

#### **1. Infectieuses et inflammatoires :**

##### ***a. La chorée de Sydenham : [56]***

Décrite pour la première fois en 1686, elle survient habituellement entre 6 et 15 ans. Le début est insidieux. Le sex-ratio est de 1/2.

L'étiologie est infectieuse, secondaire à une infection par un streptocoque bêta-hémolytique du groupe A.

La pathogénie est expliquée par une parenté antigénique entre un antigène streptococcique et certains neurones des noyaux gris centraux. Ces derniers sont atteints par des anticorps circulants à la faveur d'une perméabilité de la barrière hémato-encéphalique lors d'une encéphalite modérée.

##### ***i. Clinique :***

Le début est marqué par des troubles du comportement qui peuvent en imposer pour un état névrotique: irritabilité, labilité émotionnelle...

Après une ou plusieurs semaines apparaissent des mouvements anormaux involontaires, brusques, incoordonnés, sans finalité, arythmiques, d'intensité variable. Ils intéressent la face et les membres supérieurs, parfois les membres inférieurs (ce qui est dénommé «Danse de Saint-guy»), et s'accompagnent d'hypotonie.

*ii. Para clinique :*

Le diagnostic repose sur la présence à taux élevés dans le sang d'ASLO et d'AC anti-streptodornase, mais ce taux est parfois normal.

L'électroencéphalogramme est souvent anormal.

*iii. Evolution :*

Le pronostic est en général favorable avec une guérison complète en moins de six mois. Des séquelles comportementales et motrices sont cependant possibles.

*iv. Traitement :*

Le traitement étiologique repose sur la pénicilline avec adjonction selon les écolos d'une corticothérapie dans les formes sévères et fébriles.

Les neuroleptiques sont utilisables pour le traitement symptomatique.

***b. Les encéphalites :***

La plupart peuvent s'accompagner de mouvements de type choréique en phase aiguë, et sont citées dans la littérature, à savoir l'encéphalite de Von Economo, la panencéphalite sclérosante subaiguë, les encéphalites survenant lors de la rougeole, de la varicelle, de la coqueluche, des oreillons, de la typhoïde [22].

***c. Le Lupus Erythémateux Aigu Disséminé et le syndrome des anticorps anti-phospholipides :***

La chorée survient plus fréquemment dans les L.E.A.D. à début précoce. Elle peut en être le révélateur. Elle a également été décrite dans le syndrome des anticorps anti-phospholipides [22-56].

La pathogénie fait là aussi appel à des phénomènes auto-immuns, avec des anticorps dirigés contre des neurones des noyaux gris centraux.

***d. Autres :***

Des syndromes choréiques ont également été décrits au cours d'endocardite bactérienne, de neurosyphilis, de tuberculose notamment dans le cadre du SIDA, de sclérose en plaques, d'endocardite bactérienne. [22]

**2. La chorée de la grossesse :**

Elle survient le plus souvent chez la primipare jeune, dans la première moitié de la gestation.

La physiopathologie met en jeu des phénomènes auto-immuns avec réactivation voire apparition de novo d'une chorée de Sydenham.

La symptomatologie disparaît à la fin de la grossesse. [22]

**3. Les chorées d'origine toxique :**

Dans le cadre de l'éthylisme chronique un syndrome choréique apparaît, dans quatre circonstances [22-56]:

- Une hypomagnésémie qui rentre alors dans le cadre d'une encéphalopathie hépatique avec spasmes tétaniformes.

- Lors d'une dégénérescence hépatique et cérébrale.
- Chez des patients porteurs d'un shunt porto cave.
- Lors d'une intoxication chronique sans atteinte hépatique.

Autres toxiques:

Le monoxyde de carbone, le mercure, le manganèse, le thallium, le toluène sont parfois responsables de syndrome choréiques.

**4. Les chorées d'origine médicamenteuse :**

Elles sont le plus souvent secondaires à la prise de neuroleptiques et de L-dopa. Un syndrome choréique peut parfois être associé à la prise d'un contraceptif oral, et la physiopathologie est alors comparable à celle de la chorée de la grossesse.

Certains auteurs ont rapporté l'apparition de syndromes choréiques chez des patients suivants un traitement par méthadone. [22]

**5. Métaboliques et endocriniennes :**

Les affections endocriniennes suivantes peuvent être responsables de mouvements choréiques [22-56]:

- L'hyperthyroïdie.
- La polycythemia vera: elle survient en général vers 50 ans et se caractérise par une splénomégalie, une érythrose du visage, une hyperviscosité responsable de phénomènes comparables à ceux rencontrés dans les chorées vasculaires.
- La maladie d'Adisson.
- L'hypoparathyroïdie.

Les désordres métaboliques impliqués dans la survenue de syndrome choréique sont:

- L'hypo ou l'hyperglycémie.
- Les déficits en vitamine B1, B6 ou B12.
- L'insuffisance rénale.
- L'hypocalcémie.
- L'hypomagnésémie.
- L'hypo ou l'hyper natrémie. Il est à noter que la correction trop rapide de ces troubles peut faire redouter la survenue du myelinolyse centro-pontine, elle-même cause de chorée.

#### **6. Les chorées d'origine vasculaire :**

Elles surviennent dans le même contexte clinique que le mouvement ballique et la frontière entre ces deux entités nosologiques est alors floue.

Ce type de mouvements anormaux survient lors d'atteintes ischémiques ou hémorragiques des noyaux gris centraux, complique des malformations artérioveineuses, le lupus érythémateux aigu disséminé avec vascularite, le purpura rhumatoïde d'Enoch-Schoenlein, les polycythémies par hyperviscosité.

Les auteurs anglo-saxons ont décrit une autre entité, la « post-pump chorea », qui est une chorée survenant au décours d'une intervention chirurgicale sous hypothermie profonde chez des enfants.

Le mouvement ballique se distingue du mouvement choréique par une amplitude plus marquée du geste involontaire. C'est le seul mouvement anormal qui soit en rapport avec la lésion d'un noyau spécifique: Le corps de Luys controlatéral, ses afférences ou ses efférences.

L'hémiballisme se définit comme un mouvement involontaire, consistant dans le « lancement » d'un membre, rapide et ample, sans rythme, de manière imprévisible et non stéréotypé. Il intéresse les muscles proximaux et les ceintures, les muscles fléchisseurs et ceux responsables de la rotation externe.

Les principales différences entre le ballisme et la chorée sont l'amplitude du mouvement, l'absence dans la chorée de lésions d'un noyau spécifique, et le caractère parfois transitoire du mouvement ballique en raison de son origine vasculaire. [22-56]

### **7. Les chorées d'origine tumorale et traumatique :**

Les tumeurs en cause sont primitives ou secondaires. Elles ont le plus souvent une localisation striatale ou thalamique. Il a été rapporté des chorées d'origine paranéoplasique.

Les traumatismes crâniens peuvent parfois être cause de syndromes choréiques. [56]

### **8. La chorée sénile :**

Cette dernière entité est controversée. Elle débute après 60 ans. Sans étiologie apparente, elle survient chez des individus sans antécédent familial et ne s'accompagne pas de troubles mentaux la plupart du temps.

Les mouvements choréiques intéressent initialement les membres, puis se généralisent. Les lésions histologiques constatées concernent surtout le striatum [22-56].

## D.Synthèse :

En pratique courante, seules quelques maladies ont des présentations cliniques et paracliniques comparables à la neuroacanthocytose, et constituent les diagnostics différentiels les plus discutés (Tableau 3, d'après Sorrentino et al. 1999, De Yebenes et al. 1997, Martin 1995).[21-58-79]

|                                                    | <i>Chorée-<br/>acanthocytose</i> | <i>Syndrome<br/>de Bassen<br/>Et<br/>Kornszweig</i> | <i>Syndrome<br/>de<br/>MacLeod</i> | <i>Syndrome<br/>H.A.R.P</i> | <i>Syndrome<br/>De<br/>Wilson</i> | <i>Syndrome<br/>de Gilles<br/>De la<br/>Tourette</i> | <i>Syndrome<br/>de Lesh-<br/>Nyan</i> | <i>Maladie<br/>De<br/>huntington</i> |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Age de<br/>Survenue</i>                         | Jeunes<br>Adultes                | Enfants et<br>Jeunes<br>adultes                     | Jeunes<br>Adultes                  | enfants                     | Enfants et<br>Jeunes<br>Adultes   | enfants                                              | enfants                               | Jeunes<br>adultes                    |
| <i>Mode de<br/>transmission</i>                    | AR++,<br>AD,<br>sporadique       | AR                                                  | Récessif<br>Lié à l'x              | AR                          | AR                                | AD                                                   | Récessif<br>Lié à l'x                 | AD                                   |
| <i>Dyskinésies<br/>Bucco-<br/>Faciales</i>         | +                                | -                                                   | +/-                                | +                           | +/-                               | +/-                                                  | +/-                                   | +/-                                  |
| <i>Mutilation</i>                                  | +                                | -                                                   | -                                  | +                           | -                                 | -                                                    | +                                     | -                                    |
| <i>Neuropathie<br/>Périphérique</i>                | +                                | +                                                   | +                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Acanthocytose</i>                               | +                                | +                                                   | +                                  | +                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Elévation<br/>Des CPK</i>                       | +                                | -                                                   | +                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>A- ou hypo-<br/>Prébétalipo<br/>protéïnémie</i> | -                                | +                                                   | -                                  | +                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Rétinite<br/>pigmentaire</i>                    | -                                | +/-                                                 | -                                  | +                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Phénotype<br/>Macleod</i>                       | -                                | -                                                   | +                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Déficit en<br/>Vitamine E</i>                   | -                                | +                                                   | -                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Déficit en<br/>Céuléo-plasmine</i>              | -                                | -                                                   | -                                  | -                           | +                                 | -                                                    | -                                     | -                                    |
| <i>Dégénérescence<br/>Des noyaux<br/>Caudés</i>    | +                                | +                                                   | -                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | +                                    |
| <i>Dégénérescence<br/>Pallidale</i>                | -                                | -                                                   | -                                  | +                           | -                                 | -                                                    | -                                     | +/-                                  |
| <i>Extension<br/>Des triplets<br/>CAG</i>          | -                                | -                                                   | -                                  | -                           | -                                 | -                                                    | -                                     | +                                    |
| <i>Localisation<br/>Chromosomique</i>              | 9q21-q22                         | 2                                                   | Xp21                               | 2p24                        | 13                                | +/-18q22.1                                           | X                                     | 4p16.3                               |

*Tableau 3: Synthèse des signes cliniques et paracliniques de la chorée-acanthocytose et de ses principaux diagnostics différentiels.*

Etant donné le mode de présentation variable du syndrome de Levine et Critchley, la recherche d'acanthocytes doit également être effectuée chez des patients présentant des tics, un syndrome parkinsonien, une dystonie atypique, une épilepsie, des troubles psychiatriques ou une neuropathie périphérique.

Pour mémoire, il existe quelques cas sporadiques d'association d'une acanthocytose avec d'autres désordres neurologiques. En effet, Il a été rapporté exceptionnellement un cas d'encéphalopathie mitochondriale de type MELAS (Ferrer et al.1990) [31], ainsi qu'une pycnocytose infantile (Biemer 1980) [4], associés à une acanthocytose des érythrocytes.

**Le malade dont nous avons rapporté l'observation répond aux critères diagnostiques de la neuroacanthocytose, à savoir :**

- ✓ Les symptômes ont débuté à l'âge adulte, avec un début caractérisé par l'apparition de mouvements choréiques et de crises comitiales, qui sont, respectivement, des signes initiaux dans 58% et 28% des cas (selon Kuroiwa et al. (1984)).
- ✓ Les mouvements anormaux sont caractérisés par une chorée avec dyskinésies bucco-faciales et mutilation des joues avec de lésions de la langue et de la lèvre inférieure, celles-ci étant habituelles dans cette affection (selon Ferrer et al. 1990).
- ✓ L'examen clinique à l'hospitalisation a montré une neuropathie périphérique, caractérisée par une aréflexie ostéo-tendineuse généralisée, non encore complétée par l'amyotrophie clinique évidente surtout de la partie distale des membres inférieurs avec absence de troubles sensitives. Cette neuropathie périphérique, comme nous

l'avons signalé, est la deuxième manifestation clinique par ordre de fréquence dans la neuroacanthocytose.

- ✓ Les signes paracliniques du diagnostic positif sont: une acanthocytose (présence de 10% d'acantocytes au frottis sanguin), une myolyse biologique avec une élévation persistante des CPK (1500 UI /L) et un bilan lipidique normal.
- ✓ Or il n'existe pas d'atrophie des noyaux caudés sur les clichés de TDM et IRM réalisées.
- ✓ L'électroencéphalogramme montre un tracé avec un ralentissement modéré ainsi que la présence de crises épileptiques infracliniques, ce qui est en faveur du diagnostic de neuroacanthocytose.

**Les diagnostics différentiels de la neuroacanthocytose ont pu être éliminés:**

- ✓ le bilan lipidique a été normal, éliminant un syndrome de Bassen et Kornzweig ou abétalipoprotéïnémie.
- ✓ la normalité du fond d'œil, l'absence d'anomalie du pallidum à l'IRM et l'âge de survenue des symptômes ne sont pas en faveur d'une maladie de Hallervorden-Spatz.
- ✓ Le bilan métabolique, endocrinien et sérologique sont normaux (en dehors de son diabète insulino-dépendant bien suivi), permettant d'éliminer l'essentiel des étiologies acquises de la chorée.

## V. EVOLUTION :

L'évolution de la neuroacanthocytose est souvent fatale.

La complication commune est la pneumonie par inhalation, induite par un trouble de la déglutition et qui est la principale cause de décès chez la majorité des patients.

D'autres causes de mortalité incluent les complications de myocardiopathie et l'autolyse suite à la dépression ou une psychose.

La morbidité de cette pathologie est liée spécifiquement à la majoration progressive des mouvements anormaux et à la fonte musculaire.

La malnutrition est très commune dans beaucoup de ces syndromes neurologiques.

Bien que l'acanthocytose soit souvent notée spectaculairement sur l'étalement de sang périphérique (50 % des patients), habituellement elle n'est pas associée à l'anémie hémolytique ou d'autres troubles hématologiques mettant en danger la vie du malade. Cependant, l'hémolyse a été décrite, pouvant porter une morbidité significative [9-70].

**Concernant notre patient,** l'évolution pendant l'hospitalisation a été marquée par une stabilisation clinique avec régression des mouvements anormaux sous neuroleptiques et Depakine, puis le patient fut sorti du service de réanimation médicale et adressé au service de neurologie pour un éventuel suivi.

## VI. TRAITEMENT :

### A.Médical :

Le traitement de la chorée-acanthocytose est uniquement symptomatique [22-60].

De manière générale, l'**halopéridol** à faible dose est le médicament de choix pour s'attaquer aux mouvements choréiques. Les **phénothiazines** peuvent également en être utiles [22].

Wihl et al, (2001), rapportent une amélioration transitoire des mouvements anormaux avec un traitement par **clozapine** après échec du traitement neuroleptique de première intention. Pour ces mêmes auteurs le traitement médical avec les neuroleptiques n'est pas satisfaisant à long terme dans cette affection [95].

La **L-dopa** à forte dose est inefficace sur le syndrome parkinsonien dans l'étude de Spitz et al. (1985) [82].

Il a été décrit à une seule reprise par Brenes et al. en 1990 (cités par Asano et al. 1990), la disparition des signes neurologiques et la normalisation du temps de lyse du glycérol des érythrocytes, initialement très court, après utilisation d'un antagoniste calcique (**verapamil**) dans la chorée-acanthocytose, étayant l'hypothèse d'une élévation de la perméabilité de la membrane érythrocytaire aux ions calcium dans cette affection. [3-7]

## **B. Chirurgical :**

La thalamotomie a des effets bénéfiques sur différents syndromes hyperkinétiques comme la chorée, la dystonie, l'hémiballisme, les dyskinésies induites par la dopamine [12].

Trois essais de stimulation cérébrale profonde chez des patients porteurs de neuroacanthocytose ont été publiés à ce jour:

- L'implantation d'électrodes dans la partie interne du globus pallidus rapportée par Wihl et son équipe en 2001, n'a pu améliorer le syndrome choréique [95].
- Fujimoto et al en 1997 font état de l'efficacité d'une pallidotomie postéro-ventrale bilatérale sur le syndrome hyperkinétique chez un patient porteur de chorée-acanthocytose [31].
- Bourbaud et al en 2002 ont réussi à améliorer les spasmes tronculaires d'un patient atteint, par stimulation bilatérale à haute fréquence du noyau ventral postérieur du thalamus [12].

**Quant à notre patient,** il avait reçu à l'admission au service de réanimation médicale un bolus de Midazolam, ce qui a pu juguler ses crises convulsives tonico-cloniques, par la suite il a été mis sous neuroleptiques et Depakine agissant favorablement sur ses mouvements choréiques.

## VII. SURVEILLANCE :

### A. Consultations :

Plusieurs consultations doivent être envisagées au fil de l'évolution de la pathologie :

- Un neurologue devrait mener la direction de l'équipe médicale soignante. *D'ailleurs notre patient a été effectivement adressé en consultation de neurologie.*
- Un cardiologue devrait évaluer la présence d'une myocardiopathie, particulièrement quand une dyspnée et/ou des anomalies de l'ECG apparaissent.
- Le patient devrait consulter un psychiatre quand la dépression et/ou des perturbations comportementales deviendront significatives.
- Une consultation chez l'hématologue s'impose pour l'analyse du frottis sanguin ainsi que pour la recherche d'une éventuelle anémie hémolytique.
- Il devrait aussi consulter chez un gastro-entérologue pour rechercher des troubles lipidiques ou nutritionnels possibles comme la carence vitaminique en cas de malnutrition. Un syndrome de malabsorption, particulièrement chez des jeunes patients ayant une neuroacanthocytose avec hypobêtalipoprotéïnémie, devrait être exclu.
- Un physiatre devrait coordonner avec les autres spécialistes pour assurer le meilleur rétablissement et le bien-être du patient, en utilisant l'orthophonie et la physiothérapie comme moyens thérapeutiques pour intervenir en cas de déficits moteurs ainsi que pour créer et appliquer des modalités de communication en cas de dysarthrie sévère. Les atteints de neuroacanthocytose peuvent profiter de dispositifs orthétiques pour les différentes déformations intéressant les pieds. [84]

## **B. Régime alimentaire :**

Le support nutritionnel est à assurer soigneusement au cours de l'évolution de la maladie, cependant même chez les patients avec une difficulté supportable de déglutition ou des troubles lipidiques modérés, une supplémentation multivitaminique peut bien être exigée pour prévenir les carences.

Néanmoins, il faut toujours penser à adapter la nature des aliments ingérés. Un régime alimentaire solide semble être désapproprié.

Tard dans la neuroacanthocytose et ses syndromes variables, le patient peut pouvoir tolérer seulement un régime alimentaire mélangé.

Des produits alimentaires solides peuvent aboutir à l'aspiration chez les patients chez qui la dyscinésie bucco-faciale est en vue. [98]

## **C. Activité :**

La chorée tronculaire détériore la stabilité de démarche chez de nombreux patients atteints de neuroacanthocytose. Par conséquent l'activité de démarche devrait être limitée et contrôlée chez les patients avec la chorée tronculaire sévère.

L'avancement de l'amyotrophie limite aussi la démarche dans quelques patients, bien que la myopathie ne provoque pas d'habitude l'échec de marche.

Chez les patients avec la chorée sévère et / ou l'amyotrophie, un fauteuil roulant peut être exigé. [84]

## VIII. PRONOSTIC :

En l'absence d'une compréhension plus précise de la cause de la maladie et compte tenu du succès limité réalisé en vue de prévenir de la progression de la maladie, le pronostic, aux meilleurs cas, reste réservé.

Chez les patients ayant des manifestations neurologiques graves, en particulier ceux avec une dyskinésie oro-faciale sévère, avec dysphagie secondaire, le pronostic est médiocre en raison du risque élevé du recours à l'aspiration.

Un patient présentant un tableau clinique typique avec syndrome de neuroacanthocytose débutant à l'âge adulte vit pendant 5 à 10 années supplémentaires.

Chez les patients qui ont en plus une cardiomyopathie, le pronostic est réservé en raison du risque de mort subite d'origine cardiaque et d'insuffisance cardiaque congestive.

Le pronostic pour une durée de vie normale est souvent bon chez certains patients ne souffrant pas de séquelles neurologiques ou cardiaques en premier plan, même en présence d'acanthocytose significative. [98-99]



## *Conclusion*



Le syndrome de neuroacanthocytose désigne un groupe hétérogène de troubles neurodégénératifs rare, d'évolution progressive, apparaissant dans la plus par des cas chez de jeunes adultes. Même si la transmission de la maladie est variable, celle-ci se fait le plus souvent sur un mode autosomique récessif décrivant la chorée-acanthocytose.

Le gène responsable de ces formes autosomiques récessives a été récemment mis en évidence sur le chromosome 9q21-q22. Il code pour une protéine aux fonctions non encore élucidées, appelée «Choréine». Les signes cliniques comprennent essentiellement des mouvements anormaux caractérisés par un syndrome choréique et dystonique avec des dyskinésies bucco-faciales et des mutilations bucco-linguales, une neuropathie périphérique avec aréflexie ostéo-tendineuse, une amyotrophie, des crises d'épilepsie, et une démence de type sous-cortico-frontal. Certains auteurs rapportent également l'installation progressive d'un syndrome akinéto-hypertonique.

Du point de vue biologique, l'acanthocytose, bien que très fréquente, peut apparaître tardivement voire, exceptionnellement, manquer. La morphologie des érythrocytes est imputable à une anomalie des protéines transmembranaires. Le bilan lipidique est toujours normal et l'élévation persistante des CPK est habituelle.

L'imagerie retrouve une atteinte de la tête des noyaux caudés.

Les atteintes histologiques consistent en une perte neuronale au niveau du noyau caudé, moins marquée au niveau du putamen et du pallidum. Il existe une raréfaction fréquente des neurones des cornes antérieures, une atteinte

neurogène au niveau des biopsies musculaires, une axonopathie à point de départ distal sur les biopsies nerveuses.

Le praticien doit garder en mémoire l'éventualité de cette affection dans sa démarche diagnostique devant un syndrome choréique, démarche qui doit, par ailleurs, toujours comprendre une recherche de la maladie de Huntington, et espérons que, dans l'avenir, la recherche du gène impliqué dans la neuroacanthocytose permettra de porter plus aisément le diagnostic de celle-ci, et d'envisager alors des mesures thérapeutiques adéquates.



## *Résumé*



## **RESUME**

**Titre** : Trouble de la conscience révélant une neuroacanthocytose à propos d'un cas avec revue de la littérature

**Auteur** : EL AMRAOUI Fadoua

**Mots clés** : neuroacanthocytose, Syndrome de Levine-Critchley, acanthocyte, chorée-acanthocytose, syndrome choréique.

La neuroacanthocytose ou « syndrome de Levine-Critchley » forme un groupe hétérogène de plusieurs maladies héréditaires, défini par l'association de symptômes neurologiques tels qu'un syndrome choréique et dystonique, des dyskinésies bucco-faciales, des crises épileptiques, des mouvements choréiques involontaires, une aréflexie, une atrophie musculaire neurogène, et de symptômes hématologiques tel que l'acanthocytose avec des lipoprotéines sériques normaux et des taux élevés de créatinine phosphokinase sérique (CPK)

Cette pathologie regroupe des maladies avec présentation ataxique comme l'abêtalipoprotéïnémie, autres avec mouvements anormaux comme la chorée-acanthocytose, le syndrome de McLeod, également la neurodégénérescence associée au déficit en pantothénate-kinase et la maladie de huntington's like 2.

Le syndrome apparaît à l'âge adulte le plus souvent entre 30 et 40 ans

Le profil génétique de la neuroacathocytose n'est pas encore clair, il peut être sporadique, ou familial à transmission autosomique dominante, récessive ou liée au sexe.

La physiopathologie de la neuroacanthocytose non encore bien précisée, est actuellement expliquée par des hypothèses établies en ce qui concerne les différentes anomalies neurologiques et hématologiques impliquées dans cette pathologie.

## **SUMMARY**

**Title:** Disorder of consciousness revealing neuroacanthocytosis about one case with review of the literature.

**Author:** EL AMRAOUI Fadoua

**Keywords:** neuroacanthocytosis, Syndrome of Levine-Critchley, acanthocyte, Chorea-acanthocytosis, choreic syndrome.

The neuroacanthocytosis or « syndrome of Levine-Critchley » form a heterogenous group of several hereditary diseases, defined by the association of neurological symptoms such as a choreic syndrome and dystonia, orofaciolingual dyskinesias, seizure, areflexia, neurogenic muscular atrophy, and hematological symptoms which is acanthocytosis with normal serum lipoproteins and high levels of serum creatinine phosphokinase (CPK).

This pathology includes diseases with ataxia as abetalipoproteinemia, others with abnormal movements as chorea-acanthocytosis, the MacLeod syndrome, also the Pantothenate kinase-associated neurodegeneration and huntington like disease 2.

The syndrome appears in adulthood often between 30 and 40 years old.

The genetics of neuroacanthocytosis still unclear, it can be sporadic, or familial as autosomal dominant, recessive or x-linked inheritance.

The physiopathology of neuroacanthocytosis not well specified yet, is actually explained by hypotheses established for various neurological and hematologic demonstrations involved in this pathology.

## ملخص

**العنوان :** اضطراب في الوعي كاشف عن داء الكريات الشائكة العصبي : بصدد حالة مع مراجعة الأدبيات الطبية.

**الكاتب :** العمر اوي فدوى.

**الكلمات الأساسية:** داء الكريات الشائكة العصبي, متلازمة «ليفين-كريتشلي», كرية شائكة,

الرقاص الشوكي, متلازمة الحركات الراقصة.

يشكل داء الكريات الشائكة العصبي, أو متلازمة «ليفين-كريتشلي», مجموعة من الأمراض الوراثية غير المتجانسة, التي تتميز باجتماع أعراض عصبية, مثل متلازمة الحركات الراقصة و خلل التوتر, اختلالات حركة الوجه و الفم, نوبات الصرع, الرخاوة, ضمور العضلات العصبي, هذا فضلا عن أعراض دموية مثل الكريات الشائكة مع نسب دموية عادية من البروتينات الدهنية و مرتفعة من الكرياتينين فسفوكيناز.

إن هذا المرض هو في الأساس عبارة عن مجموعة من الأمراض, تشمل انعدام البيتا بروتينات الدهنية الذي يتمثل في الترنح, و الرقاص الشوكي المسبب للحركات الغير طبيعية, بالإضافة إلى متلازمة مكليود و كذا التنكس العصبي المرتبط بنقص البنتوطينات كيناز و مرض مثل هنتغتون-2.

تبدأ هذه المتلازمة في الظهور في سن البلوغ, و ذلك خاصة ما بين الثلاثين والأربعين سنة.

لم يتضح بعد المظهر الجيني لداء الكريات الشائكة العصبي, فهذا الأخير يمكن أن يظهر بشكل متقطع أو أن يكون وراثيا فيتم بانتقال المورثات المحمولة على الصبغيات الجسمية بمظهر سائد أو متنح, أو على الصبغيات الجنسية.

في غياب شرح واضح للفيزيولوجية المرضية لداء الكريات الشائكة العصبي, يبقى تفسيرها مبنيا على فرضيات تخص مختلف الاختلالات العصبية و المشاكل المتعلقة بالدم التي تدخل في إطار هذا المرض.



## *Bibliographie*



- [1] **ALONSO ME, TEIXEIRA F, JIMENEZ G, ESCOBAR A.:** Chorea-acanthocytosis: report of a family and neuropathological study of two cases. *Can J Neurol Sci.* 1989 Nov; 16(4): 426-31.
- [2] **AMINOFF, M. J.:** Acanthocytosis and neurological disease. *Brain* 95: 749-760, 1972.
- [3] **ASANO K, OSHIMA M.:** Protein extractabilities from the erythrocyte membranes in patients with chorea-acanthocytosis. *Jpn J Exp Med.* 1990 Dec; 60(6):355-8.
- [4] **BIEMER J.J.:** acanthocytosis, biochemical and physiological considerations. *Ann. Clin. Lab. Sei.* 1980; 10:238-249.
- [5] **BIRD, T. D.; CEDERBAUM, S. D.; VALPEY, R. W.; STAHL, W. L.:** Familial degeneration of the basal ganglia with acanthocytosis: a clinical neuropathological and neurochemical study. *Ann. Neurol.* 3: 253-258, 1978.
- [6] **BOSMAN GJ, BARTHOLOMEUS IG, DE GRIP WJ, HORSTINK MW.:** Erythrocyte anion transporter and antibrain immunoreactivity in chorea-acanthocytosis. A contribution to etiology, genetics, and diagnosis. *Brain Res Bull.* 1994;33 (5):523-8.
- [7] **BRENES L.G., SANCHEZ M.L, ANTILLON A. :** *Clin. Res.*, 1990, 38, 93A

- [8] **BRIN M.F., BRESSMAN S.B., FAHN S., RESOR S.R., WEITZ J., SAGMAN D.L.**: Choreo-acanthocytosis: clinical and laboratory features in five cases. *Neurology*, 1985; 35 (suppl 1):110.
- [9] **BRISARD L.** : Association d'une chorée et d'une acanthocytose. A propos d'une observation, revue de la littérature et discussion. 56 pages. Th : Médecine Générale: Bordeaux: 2009, 210 pages.
- [10] **BROOKS D.J., IBANEZ V., PLAYFORD E.D., et al.** : Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in neuroacanthocytosis: a positron emission tomographie study. *Ann. Neurol.* 1991; 30:166-171.
- [11] **BUNN H.F.** : Physiopathologies des anémies. Harrison 13è édition, éditeurs Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 302 :1717-1721.
- [12] **BURBAUD P., ROUGIER A., FERRER X., GUEHL D., CUNY E., ARNE P., GROSS CH., BIOULAC B.**: Improvement of severe trunk spasms by bilateral high-frequency stimulation of the motor thalamus in a patient with chorea-acanthocytosis. *Movements Disorders* 17, issue 1: 204-207, 2002.
- [13] **CAVALLI G., DE GREGORIO C., NICOSIA S., MELLUSO C., SERRAS.** : Cardiac involvement in familial amyotrophic chorea with acanthocytosis: description of two new clinical cases. *Ann. Ital. Med. Int.* 1995 Oct-Dec; 10(4):249-52.

- [14] **CLARK MR, AMINOFF MJ, CHIU DT, KUYPERS FA. FRIEND DS.:** Red cell deformability and lipid composition in two forms of acanthocytosis:enrichment of acanthocytic populations by density gradient centrifugation, JLab Clin Med. 1989 Apr;113(4):469-81.
- [15] **COPELAND, B. R.; TODD, S. A.; FURLONG, C. E.:** High resolution two-dimensional gel electrophoresis of human erythrocyte membrane proteins. Am. J. Hum. Genet. 34: 15-31, 1982.
- [16] **CRITCHLEY E.MIR., CLARK D.B., WIKLER A.:** Acanthocytosis and neurological disorder without abêtalipoproteinemia, Arch.Neurol, 18: 134-140, 1968.
- [17] **CRITCHLEY, E. M. R; B En S, J. J.;** NICHOLSON, J. T.; WEATHERALL, D. J. : Acanthocytosis, normolipoproteinaemia and multiplerics. Postgrad. Med. J. 46: 698-701, 1970.
- [18] **CRITCHLEY, E. M. R; CLARK, D. B.; WIKLER, A.:** An adult form ofacanthocytosis. Trans. Am. Neurol. Assoc. 92: 132-137, 1967.
- [19] **Danek A. et al.:** Mac-Leod neuroacanthocytosis genotype and phenotype. Ann. Neurol. 50: 755-764, 2001.
- [20] **DE YEBENES J.G., BRIN M.F., MENA M.A.:** neurochemical findings in neuro-acanthocytosis. Movements disorders, 1988, 3: 300-312.

- [21] **DE YEENES J.G., PERNAUTE RS., TABERNEO C.:** Symptomatic dystonias, chap. 33, dans *Movements disorders: neurologic principles and practice*, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 2010, 779 p, 455-475.
- [22] **DELWAIDE P.J., GONCE M.:** Chorée et ballisme.-éditions techniques Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Paris France), Neurologie, 17-010-B-10, 1995, 12p.
- [23] **DIXIT S.N., SHARMA M., BEHARI M., AHUJA G.K.:** Neuroacanthocytosis with pure chorea, *J. Assoc Physicians India*, 1993, 41(9), 613.
- [24] **DUBINSKY RM., HALLET M., LEVEY R' DI CHORO G.:** Regional brain glucose metabolism in neuro-acanthocytosis. *Neurology*, 1989; 39:1253-1255.
- [25] **DUBOWITZ:** Muscle disorders in childhood. Saunders édition, 1995:347.
- [26] **DYCK P.J., KARNES J., LAIS A., LOFGREN E.P., STEVENS J.C. :** Pathologie alterations of peripheral nervous system of humans, dans *Peripheral neuropathy volume 1* , éditeurs Dyck P.J., Thomas P.K., Lambert E.H., Bunge R., W.B. Saunders company, Philadelphia, 1984, 760-870.
- [27] **ELTERMAN D, WARBY S, COBURN B.:** Pulling roots of the thorny chorea-acanthocytosis. *Clin Genet*. 2001 Oct; 60(4):266-7.

- [28] **ESTES, J. W.; MORLEY, T J.; LEVINE, I. M.; EMERSON, C. P.:** A new hereditary acanthocytosis syndrome. *Am. J. Med.* 42: 868-881, 1967.
- [29] **FEINBERG TE., CIANCI C.D., MORROW J.S., PEHTA J.C., REDANC.M., HUIMA T, KOROSHETZ W.J.:** Diagnostic tests for chorea-acanthocytosis, *Neurology*; 41:1000-1006, 1991.
- [30] **FERRER X., JULIEN J.I VITAL C., LAGUENY A., TISON F. :** La chorée-acanthocytose. *Rev. Neurol. (Paris)* 1990;146 :12,739-745.
- [31] **FUJIMOTO Y, ISOZAKI E, YOCOCHI F, YAMAKAWA K, TAKAHASHIH, HIRAIN S:** A case of chorea-acanthocytosis successfully treated with posteroventral pallidotomy. *Rinsho Shinkeigaku* 2007; 37:891-894.
- [32] **GONCE M.:** Tics et syndrome de Gilles de La Tourette. *Encycl MédChir (Elevier, Paris), Neurologie*, 17-059-C-10, 1999, 6p.
- [33] **GUSELLA J.F., MACDONALD M.E.:** Genetics and molecular biology of Huntington's disease, Chap. 34, dans *Movements disorders: neurologic principles and practice*, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997, 779p, 477-490.
- [34] **HARDIE R.:** Cerebral hypoperfusion and hypometabolism in chorea-acanthocytosis. *Mov Disord.* 1998 Sep; 13 (5):853-4.

- [35] **HARDIE R.J., PULLON H.W.H., HARDING A.E., OWEN J.S., PIRESM., DANIELS G.L., IMAI Y., MISRA V.P., KING R.H.M., JACOBS J.M., TIPPETT P., DUCHEN L.W THOMAS P.K., MARSDEN:** Neuroacanthocytosis : a clinical , haematological and pathological study of 19cases, 1991 , Brain 114:13-49.
- [36] **HARDIE RJ:** Acanthocytosis and neurological impairment - A review. Q.J. Med, 1989, 71:291-306.
- [37] **HIGGINS J.J., PATIERSON M.D., PAPADOPOULOS N.M., BRADYRO., PENTCHEV P.G., BARTON N.W.:** Hypobetalipoproteinemia, acanthocytosis, retinis pigmentosa, and pallidal degeneration (HARP syndrom), Neurology; 42:194-198,1992.
- [38] **HIRAYAMA M, HAMANO T. SHIRATORI M, MUTOH T, KUMANO T, AITA T, KURIYAMA M. :** Chorea-acanthocytosis with polyclonal antibodies to ganglioside GM1. J Neurol Sei. 1997 Oct 3; 151 (1):23-4.
- [39] **HO M.F., CHALMERS RM., DAVIS M.B., HARDING A.E., MONACO.A.P. :** A novel point mutation in the McLeod syndrome Gene in neuroacanthocytosis. Ann. Neurol. 1996; 39: 672-675.

- [40] **HOSOKAWA T. OMOTO K.KANASEKI T, SUGI Y.WAKAMATSUH., HAMAGUCHI K.:** Studies on the erythrocyte membrane skeleton in a patient with chorea-acanthocytosis, theoretical speculation on the mechanism of neurological involvement. No To Shinkei 1992 Aug; 44(8): 739-44.
- [41] **ITOGA E., KITO S., FUJITA H.KISHIDA T, YAMAMURA Y., KAMIYAK., MIWA S. MATSUMOTO N..HIROSHIGE Y.:** A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis, Saishin Igaku , 1979,34:308-313.
- [42] **IWATA M, FUSE S, SAKUTA M, TOYOKURA Y.:** Neuropathological study of chorea-acanthocytosis. Jpn J Med. 1984 May; 23(2):118-22.
- [43] **KAGEYAMA Y., KODAMA Y., TADANO M., YAMAMOTO S., ICHIKAWA K:** A case of chorea-acanthocytosis with dilated cardiomyopathy and myopathy. Rinsho Shinkeigaku 2000 Aug; 40(8): 816-20.
- [44] **KARTSOUNIS L.D., HARDIE R.J.:** The pattern of cognitive impairments in Neuroacanthocytosis, a fronto sub cortical dementia, Arch. Neurol., 1996, 53:77-80.

- [45] **KAY M.B., GOODMAN J., LAWRENCE C., BOSMAN G.J.C.G.M.:** Membrane channel protein abnormalities and autoantibodies in neurological disease. *Brain. Res. Bull.*, 1990, 24:105-111.
- [46] **Kay, M. M. B.:** Band 3 in aging and neurological disease. *Ann. N.Y.Acad. Sci.* 621: 179-204, 2008.
- [47] **KIHARA M., NAKASHIMA H., TAKI M., TAKAHASHI M., KAWAMURAY. :** A case of chorea-acanthocytosis with dysautonomia; quantitative autonomic deficits using CAS So *Autonomie Neuroscience: Basic and Clinical* 97: 42-44, 2002.
- [48] **KITO, S.; ITOGA, E.; KIROSIGE, Y.; MATSAMOTO, N.; MIWA, S.:** A pedigree of amyotrophic chorea with acanthocytosis. *Arch. Neurol.* 37: 514-517, 1980.
- [49] **KORNHUBER H.H., DEECKE L.:** Hirnpotentialänderungen bei Willkürbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen: Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Arch Ges Physiol*, 1965, 284:1-17.
- [50] **KUROIWA Y, OHNISHI A, SATO Y, KANAZAWA I:** Chorea-acanthocytosis: clinical pathological and biochemical aspects. *Int J Neurol.* 1984; 18:64-74.

- [51] **LEVINE LM. , ESTES J.W.; LOONEY J.M.:** Hereditary neurological disease with acanthocytosis, a new syndrom. Arch. Neurol. 19: 403-409, October 1968.
- [52] **LEVINE LM., YETTRA M., STEFANINI M.:** A hereditary neurological disorder with acanthocytosis, 1960, Neurology 10: 425.
- [53] **LIMOS LC, OHNISHI A, SAKAI T, FUJIN, GOTO 1, KUROIWA y.:** "Myopathie" changes in chorea-acanthocytosis. Clinical and histopathological studies.J Neurol Sei. 1982 Jul; 55(1):49-58.
- [54] **LIU SC, DERICK LH, DUQUETIE MA, PALEK J.:** Separation of the lipid bilayer from the membran skeleton during discocyte – echinocyte transformation of human erythrocytes ghosts. Eur. J. Cell. Biol. 1989; 49: 358365.
- [55] **MALANDRINI A, FABRIZI GM, PALMERI S, CIACCIG, SALVADORI C, BERTI G, BUCALOSSI A, FEDERICO A, GUAZZI GC:** Chorea-acanthocytosis-like phenotype without acanthocytes: clinicopathological case report. A contribution to the knowledge of the functional pathology of the caudate nucleus. Acta Neuropathol (Berl). 1993; 86(6):651-8.
- [56] **MARK M.H.:** Other choreatic disorders, Chap. 38, dans Movements disorders: neurologic principles and practice, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997,779p, 527-539.

- [57] **MARSHALL F.J., SHOULSON 1.:** Clinical features and treatment of Huntington's disease, Chap. 35, dans *Movements disorders: neurologic principles and practice*, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997, 779p, 491-502.
- [58] **Martin J.B. :** Impact de la neurobiologie et de la génétique moléculaire sur la neurologie. Harrison 13<sup>e</sup> édition, éditeurs Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.O., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 364: 2206-2211.
- [59] **MASSEY J.M., WAYNE-MASSEY E., BOWMAN M.H.:** Electromyographic characterization of neuropathy in chorea-acanthocytosis, 1986, *Neurology*, 36 (suppl 1): 116.
- [60] **OERTEL W.H., MOLLER J.C.:** Other degenerative syndrome that cause Parkinsonism chap. 24, dans *Movements disorders: neurologic principles and practice*, éditeurs Watts LR, Koller WC , McGraw Hill éditions, 1997, 779p, 331-344.
- [61] **OGAWA T., SEKI H., OKITA N., NOMURA H., TAKASE S.:** A case of chorea-acanthocytosis associated with low glycohemoglobin A1c, *Rinsho Shinkeigaku*, Mar 2003, 33(3):344-346.
- [62] **OHNISHI A, SATO y, NAGARA H, SAKAI T, IWASHITA H, KUROIWA Y, NAKAMURA T, SHIDA K.:** Neurogenic muscular atrophy and low density of large myelinated fibres of sural nerve in chorea-acanthocytosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Jul; 44(7):645-8.

- [63] **OLIVIERI O, DE FRANCESCHI L, BORDIN L, MANFREDI M, MIRAGLIA DEL GIUDICE E, PERROTIA S, DE VIVO M, GUARINI P, CORROCHER R.:** Increased membrane protein phosphorylation and anion transport activity in chorea-acanthocytosis. *Haematologica*. 1997 NovDec; 82(6):648-53.
- [64] **ORRELL, R. W.; AMROLIA, P. J.; HEALD, A; CLELAND, P. G.; OWEN, J. S.; MORGAN-HUGHES, J. A; HARDING, A E.; MARSDEN, C. D.:** Acanthocytosis, retinitis pigmentosa, and pallidal degeneration: a report of three patients, including the second reported case with hypoprebetalipoproteinemia (HARP syndrome). *Neurology* 45: 487-492, 1995.
- [65] **OSHIMA M, OSAWA y, ASANO K. SAITO T.:** Erythrocyte membrane abnormalities in patients with amyotrophie chorea with acanthocytosis. Part 1. Spin labeling studies and lipid analyses. *J Neurol Sei*. 1985 May 68(2-3):14760.
- [66] **PENNISSON-BESNIER 1, LE GALL D. DUBAS F.:** Comportement compulsif d'allure obsessionnelle (arithmomanie). Atrophie des noyaux caudés. *Rev. Neurol. (Paris)*, 1995; 148 :262-267.

- [67] **RAMPOLDI L, DOBSON-STONE C, RUBIO JP, DANEK A, CHALMERS RM, WOOD NW, VERELLEN C, FERRER X, MALANDRINI A, FABRIZI GM, BROWN R, VANCE J, PERICAK-VANCE M, RUDOLF G, CARRE S, ALONSO E, MANFREDI M, NEMETH AH, MONACO AP.:** A conserved sorting-associated protein is mutant in chorea-acanthocytosis. *Nat Genet.* 2001 Jun; 28(2): 119-20.
- [68] **REQUENA CABALLERO I, ARIAS GOMEZ M., LEMA DEVESA C., SANCHEZ HERRERO J., BARROS ANGUEIRA F., COTON VILAS JC. :** Autosomal recessive chorea-acanthocytosis linked to 9q21. *Neurologia* 2000Mar; 15(3): 132-5.
- [69] **Rinne J.O., DANIEL S.E., SCARAVILLI F., HARDING A.E., MARSDEN D. :** Nigral degeneration in neuroacanthocytosis. *Neurology* 2006; 44:1629-1632.
- [70] **ROSSE W., BUNN H.F. :** Anémies hémolytiques. *Harrison* 13<sup>e</sup> édition, éditeurs Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.O., Martin J.B., Fauci A., Kasper D.L., Arnette édition, 1995, 2636 pages, 307 : 1743-1754.
- [71] **RUBIO JP, DANEK A, STONE C, CHALMERS R, WOOD N, VERELLEN C, FERRER X, MALANDRINI A, FABRIZI GM, MANFREDI M, VANCE J, PERICAK-VANCE M, BROWN R, RUDOLF G, PICARD F, ALONSO E, BRIN M, NEMETH AH, FARRALL M, MONACO AP.:** Chorea-acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21. *Am J Hum Genet.* 1997Oct; 61(4):899-908.

- [72] **RUBIO JP, LEVY ER, DOBSON-STONE C, MONACO AP.:** Genomic organization of the human G alpha 14 and G alpha q genes and mutation analysis in chorea-acanthocytosis (CHAC). *Genomics*. 1999 Apr 1; 57(1):8493.
- [73] **SAKAI T., MAWATARI S., IWASHITA H., GOTO I., KUROIWA Y.:** Chorea-acanthocytosis, *Arch. Neurol.* , 1981; 38 : 335-338.
- [74] **SATO Y, ONISHI A., TATEIHI J., ONIZUKA Y., ISHIMOTO S., IWASHITA H., KUROIWA Y., KANAZAWA I.:** An autopsy case of chorea-acanthocytosis. Special reference to the histopathological and biochemical findings of basal ganglia. *No To Shinkei* 1984 Feb; 36(2):105-11.
- [75] **SERRA S, ARENA A, GUGLIOTTA AM., GALATIOTO S.:** Amyotrophie chorea-acanthocytosis: is it really a very rare disease? *Ital J Neurol Sci* 7, 1986: 521-524.
- [76] **SERRA S, XERRA A, ARENA A:** Amyotrophie chorea-acanthocytosis: a new observation in Southern Europe. *Acta Neurol Scand*, 1986, 73: 481-486.
- [77] **SHIBASAKI H, SAKAI T, NISHIMURA H, SATO Y, GOTO I, KUROIWA Y.:** Involuntary movements in chorea-acanthocytosis: a comparison with Huntington's chorea. *Ann Neurol*. 1982 Sep; 12(3):311-4.

- [78] **SOBUE G, MUKAI E, FUJII K, MITSUMA T, TAKAHASHI A:** Peripheral nerve involvement in familial Chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci.* 1986Dec; 76(2-3):347-56.
- [79] **SORRENTINO G, DE RENZO A, MINIELLO S, NORI O, BONAVIDA V.:** Late appearance of acanthocytes during the course of chorea-acanthocytosis. *J Neurol Sci.* 1999 Mar 1; 163(2):175-8.
- [80] **SOTANIEMI KA.:** Chorea-acanthocytosis. Neurological disease with acanthocytosis. *Acta Neurol Scand.* 2004 Jul; 68(1):53-6.
- [81] **SPENCER S.E., WALKER F.O., MOORE S.A.:** Chorea-amyotrophy with chronic hemolytic anemia: A variant of chorea-amyotrophy with acanthocytosis. *Neurology* 1987; 37:645-649.
- [82] **SPITZ, M. C.; JANKOVIC, J.; KILLIAN, J. M.:** Familial tic disorder, parkinsonism, motor neuron disease, and acanthocytosis: a new syndrome. *Neurology* 35: 366-370, 1985.
- [83] **SUNOHARA N., TAKAGI A., NONAKA I., SUGITA H., SATAYOSHI E.:** Idiopathic hyperckemia. *Neurology* 1984; 34, 544-547.
- [84] **STORSH MJ, KONIG D, BULTERMANN D, BLUM A, VOGT S, BAUMSTARK M, BERG A, SCHMIDA:** Lipid profile in spinal cord-injured women with different injury levels. *Prev Med.* 2005; 40(3):321-325.

- [85] **TCHERNIA G.:** Les acanthocytoses constitutionnelles et acquises. 1967 In: Bernard J.; Levy JP; Varet B. (eds). Hématologie, pp 751-767. Flammarion. Paris.
- [86] **TERAO S., SOBUE G., TAKAHASHI M., MIURA N., MITSUMA T, TAKEDA A, SAKAKIBARA T:** Disturbance of hypothalamic-pituitary hormone secretion in familial chorea-acanthocytosis, No To Shinkei, janvier 1995, 47(1):57-61.
- [87] **UENO E., OGUCHI K., KANGUISAWA N.:** Morphological abnormalities of erythrocyte membrane in the hereditary neurological disease with chorea, areflexia and acanthocytosis. A study with freeze fracture electron microscopy. J. Neurol. Se L, 1982; 56:89-97.
- [88] **UENO S, MARUKI Y, NAKAMURA M, TOMEMORI y, KAMAE K. TANABE H, YAMASHITA y, MATSUDA S, KANEKO S, SANO A:** The gene coding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. Nat Genet. 2001 Jun; 28(2):121-2.
- [89] **VANCE J.M., PERICAK-VANCE M.A., BOWMAN M.H., PAYNE C.S., FREDANE L., SIDDIQUE T, ROSES AD., WAYNE-MASSEY E.:** Chorea-acanthocytosis: A report of three new families and implications for genetic counselling, American Journal of Medical Genetics, 1987; 28: 403-410.

- [90] **VAUGHAN H.G. JR, COSTA L.D., GILDEN L., et al:** Identification of sensory and motor component of cerebral activity in simple reaction-time tasks. In Proceedings of the 73rd Convention of the American Psychological Association. Washington OC, American Psychological association, 1965, 179180.
- [91] **VILLEGAS A; MOSCAT J.; VAZQUEZ A; CALERO F.; ALVAREZSALA J. L.; ARTOLA S.; ESPINOS D.:** A new family with hereditary chorea-acanthocytosis. *Acta Haemat.* 77: 215-219, 1987.
- [92] **VITA G., SERRA S, DATTOLA R., SANTORO M., TOSCANO A, VENUTO C., CARROZZA G., BARADELLO A:** Peripheral neuropathy in amyotrophic chorea-acanthocytosis. *Ann Neurol.* 2007 Oct; 26(4):583-7.
- [93] **VITAL A, BOUILLOT S, BURBAUD P, FERRER X.I VITAL C.:** Chorea-acanthocytosis: neuropathology of brain and peripheral nerve. *Clinical Neuropathology* 21 N°2: 77-81, 2002.
- [94] **WALKER R.H., MORGELLO S., DAVIDOFF-FELDMAN B., MELNICKA, WALSH M.J., SHASHIDHARAN P, BRIN M.F.:** Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine containing neuronal inclusions. *Neurology* 58: 1031-1037, 2002.

- [95] **WIHL G, VOLKMANN J, ALLERT N, LEHRKE R, STURM V, FREUNDHJ:** Deep brain stimulation of the internai pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord.* 2001 May; 16(3):572-5.
- [96] **WITT TN., DANEK A., REITER M., HEIM M.U., DIRSCHINGER J., OLSEN E.J.G.:** MacLEOD syndrom: a distinct form of neuroacanthocytosis, *J.Neurol.* ; 239:302-306, 1992.
- [97] **YAMAMOTO, T.; HIROSE, G.; SHIMAZAKI, K.; TAKADO, S.; KOSOEGAWA, H.; SACKI, M.:** Movement disorder of familial neuroacanthocytosis syndrome. *Arch. Neurol.* 39: 298-301, 1982.
- [98] **YOSHIDA M. NIHASHI H:** Cognitive function in patients with parkinsonismin relationship with frontal lobe symptoms. *No to Shinkei.* Mar 1988; 40(3):261-6. [Medline].
- [99] **ZYSKOWSKI LP, BUNCH TW, HOAGLAND HC, et al.:** Mcleod syndrome (hemolysis, acanthocytosis, and increased serum creatine kinase): potential confusion with polymyositis. *Arthritis Rheum.* Jun 1983;26(6):806-8.
- [100] **Z. WAYNE-MASSEY E., PERICAK-VANCE M. A, PAYNE C.S., VANCE J.M., HONEYCUTT P.J., BOWMAN M.:** Choreo-acanthocytosis, *Neurology*, 1985, 35 (suppl. 1): 175.

## *Serment d'Hippocrate*

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بألجميل الذي يستحقونه .
  - وأبأن أأمارس مهنتي بأوانزع من ضميري وشر في أأعالصحة مررضي هدي في الأول .
  - وأبأن لأأفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - وأبأن أأحافظ بأكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - وأبأن أأقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - وأبأن أأحافظ بأكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - وأبأن لأأستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بأحقوق الإنسان مهما لأقيت من تهديد .
  - بأكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بأشرفي .
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 275

سنة : 2012

**اضطراب في الوعي كاشف  
عن داء الكريات الشائكة العصبي:  
(بصدد حالة مع مراجعة الأدبيات الطبية)**

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : 28 دجنبر 2012

**من طرف**

**الآنسة : فدوى العمراوي**

المزودة في : 19 شتبر 1986 بتازة

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:** داء الكريات الشائكة العصبي - متلازمة ليفين كرينشلي - كرية شائكة -  
الرقاص الشوكي - متلازمة الحركات الراقصة.

**تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة**

رئيس

السيد: أحمد بورزة

مشرف

أستاذ في أمراض الجهاز العصبي

السيد: عبد الواحد بايت

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: عبد القادر بلمكي

أعضاء

أستاذ في علم الدم

السيد: خليل أبو العلاء

أستاذ في الإنعاش الجراحي