

DE LA COMPOSITION ET DES PROPRIÉTÉS
DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN
DANS L'ENCÉPHALITE LÉTHARGIQUE

par

W. MESTREZAT
(de Paris)

BELARMINO RODRÍGUEZ
(de Barcelona)

Le Professeur Pierre Marie a le premier, en collaboration avec l'un de nous, cherché à éclairer le diagnostic, parfois difficile, de l'encéphalite léthargique par un examen complet du liquide céphalo-rachidien dans cette affection.

Il nous a paru intéressant, au sujet de trois observations typiques d'encéphalite léthargique, recueillies à l'hôpital de la Salpêtrière, dans le service de M. P. Marie, par les soins de MM. Bouttier, Mathieu (1) et de l'un de nous durant son séjour à Paris, de reprendre cette étude et d'homologuer nos résultats avec les diverses publications faites tant à la Société médicale des Hôpitaux qu'à l'Académie de Médecine.

Nous joindrons à ce travail une quatrième observation, d'une interprétation plus difficile, qu'on doit prendre clini-

(1) Nous remercions tout particulièrement MM. BOUTTIER, MATHIEU et TRETIAKOFF de la très grande amabilité avec laquelle ils nous ont communiqué une partie des données utilisées dans ce travail.

quement pour une encéphalite léthargique, mais que l'étude anatomo-pathologique faite par M. Trétiakoff révèle être un cas complexe. A côté des lésions classiques d'encéphalite léthargique existent, en effet, des lésions méningées plus anciennes, ce qui peut faire penser à la superposition de deux processus pathologiques, les faits éclairant peut-être quelques opinions contradictoires émises au sujet de l'encéphalite léthargique.

L'examen chimique du liquide céphalo-rachidien a été fait suivant les techniques préconisées par l'un de nous. Pour la numération des éléments cellulaires, nous avons utilisée la cellule de Nageotte. Les recherches cytologiques et sérologiques ont été exécutées, soit en usant du procédé français (Widal), soit en nous conformant aux indications de Plaut.

Voici résumées nos observations:

OBSERVATION I (RÉSUMÉE). — Marie Joi, âgée de 17 ans, perd brusquement connaissance le 5 janvier 1920. La malade présente de la céphalée et de la fièvre. Bientôt s'installe une somnolence tenace avec cauchemars, puis apparaissent des troubles de la vision, de la diplopie et de la blépharoptose. Le 18 janvier, la léthargie est profonde, la ptose des paupières accentuée, le facies vultueux; le réflexe oculo-cardiaque est positif; le pouls fréquent. On pratique une ponction lombaire, qui montre une lymphocytose discrète (Rodríguez); le Wassermann est négatif. Le 23 janvier, l'état général s'aggrave progressivement. Pas de signes méningés. La malade entre dans le coma le 28; on fait une seconde ponction ce même jour à 12 heures; la malade meurt le lendemain à 1 heure.

L'examen histologique des coupes, pratiqué par monsieur Trétiakoff, montre les lésions classiques de l'encéphalite léthargique: infiltration leucocytaire et dégéné-

rescences cellulaires profondes au niveau des pédoncules cérébraux. *Absence complète de réaction du côté des méninges.* Le diagnostic clinique et anatomo-pathologique est d'*encéphalite léthargique.*

Les résultats analytiques de la ponction du 28 ont été les suivants:

Tension	gouttes rapides.
Aspect	limpide.
Couleur	incolore.
Albumine	0,14 gr. par litre.
Fibrine	néant.
Chlorures.....	7,25 gr. par litre.
Sucre	0,94 gr. par litre.
Extrait sec 100° ..	10,45 gr. par litre.
Cendres	8,75 gr. par litre.
Urée.	0,32 gr. par litre.
Acétone.	petite quantité.
Cytologie.	24 éléments cellulaires par mmc. ³ ; formule constituée par des lymphocytes et des mononucléaires moyens.
Wassermann.	négatif (concentrations de 0,2- 0,4-0,6-0,8-1 centimètre cube).

OBSERVATION II (RÉSUMÉE). — Mor., âgé de 27 ans. Début de l'affection le 17 janvier 1920 par un malaise général et de la fièvre. Les jours suivants, somnolence et diplopie. Le malade, examiné le 24 janvier à l'hôpital de la Pitié, est somnolent, subdélirant; il a de la fièvre et des *symptômes légers de méningisme*: rigidité de la nuque, Kernig. La ponction lombaire pratiquée montre: 0,40 gr. d'albumine; 4,5 éléments cellulaires par mm. cube. La

réaction de Wassermann est négative. Le malade est amené à la Salpêtrière, dans le service du Prof. P. Marie. Les symptômes présentés s'amendent progressivement. La guérison semblait proche quand apparaît, le 20 février, une céphalée occipitale avec de la faiblesse dans les membres du côté droit, puis exagération des reflexes du même côté, sans Babinski. Le diagnostic clinique est celui d'*encéphalite léthargique avec phénomènes méningés légers*. Les phénomènes pathologiques constatés n'ont pas eu d'évolution progressive et le malade quitte l'hôpital avec quelques réliquats moteurs à droite, qui ne tardent eux-mêmes pas à s'amender et à disparaître. Guérison.

Analyse du liquide de ponction lombaire du 4 février à 15 heures:

Tension	normale.
Aspect	limpide.
Couleur	incolore.
Albumine	0,35 gr.
Chlorures.....	7,00 gr.
Sucre	hyperglycosie
Extrait sec.	12,37 gr.
Cytologie.....	10 éléments cellulaires par mmc. ³ Lymphocytes et mononucléaires moyens.
Wassermann.	négatif.

Ces résultats analytiques s'opposent dans une certaine mesure aux précédents par une tendance à l'hyperalbuminose et un léger abaissement des chlorures (réaction méningée légère).

OBSERVATION III (RÉSUMÉE). — Braj., 16 ans.

Souffre de la tête en janvier; puis présente des fris-

sons, quelques vomissements et se plaint de somnolence et de vision trouble. Le 12 février, diplopie légère croisée, somnolence. Le 13, ponction lombaire à 16 heures: pas de perméabilité au nitrate potassique. Guérison assez rapide. Diagnostic clinique: *encéphalite léthargique*. Guérison.

Analyse du 13 février:

Tension	gouttes rapides.
Aspect	limpide.
Couleur	incolore.
Albumine	0,35 gr.
Chlorures	7,25 gr.
Sucres	hyperglycosie nette.
Cytologie	2 cellules $\frac{1}{2}$ par mmc.
Wassermann	négatif.

Cette formule est normale quant à l'albumine et aux chlorures.

OBSERVATION IV (RÉSUMÉE). — Herv., âgé de 34 ans. Le 25 janvier 1920, ptosis des paupières et aspect de diplégie faciale, inégalité pupillaire, déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite avec paralysie très accentuée de l'oculo-moteur gauche. Le 8 février, hémi-parésie gauche, apparition de quelques signes d'ordre pyramidal (extension de l'orteil) à gauche puis à droite, contraction du masseter, état de subconscience et hyperthermie. Le 14 février, exitus à 20 heures.

Nécropsie. — Lésions d'encéphalite diapédique aiguë et *diffuse* dans la moelle cervicale, le bulbe, la protubérance, les pédoncules cérébraux, les corps opto-striés, et l'écorce de la région *fronto-pariétale*, soit une congestion vasculaire de ces territoires aux infiltrations leucocytaires

(mononucléaires, cellules endothéliales proliférées et plas mazellen). Lésions des cellules et des cylindres-axes. Existence de masses cristalloïdes basophiles très nombreuses dans la zone moléculaire de l'écorce cérébelleuse (Trétia-koff). Les méninges, au niveau de l'écorce, sont très épaisses et fortement infiltrées, ce qui atteste une lésion organisée sans rapport direct évident avec les manifestations encéphaliques récentes.

Ces constatations anatomiques ne permettent pas de considérer ce cas comme absolument «pur». L'organisation manifeste des lésions méningées est vraisemblablement à mettre sur le compte d'une syphilis ancienne, le malade ayant été soigné à l'hôpital St-Louis il y a un an par des injections de salvarsan. Les deux états morbides se sont, selon toute apparence, réciproquement influencés, bien que le processus syphilitique, de par le caractère négatif du Wassermann et l'inefficacité du traitement au néosalvarsan pratiqué à tout hasard, ne semble pas directement en cause dans les manifestations cliniques relevées en dernier. Les constatations nécropsiques, qui nous ont fortuitement permis de suspecter la *pureté* de ce cas, ne sont certainement pas une exception et l'observation que nous apportons, où nous avons trouvé de l'hyperalbuminose et de l'hypercytose, pourrait expliquer certaines anomalies de formule ou d'évolution attribuées jusqu'ici trop exclusivement peut-être à la seule encéphalite léthargique, cette dernière n'étant pas seule en cause ou bien évoluant sur un terrain préparé.

LES CHIFFRES SUIVANTS RÉSUMENT LE RÉSULTAT
DE NOS DIVERSES PONCTIONS:

	29 janvier	7 février	12 février	14 février
Aspect	limpide	limpide	limpide	limpide
Couleur	incolore	incolore	incolore	lég. xanthochro.
Albumine	0,64 gr.	0,50 gr.	0,32 gr.	0,50 gr.
Fibrine	0,0	0,0	0,0	0,0
Chlorures	7,35	7,35	7,05	7,78
Sucre	0,71	hyper. forte	hyper. forte	hyper. très forte
Extrait sec	11,47	12,70	—	—
Cendres	8,80	—	—	—
Cytologie	18,5 p. m/m ³	22 p. m/m ³	—	232 p. m/m ³
Wassermann	négatif	—	—	—

L'examen de ces chiffres montre une hyperalbuminose nette (0,50) et, surtout dans la dernière ponction, une hypercytose importante.

*
* *

Nos trois premières observations se rapportent à des cas d'encéphalite léthargique typique et de gravité moyenne. Le premier s'est terminé par la mort, les deux autres ont guéri. Les chiffres obtenus, tant au point de vue chimique que cytologique, représentent la formule courante de cette affection et nous semblent, par là, mériter de fixer l'attention. Ils répondent à la notion essentielle que les recherches de laboratoire effectuées cet hiver, malgré les correctifs qu'elles ont pu lui apporter, laissent intacte, savoir: *le caractère normal ou sensiblement tel du liquide céphalo-rachidien dans l'encéphalite léthargique*, notion dont l'importance est d'autant plus grande que les symptômes cliniques dans les manifestations générales ou les phénomènes moteurs sont eux-mêmes plus prononcés.

Les caractères du liquide céphalo-rachidien dans l'encéphalite sont les suivants:

Aspect. — Le liquide céphalo-rachidien est toujours clair dans l'encéphalite léthargique, jamais trouble, jaune ou fibrineux comme on peut les rencontrer dans la méningite: Netter (1918 et 1920), Sicard (1920).

Albumine. — Le plus généralement, l'albuminose est normale, fait essentiel qui s'impose après la lecture détaillée des très nombreuses observations publiées et qui peut faire le diagnostic différentiel d'avec les méningites aiguës, tuberculeuses ou non, la syphilis nerveuse et d'autres états léthargiques. C'est le cas de nos observations I, II et III, bien que l'observation II soit limite, en raison même de la symptomatologie méningée légère que l'on a pu y relèver, ait présenté une hyperalbuminose de 0,40 grammes. Cette absence de réaction albumineuse tient, sans conteste, aux lésions mêmes de l'encéphalite léthargique, à leur siège profond (locus niger, noyaux du mésencéphale), qui ne leur permet pas de retentir sur la composition du liquide céphalo-rachidien. On conçoit toutefois qu'il puisse en être autrement: la diffusion du processus inflammatoire gagnant la région juxta-ventriculaire, l'existence, comme dans nos observations III et IV, d'un processus méningé, peut, dans des cas plutôt rares, faire apparaître une hyperalbuminose moyenne. Les indications cliniques ou anatomo-pathologiques publiées ne permettent pas de discuter les faits; nous ne pouvons, pour l'instant, que les enregistrer. Cette hyperalbuminose, quand elle existe, est voisine de 0,50 gr. et ne dépasse jamais 1 gramme. Notons à ce sujet les observations de Sainton (1918), Claude (1920, 2 cas), Bénard et Boissart (1920), de P. Marie (1920), de Hallé (1920) et celle de Laporte et Rouzaud (1920). Ces derniers auteurs, une fois sur treize, ont noté le chiffre de 0,80 gr. Si la règle implique donc

une albuminose normale ou à peine modifiée dans l'encéphalite léthargique, l'existence d'une hyperalbuminose moyenne (0,35 gr. à 1 gr.) ne doit pas écarter systématiquement un tel diagnostic, mais doit le faire discuter à la lumière des faits cliniques et des autres renseignements fournis par la ponction lombaire.

Chlorures. — Le chiffre des chlorures, dont l'abaissement est caractéristique d'une infiltration séreuse ou d'une inflammation des méninges (Mestrezat), est normal dans l'encéphalite léthargique: P. Marie et Mestrezat (1920), Laporte et Rouzaud (1920). Tout au plus notons nous un très léger abaissement dans notre observation II, chiffre en rapport, selon toute vraisemblance, avec la symptomatologie méningée légère notée dans ce cas. Roger (1920) trouve également un léger abaissement.

Sucre. — L'hyperglycorachie est très générale dans l'encéphalite léthargique. Signalée pour la première fois par M. le Pr. P. Marie et l'un de nous (1920), nous la retrouvons dans les trois observations ci-dessus (0,94 gr.). Froment et Gardon (1920) ne mentionnent qu'un chiffre «normal» de sucre. En réalité, tous les dosages faits dans le courant de l'hiver par MM. Netter, Dopter (1920), Dumollard et Aubry, Rimbaud (1920), H. Roger (1920), Laporte et Rouzaud, Combemale et Duhot (1920), Bénard (1920), ont noté de l'hyperglycorachie. Les chiffres de sucre donnés varient de 0,66 gr. à 1 gr. La constatation d'une quantité normale ou hyper de sucre est importante, en ce sens qu'elle oppose les liquides d'encéphalite léthargique à ceux des méningites, où, comme on le sait, le sucre diminue beaucoup ou disparaît complètement (épreuve de l'hypo et de l'hyperglycorachie de Mestrezat).

L'hyperglycorachie de l'encéphalite léthargique n'a rien de surprenant; elle est en rapport avec l'hyperglycémie que l'on retrouve dans toutes les affections fébriles.

Elle témoigne tout au plus de l'absence d'une leucocytose et d'une infection importante du liquide céphalo-rachidien (Mestrezat et Weissenbach, 1918).

Extrait. Cendres. — Valeurs normales ou peu modifiées (obs. I et II). Recherches confirmées par Laporte et Rouzaud (1920).

Urée. — L'urée a une valeur normale ou à peine supérieure à la normale. Nous avons trouvé 0,32 gr. dans l'obs. I. Ce sont des chiffres de même ordre que donnent les auteurs: 0,26 gr. (Combemale et Duhot, 1920); 0,37 grammes (David, 1920); 0,30 gr. (Crespin, 1920); 0,21 gr. et 0,28 gr. (R. Benard, 1920). Dans quatre observations, on a toute fois signalé une rétention uréique pouvant aller jusqu'à 0,98 (Combemale et Duhot, Bonnamour, Bénard).

Lymphocytose. — Comme pour l'albumine, le liquide céphalo-rachidien ne présente pas, dans l'encéphalite léthargique, de réaction cellulaire proprement dite; quand elle existe, elle est le plus souvent discrète. Nos observations nous ont montré des chiffres de 24-10-2 éléments par mmc³. Ce sont là les valeurs le plus habituellement rencontrées. La formule obtenue est une formule lymphocytaire: petits lymphocytes et mononucléaires moyens avec quelquefois des polynucléaires (Claude, Souques, Widal).

Les constatations sont d'accord avec celles faites par MM. Souques (1918), Sainton (1918), P. Marie (1920), Sicard et Kudelski (1920), Hallé (1920), Widal (1920), Bénard, 1 cas (1920). Dans de très nombreux cas, la formule obtenue est à peine appréciable: Netter (1918), Lereboullet (1918), Chauffard (1918), Lesné (1918), Claude (1918), Khoury (1918), Sainton (1918), Achard, 1 cas (1920), Sicard et Kudelski, 1 cas (1920), P. Courmont (1920), Froment et Gardère (1920), Dumollard et Aubry (1920), Comby (1920). On a signalé, par contre, des cas

où la leucocytose allait jusqu'à 130 éléments par mmc.: Economo, 1 cas (1917), Achard, 2 cas (1920), Ettinger (1920), R. Bénard (1920), Netter, 7 obs. (1920), Méry (1920), Mouriquand et Laubry (1920), Bénard (1920). Les constatations que nous avons faites lors de la nécropsie du malade de l'observation IV devraient peut-être faire discuter plusieurs de ces cas (P. Marie). L'impossibilité dans laquelle nous sommes de nous acquitter de cette tâche nous oblige à enregistrer purement et simplement ces faits et nous amène à nous ranger à l'opinion de Widal, que l'on ne doit pas rejeter d'emblée un diagnostic d'encéphalite léthargique par suite de l'existence d'une réaction cellulaire marquée. Cette lymphocytose n'atteint, d'ailleurs, jamais l'importance de celle que l'on relève dans les méningites ordinaires et elle offre la particularité signalée par Netter (1920) et retrouvée par Méry (1920), de décroître rapidement lors des ponctions successives (contrairement à ce qui a lieu dans la méningite tuberculeuse), tombant de 60 et 120 éléments à 10 et 15, que l'évolution du cas se fasse d'une façon favorable ou non.

Wassermann. — Tous les auteurs sont d'accord pour considérer comme absolument exceptionnels les cas où la réaction de Wassermann n'est pas négative. En dehors de nos observations, nous pouvons citer celles de Sainton (1918), Sicard et Kudelski (1920), Froment et Gardère (1920), Dumollard et Aubry (1920), pour n'en citer que quelques unes.

* *

Il résulte de cette étude du liquide céphalo-rachidien dans l'encéphalite léthargique que, malgré les quelques cas d'hyperalbuminose et d'hypercytose signalés, la composition de l'humeur rachidienne demeure, dans cette affection, *essentiellement et très généralement normale.*

L'absence d'une hyperalbuminose notable, la non-existence d'un abaissement des chlorures, la présence de sucre, le manque d'une réaction cellulaire importante différencient facilement l'encéphalite léthargique de la méningite tuberculeuse, avec laquelle le diagnostic différentiel est parfois à faire.

Le tableau suivant rend compte de ces faits et montre tout le parti que l'on peut tirer de l'analyse du liquide céphalo-rachidien dans les cas où l'examen clinique demeure hésitant.

	<i>Liquide C. R.</i> <i>normal</i>	<i>Syphilis nerveuse</i> (chiffres moyens)	<i>Méningite tuberculeuse</i> (chiffres moyens)	<i>Méningites aiguës</i> (chiffres moyens)
Tension	normale	normale	hyper.	hyper.
Aspect	limpide	limpide	souvent clair	louche
Couleur	incolore	incolore	incolore	plus ou moins xanthochromique
Albumine	0,15-0,30 gr.	0,60-3 gr.	1-3 gr.	3-7 gr.
Fibrine	0	0	+	+
Chlorures	7,32	7,30	5,5 6,20	6,5-6,8
Sucre	0,53	normal	traces	traces
Extrait	10,93	normal	normal	augmenté
Cendres	8,73	normal	7,50	8,80
Ex. cytologique...	2 à 3	variable	réaction importante	très forte réaction
Wassermann	—	+	—	—

Même lorsque l'hyperalbuminose existe, comme dans notre observation n° IV et dans un cas de Laporte et Rouzaud, le chiffre de chlorures et la leucocytose font le diagnostic et différencient l'encéphalite léthargique de la méningite tuberculeuse.

Plus difficile par la seule voie chimique est peut-être la différenciation de ces cas «anormaux» d'encéphalite

léthargique d'avec la syphilis nerveuse, mais alors, l'histoire clinique de la maladie, la réaction de Wassermann tranchent la question.

EN RÉSUMÉ: Les examens chimique, cytologique et sérologique pratiqués tant par nous mêmes que par divers auteurs permettent de fixer au liquide céphalo-rachidien, par la recherche de l'albumine, des chlorures, du sucre, de la formule cytologique, du Wassermann, des caractères suffisamment précis pour que l'examen de cette humeur doive être considéré comme un moyen de diagnostic important d'une affection si variable dans ses manifestations cliniques.

Laboratoires du prof. Pierre Marie et de Physiologie de l'Institut Pasteur. Paris.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD: *Comptes-rendus de l'Académie de Médecine*, 20 janvier 1920.
 ARDIN DELTEIL: Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 7 juin de 1920.
 BÉNARD: Soc. Méd. Hôp., 20 février 1920; *Paris Médical*, 5 juin de 1920, pag. 474.
 BÉNARD et BOISSART: *Ibid.*, 1920.
 BONNAMOUR: Soc. Méd. Hôp., 20 février 1920.
 CHAUFFARD et Mlle BÉRNARD: Soc. Méd. Hôp., 12 avril 1918.
 CLAUDE: Soc. Méd. Hôp., 19 avril 1918 et 23 janvier 1920.
 COMBEMALE et DUHOT: Ac. de Médecine, 13 février 1920.
 COMBY: Soc. Méd. Hôp., 12 mars 1920.
 COURMONT P.: Soc. Méd. Hôp., 3 février 1920.
 CRESPIN: Soc. Méd. Hôp., 13 février 1920.
 DAVID: Soc. Méd. Hôp., 23 janvier 1920.
 DOPTER: Ac. de Médecine, 24 février et 2 mars 1920.
 DUMOLLARD et AUBRY: Soc. Méd. Hôp., 5 mars 1920.
 ECONOMO: *Wiener klinisch. Wochenschr.*, 10 mai 1917, n.º 21.
 FROMENT et GARDÈRE, Soc. Méd. Hôp., 3 février 1920.
 HALLÉ: Soc. Méd. Hôp., 23 janvier 1920.
 KHOURY: Soc. Méd. Hôp., 17 mai 1918.
 LAPORTE et ROUZAUD: *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, t. 83, pag. 392.
 LEREBoullet, Soc. Méd. Hôp., 22 mars 1918.
 LESNÉ, Soc. Méd. Hôp., 12 avril 1918.
 P. MARIE: Ac. de Médecine, 20 janvier et 3 février 1920.
 P. MARIE et MESTREZAT: *Ibid.*, 3 février 1920.
 MERY: Soc. Méd. Hôp., 19 mars 1920.
 MESTREZAT: *Le liquide céphalo-rachidien normal et pathologique* (Paris, Maloine édit., 1912).
 MESTREZAT et WEISSENBACh: *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, t. 81, pag. 822, 12 octobre 1918.
 MOURIQUAND et LAMY: Soc. Méd. Hôp., 10 février 1920.
 NETTER: Soc. Méd. Hôp., 22 mars 1918 et 3-6-13 février 1920; *Paris Médical*, 3 août 1918, n.º 31; Ac. de Médecine, 20 janvier et 3 février 1920, et *Presse Médicale*, 7 avril 1920.
 OETTINGER: Soc. Méd. Hôp., 30 janvier 1920.
 PLAUT, O. REHM, H. SCHOTTMULLER: *Leitfaden zur Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit* (Jena, 1913).
 RIMBAUD: Société Médicale et Biologique de Montpellier, 20 février de 1920.
 ROGER, H.: Soc. Méd. Hôp., 10 février 1920, et Réunion biologique de Marseille, 17 février 1920.
 SAINTON, Soc. Méd. Hôp., 3 et 3 1 mai 1918, et *Presse Médicale*, 23 septembre 1918.
 SICARD et KUDELSKI, Soc. Méd. Hôp., 23 janvier 1920.
 SOUQUES, Soc. Méd. Hôp., 19 avril 1918.
 WIDAL, Ac. de Médecine, 27 janvier 1920.