

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2010

THESE N°...

**SYNDROME STUPEUX RECURRENT IDIOPATHIQUE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2010

PAR

Monsieur Vincent DOUZON

Né le 21 Janvier 1980 à Gien

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER	Président
Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT	Juge
Monsieur le Professeur Laurent MAGY	Juge
Madame le Docteur Christine VALLEJO	Juge
Madame le Docteur Florence GOURDEAU-NAUCHE	Membre invité
Monsieur le Docteur Mohamed KHALIL	Membre invité



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

ANNEE 2010

THESE N°...

**SYNDROME STUPEUX RECURRENT IDIOPATHIQUE**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 Octobre 2010

PAR

Monsieur Vincent DOUZON

Né le 21 Janvier 1980 à Gien

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER	Président
Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT	Juge
Monsieur le Professeur Laurent MAGY	Juge
Madame le Docteur Christine VALLEJO	Juge
Madame le Docteur Florence GOURDEAU-NAUCHE	Membre invité
Monsieur le Docteur Mohamed KHALIL	Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:** Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESEURS :** Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS :**

(C.S.= Chef de Service)

ACHARD Jean-Michel	Physiologie
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	Ophtalmologie
ALAIN Sophie	Bactériologie-Virologie
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	Néphrologie
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	Chirurgie orthopédique et Traumatologie
AUBARD Yves (C.S.)	Gynécologie-Obstétrique
BEAULIEU Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
BEDANE Christophe (C.S.)	Dermatologie-Vénérologie
BERTIN Philippe (C.S.)	Thérapeutique

BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S.)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie-Vénérologie
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	Hématologie ; Transfusion
CHARISSOUX Jean-Louis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
CLAVERE Pierre (C.S.)	Radiothérapie
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	Psychiatrie d'Adultes
COGNE Michel (C.S.)	Immunologie
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CORNU Elisabeth	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COURATIER Philippe	Neurologie
DANTOINE Thierry	Gériatrie et Biologie du vieillissement
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie et Mycologie
DAVIET Jean-Christophe	Médecine Physique et Réadaptation
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel <b>SUR 31.08.2011</b>	Pédiatrie
DENIS François <b>SUR 31.08.2011</b>	Bactériologie-Virologie
DESSPORT Jean-Claude	Nutrition
DRUET-CABAGNAC Michel (C.S.)	Medecine et Santé du travail
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	Urologie
DUMONT Daniel <b>SUR 31.08.2012</b>	Médecine et Santé du travail
ESSIG Marie	Néphrologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
FEUILLARD Jean (C.S.)	Hématologie

GAINANT Alain (C.S.)	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé (C.S.)	Réanimation Médicale
GUIGONIS Vincent	Pédiatrie
JACCARD Arnaud	Hématologie
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	Immunologie
LABROUSSE François (C.S.)	Anatomie et Cytologie Pathologiques
LACROIX Philippe	Médecine Vasculaire
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S.)	Pédiatrie
MABIT Christian	Anatomie
MAGY Laurent	Neurologie
MARQUET Pierre	Pharmacologie Fondamentale
MATHONNET Muriel	Chirurgie Digestive
MAUBON Alain	Radiologie et Imagerie Médicale
MELLONI Boris	Pneumologie
MERLE Louis (C.S.)	Pharmacologie Clinique
MONTEIL Jacques (C.S.)	Biophysique et Médecine Nucléaire
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique (C.S.)	Chirurgie Infantile
MOUNAYER Charbel	Radiologie et Imagerie Médicale
NATHAN-DENISOT Nathalie (C.S.)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
PARAF François	Anatomie et Cytologie Pathologiques

PLOY Marie-Cécile (C.S.)	Bactériologie-Virologie
PREUX Pierre-Marie (C.S.)	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
RIGAUD Michel <b>SUR 31.8.2010</b>	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROBERT Pierre-Yves	Ophtalmologie
SALLE Jean-Yves (C.S.)	Médecine Physique et Réadaptation
SAUTEREAU Denis (C.S.)	Gastro-entérologie, Hépatologie
SAUVAGE Jean-Pierre <b>SUR 31.08.2011</b>	Oto-rhino-laryngologie
STURTZ Franck (C.S.)	Biochimie et Biologie Moléculaire
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	Endocrinologie-Diabète-Maladies endocriniennes
TREVES Richard	Rhumatologie
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)	Cancérologie
VALLAT Jean-Michel (C.S.)	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie-Chirurgie générale
VANDROUX Jean-Claude <b>SUR 31.11.2011</b>	Biophysique et Médecine Nucléaire
VERGNENEGRE Alain (C.S.)	Epidémiologie-Economie de la Santé-Prévention
VIDAL Elisabeth (C.S.)	Médecine Interne
VIGNON Philippe	Réanimation Médicale
VIROT Patrice (C.S.)	Cardiologie
WEINBRECK Pierre (C.S.)	Maladies Infectieuses
YARDIN Catherine (C.S.)	Cytologie et Histologie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AJZENBERG Daniel	Parasitologie-Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	Physiologie
BOURTHOUMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie-Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Cellulaire
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie-Chirurgie digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoit	Biochimie et Biologie Moléculaire
HANTZ Sébastien	Bactériologie-Virologie
LAROCHE Marie-Laure	Pharmacologie Clinique
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie-Virologie-Hygiène hospitalière
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Pneumologie

## **PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

CAIRE François	Neurochirurgie
----------------	----------------

## **P.R.A.G**

GAUTIER Sylvie	Anglais
----------------	---------

## **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel Médecine générale

BUISSON Jean-Gabriel Médecine générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS**

DUMOITIER Nathalie Médecine générale

PREVOST Martine Médecine générale

## REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Philippe COURATIER*

*Professeur des Universités de Neurologie*

*Praticien Hospitalier*

*Vous me faites l'honneur de présider mon jury, tout en étant mon directeur de thèse. Je vous remercie de vos enseignements, de vos conseils et de votre confiance. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Jean Pierre CLEMENT*

*Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes*

*Psychiatre des Hopitaux*

*Chef de Service*

*Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Pour votre participation à notre formation médicale de qualité, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*

*A Monsieur le Professeur Laurent MAGY*

*Professeur des Universités de Neurologie*

*Praticien Hospitalier*

*Pour avoir accepté de juger ce travail et pour votre présence aujourd'hui, soyez assuré de mon estime et de mon profond respect.*

*A Madame le Docteur Christine VALLEJO*

*Médecin des Hôpitaux*

*Chef de service*

*Travailler à tes côtés pendant six mois fut riche d'enseignements. Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Sois assurée de mon profond respect.*

*A Madame le Docteur Florence GOURDEAU-NAUCHE*

*Médecin des Hôpitaux*

*Chef de service*

*Interne, j'ai profité de ton enseignement et de ton redoutable sens de la clinique. Merci d'avoir fait naître en moi une vocation et de juger ce travail. Sois assurée de mon profond respect.*

*A Monsieur le Docteur Mohamed KHALIL*

*Médecin des Hôpitaux*

*Pour avoir accepté spontanément et avec gentillesse de juger ce travail, soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.*

*Je dédie ce travail*

*A Annabel, mon alpha et mon oméga, tu es mon élixir de vie.*

*A mes parents, merci de votre soutien pendant toutes ces années et de m'avoir transmis vos valeurs.*

*A mes beaux-parents,*

*A ma sœur, Emma*

*A mes frères, Emilien et Jean Patrick.*

*A mes grands-mères et grands-pères,*

*A tous les membres de ma famille*

*Recevez tout mon amour*

*A tous ceux qui ont marqué mon parcours,*

*Au docteur Jean Pierre SARDAINE, pour la qualité de ta formation, tu as été et tu resteras une véritable inspiration pour moi.*

*Au docteur Pascal CHEVRIER, te remplacer fut un véritable plaisir.*

*Au docteur Dominique BOUTHILLIER, ta vision médicale m'aura conforté dans mes choix futurs, merci à toi.*

*Au docteur Nathalie ORSONI, pour ta gentillesse et tous tes conseils qui me servent encore aujourd'hui.*

*Aux médecins de l'équipe SOS MEDECINS de Limoges.*

*Au personnel du service des urgences du CHU de Limoges.*

*Au personnel du service de psychiatrie du CH de Brive la Gaillarde.*

*Au personnel du service de gériatrie du CH de Brive la Gaillarde.*

*Au personnel du service de gynécologie du CH de Saint Junien.*

*A Patricia, secrétaire de neurologie à la gentillesse exemplaire.*

*A mes amis,*

*Mathieu et Stéphanie, Jb's et Aline, Nico et Sophie, Brice et Gaëlle, David et Mathilde, Julien et Sophie, Pierre B, Pierre P, Axel et Eva, Hassan, Manu, Anne et Seb, Thibaut et Marie, Juliette et Marc, Hervé et Carole, Clothilde et Vincent, Jerome et Hélène, Elodie et Mike, Fanny et Fred, Benoit et Aurélie, Bertrand et Dorothée, Marie et Jean- Marie, Antoine, Yannis et Cathy, Yann et Ludivine, Stéphane et Elorie, Sarah et Clément, Suzanna, Julie et à tout ceux que je risque d'oublier...*

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b><u>INTRODUCTION.</u></b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b><u>L'ETAT DE STUPEUR.</u></b>	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>LES ETATS DE STUPEUR EN NEUROLOGIE.</b>	<b>21</b>
2.1.1	L'ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.	21
2.1.2	LES MENINGO-ENCEPHALITES.	23
2.1.3	LES TRAUMATISMES CRANIENS.	26
2.1.4	L'EPILEPSIE.	29
2.1.5	LES PATHOLOGIES NEURO-DEGENERATIVES.	34
2.1.6	LES TROUBLES DU SOMMEIL.	37
2.1.7	LES TUMEURS CEREBRALES.	39
<b>2.2</b>	<b>LES ETATS DE STUPEUR EN PSYCHIATRIE.</b>	<b>39</b>
2.2.1	HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE.	39
2.2.2	CARACTERISTIQUES CLINIQUES.	40
2.2.3	LES ETATS CATATONIQUES.	42
2.2.4	LES ETATS DEPRESSIFS SEVERES.	43
2.2.5	L'HYSTERIE.	45
2.2.6	L'ETAT DE STRESS AIGUE.	45
2.2.7	LE SYNDROME DE MUNCHHAUSEN.	47
<b>2.3</b>	<b>LES ETATS DE STUPEUR METABOLIQUES ET ENDOCRINIENS.</b>	<b>48</b>
2.3.1	LES ENCEPHALOPATHIES.	48
2.3.1.1	L'encéphalopathie hépatique.	48
2.3.1.2	L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke.	50
2.3.1.3	L'encéphalopathie rénale.	51
2.3.1.4	L'encéphalopathie respiratoire.	52
2.3.1.5	Associées ou non à un trouble biologique individualisable.	53
2.3.1.5.1	L'hypercalcémie.	53
2.3.1.5.2	L'hyperosmolarité et l'acidose.	54
2.3.1.5.3	L'hyponatrémie hypotonique.	57
2.3.1.5.4	L'hypoglycémie.	59
2.3.2	LES DYSTHYROIDIES.	61
2.3.3	L'EMBOLIE GRAISSEUSE.	63

2.3.4 LES TROUBLES THERMIQUES .....	65
2.3.5 LA TYPHOIDE. ....	67
<b>2.4 LES ETATS DE STUPEUR TOXIQUES .....</b>	<b>68</b>
2.4.1 LES INTOXICATIONS IATROGENES.....	68
2.4.2 LES INTOXICATIONS PAR LE MONOXYDE DE CARBONE .....	69
2.4.3 LA MALADIE DE MINAMATA.....	70
<b>2.5 LES ETATS DE STUPEUR CONGENITAUX .....</b>	<b>71</b>
2.5.1 LES TROUBLES DU METABOLISME DE L'UREE .....	71
2.5.2 LA PORPHYRIE.....	72
<b>2.6 CONDUITE A TENIR DEVANT UN ETAT DE STUPEUR .....</b>	<b>73</b>
<b><u>3 CAS CLINIQUE .....</u></b>	<b><u>75</u></b>
<b>3.1 CAS CLINIQUE. ....</b>	<b>75</b>
3.1.1 ANTECEDENTS .....	75
3.1.2 HISTOIRE DE LA MALADIE .....	75
3.1.3 EXAMEN CLINIQUE.....	76
3.1.3.1 Etat général et constantes hémodynamiques .....	76
3.1.3.2 Signes fonctionnels et signes cliniques .....	76
3.1.4 EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	77
3.1.4.1 Biologie.....	77
3.1.4.2 Radiographie du thorax.....	79
3.1.4.3 Scanner cérébral.....	79
3.1.4.4 Electroencéphalogramme (E.E.G) .....	80
3.1.4.5 Ponction lombaire .....	81
3.1.4.6 Recherche des toxiques urinaires .....	81
3.1.4.7 Examen cyto bactériologique des urines .....	82
3.1.5 HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES .....	82
3.1.6 TRAITEMENT .....	82
3.1.7 EVOLUTION .....	83
<b><u>4 REVUE DE LA LITTERATURE ET DISCUSSION.....</u></b>	<b><u>84</u></b>
<b>4.1 RECUEIL DU DOSSIER MEDICAL .....</b>	<b>84</b>
<b>4.2 HISTORIQUE ET EPIDEMIOLOGIE .....</b>	<b>84</b>

4.3	PHYSIOPATHOLOGIE .....	85
4.4	EXAMEN CLINIQUE .....	86
4.5	EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	88
4.6	TRAITEMENT.....	90
4.7	DISCUSSION DU DIAGNOSTIC.....	91
4.8	LIMITES DE NOTRE ETUDE.....	92
<b>5</b>	<b><u>CONCLUSION .....</u></b>	<b>95</b>

LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

SERMENT D'HIPPOCRATE

RESUME

## TERMINOLOGIE

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**C.H.R.U** : Centre Régional Hospitalier Universitaire

**CRP** : C-Reactive Protéine

**DSM-IV-TR** : Diagnostic and Statistical Manual-Fourth Edition-Text Revision

**EEG** : Electroencéphalogramme

**EM** : Etat de Mal convulsif

**EMPC** : Etat de Mal Partiel Complexe

**HLA** : Human Leucocyte Antigen

**HSV** : Herpex Simplex Virus

**HTA** : Hypertension Artérielle

**ICD-7** : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 7th Revision

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**LED** : Lupus Erythémateux Disséminé

**MSLT** : Multiple Sleep Latency Test

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

# 1 INTRODUCTION

Monsieur N. R., patient de 62 ans est admis aux urgences du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Limoges pour un état de stupeur aiguë le deux août deux mille six. Ce sera le début d'un travail qui tentera d'authentifier une maladie rare, le syndrome stuporeux récurrent idiopathique.

La stupeur est délicate à définir car elle a comme référence un groupe d'états comportementaux ayant en commun seulement une ressemblance familière. De ce fait, la définition doit avoir des critères disparates comme l'étiologie, la réversibilité, l'état mental, l'état de vigilance, l'absence de réponse comportementale et des signes cliniques complexes siégeant sur la frontière entre la psychiatrie et la neurologie. Dans une première partie, nous décrirons les différentes formes cliniques et les étiologies d'un état de stupeur ; par la suite nous proposerons un organigramme pour optimiser la prise en charge.

Dans une seconde partie nous rapporterons le cas clinique de ce patient.

Enfin, nous discuterons dans la dernière partie, via une comparaison aux données de la littérature, de la difficulté et de l'exactitude du diagnostic.

## **2 L'ETAT DE STUPEUR**

L'état de stupeur, du latin stuporem : rester immobile, peut être défini comme un trouble organique ou mental, caractérisé par la suspension complète de toute activité mentale et extérieure, se traduisant cliniquement par une rareté des mouvements, un mutisme, une indifférence apparente aux stimulations et s'accompagnant d'une baisse de la vigilance. Les sujets stuporeux peuvent être extraits de cet état par des stimuli extéroceptifs simples comme l'appel du nom, une stimulation auditive, ou une stimulation nociceptive vigoureuse et répétée, avant de sombrer à nouveau, dès l'arrêt de celles-ci [1].

### **2.1 LES ETATS DE STUPEUR EN NEUROLOGIE**

#### **2.1.1 L'accident vasculaire cérébral**

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) réalisent des syndromes neurologiques d'installation rapide associant des signes focaux ou un déficit global des fonctions cérébrales se traduisant par une défaillance de la formation réticulée activatrice ascendante du tronc cérébral, qui constitue le support neurophysiologique de la vigilance. Ces syndromes neurologiques sont très hétérogènes et de sévérité variable. Il peut s'agir d'une rupture vasculaire par hémorragie cérébrale ou d'une occlusion par accident vasculaire ischémique transitoire ou constitué.

Les AVC sont fréquents, ils sont la troisième cause de mortalité avec 5,5 millions de morts par an et sont la première cause de handicap chez l'adulte dans le monde [2]. L'incidence en France est de 130 000 cas par an, à l'origine de 40 000 décès et de handicaps lourds pour 30 000 patients. Ils constituent actuellement une urgence extrême grâce aux nouvelles possibilités thérapeutiques tel que la thrombolyse ; le transport des patients victimes d'AVC doit ainsi se faire rapidement et directement vers une structure spécialisée, l'unité neurovasculaire [3]. Le diagnostic est facilité par l'imagerie cérébrale notamment par la réalisation d'un scanner cérébral ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Le meilleur traitement reste préventif par la lutte contre les facteurs de risque vasculaire, comme la principale étiologie qui est dans 70% des cas l'athérosclérose, et qui incluent le tabac, l'alcool, les dyslipidémies, le diabète, l'obésité, la migraine, la contraception oestroprogestative et surtout le traitement strict de l'hypertension artérielle qui multiplie le risque d'AVC par 7.

La physio-neuropathologie résulte le plus souvent d'une occlusion vasculaire dont les deux principaux mécanismes sont la thrombose et l'embolie. Cette interruption de la circulation artérielle entraîne un ramollissement ou un infarctus cérébral responsable d'une nécrose ischémique.

Le diagnostic d'AVC est évoqué devant l'installation brutale ou rapidement progressive d'un déficit neurologique focalisé.

Une stupeur concomitante d'un accident vasculaire cérébral est un critère de gravité, faisant craindre un accident vasculaire hémorragique ou une lésion ischémique étendue, affectant le pronostic à court terme.

Outre l'examen neurologique classique, l'examen clinique doit être attentif à d'autres signes de gravités tel que (*annexe 1*) :

- L'examen des pupilles, qui doit comprendre l'évaluation de leur taille, de la symétrie puis de la réactivité à la lumière.
- Les mouvements oculaires spontanés, une errance oculaire et une déviation des yeux doivent être notés. L'examen de l'oculomotricité réflexe et notamment son atteinte vers le haut alors même que les pupilles restent réactives signe un engagement central.
- Les anomalies du rythme respiratoire, pouvant orienter vers la localisation de la lésion, la respiration de Cheyne-Stokes rencontrée dans les lésions profondes bilatérales hémisphériques ou les comas métaboliques ; l'hyperventilation neurogène déclenchée par des lésions siégeant entre le mésencéphale inférieur et la protubérance ; la respiration « apnéique » le plus souvent en rapport avec un infarctus protubérantiel et la respiration ataxique secondaire à des perturbations des centres respiratoires bulbaires.

L'association stupeur et accident vasculaire a été rapporté de nombreuses fois, le plus souvent après lésion thalamique.

Nielsen puis Weiss et al rapportent des cas de stupeur sans coma après un accident vasculaire bi-thalamique ischémique ou hémorragique [4-5]. Steinke et al, sur une étude de 62 accidents vasculaires thalamiques différencient 18 d'origine ischémique, 23 d'origine hémorragique et 21 associés à un hématome et une extension ventriculaire. L'état stuporeux est présent dans 26% dont l'origine est un hématome avec une extension ventriculaire, 5% d'origine hémorragique et 2% d'origine ischémique [6].

Une stupeur peut aussi se rencontrer dans les accidents vasculaires cérébraux ischémiques touchant l'artère cérébrale antérieure ; ils sont rares et souvent associés à un infarctus sylvien et sont responsables, s'ils sont bilatéraux et complets, d'un mutisme akinétique, mimant une stupeur.

On a également rapporté des cas de mutisme akinétique après un accident vasculaire ayant lésé bilatéralement le striatum et le pallidum ventraux, en association à une tumeur ou une hydrocéphalie obstructive comprimant le thalamus médian ou les ganglions de la base, et en post partum après une thrombose veineuse cérébrale profonde [7-9].

Enfin, le « locked in syndrome » correspond à un accident vasculaire protubérantiel bilatéral par occlusion du tronc basilaire. Il associe une tétraplégie flasque, une diplégie facio-pharyngo-glosso-masticatrice donc un mutisme, une paralysie bilatérale de l'horizontalité du regard. Les seuls mouvements respectés sont ceux des releveurs de la paupière et de la verticalité du regard. Le pronostic de cet AVC est catastrophique et les patients décèdent le plus souvent à court terme.

### **2.1.2 Les méningo-encéphalites**

Nous avons ici regroupé les méningites et les encéphalites, cependant il faut les différencier de part leur définition : l'encéphalite est une inflammation non suppurée de l'encéphale qui peut être primitive, secondaire ou post infectieuse alors qu'une méningite est une inflammation ou infection des méninges au niveau des espaces sous-arachnoïdiens.

Une méningite aiguë doit être évoquée devant l'association d'un syndrome infectieux à un syndrome méningé. Cette association impose une ponction lombaire sans attente.

Une étude en 2000 sur 97 patients souffrant d'une méningite, en Italie, a montré que la stupeur était présente dans 50% des cas de méningites avec un liquide céphalo-rachidien (LCR) purulent et 23,4% avec un LCR clair [10].

Dans l'étude rétrospective de Papaiordanou et al. sur 8 ans, l'analyse des signes cliniques retrouve, un syndrome infectieux avec une fièvre à 39-40°C dans 67,8% des cas, comme symptôme principal [11]. La céphalée et la raideur de nuque sont absentes dans la moitié des cas et les signes neurologiques prédominants étaient le coma dans 8,2%, l'agitation psychomotrice dans 11,4% et l'état stuporeux dans 49% des cas.

Il est important de rechercher des signes de gravité associés:

- Hémodynamiques :
  - Un état de choc.
  - Un purpura surtout si il est extensif et ulcéronécrotique.
- Neurologiques :
  - Un trouble de la conscience évoluant rapidement vers le coma.
  - Des crises comitiales, voire un état de mal épileptique.
  - Des signes de localisation témoignant d'une atteinte encéphalitique associée.

L'encéphalite aiguë comporte au minimum un syndrome confusionnel. La vigilance est toujours altérée, de la simple obnubilation au coma en passant par l'état de stupeur.

Cliniquement tous les signes déficitaires focaux sont possibles, les plus fréquents sont :

- L'aphasie.
- L'ataxie cérébelleuse.
- L'hémiplégie.
- Les paralysies des nerfs crâniens.

C'est l'existence d'une fièvre qui fait envisager la possibilité d'une encéphalite devant ce tableau de souffrance cérébrale aiguë. Les céphalées sont très fréquentes, en revanche la raideur de nuque est inconstante et les crises d'épilepsie s'observent dans la moitié des cas.

Les méningo-encéphalites associant un état de stupeur sont donc celles qui ont des signes encéphalitiques.

La méningo-encéphalite herpétique en est l'exemple, dont Raskin rapporte le cas d'une stupeur catatonique en rapport avec cette infection cérébrale [12].

C'est une urgence médicale, secondaire par l'infection du virus herpétique, de type I chez l'adulte et de type II chez le nouveau-né.

Celle-ci peut survenir lors d'une primo-infection ou d'une réactivation du virus.

Le début est aiguë avec un syndrome méningé fébrile, avec une fièvre élevée, associé à des signes encéphalitiques tels que :

- Trouble du comportement
- Troubles de la mémoire sur les faits récents
- Confusion mentale avec obnubilation, stupeur, désorientation temporo-spatiale, altération du cycle veille-sommeil.
- Des signes de localisation temporale avec aphasie, hallucinations visuelles ou auditives et des crises convulsives.

Les examens complémentaires sont :

- L'examen du liquide céphalo-rachidien, montre un liquide clair, normal ou à polynucléaires neutrophiles au début puis le liquide devient lymphocytaire, associé à une normoglycorachie. Il existe une élévation non spécifique de l'interféron  $\alpha$  dans le LCR. Une recherche de l'ADN du HSV est objectivée par PCR.
- Le scanner met en évidence des lésions hypodenses pouvant prendre le contraste, de topographie évocatrice : bilatérales et symétriques, prédominant en temporal, en région insulaire et en fronto-orbitaire.

- L'IRM est plus précocement anormale avec un hypersignal du cortex et de la substance blanche, dans les régions temporales internes et frontales inférieures.
- L'électroencéphalogramme (EEG) enregistre des anomalies prédominantes en fronto-temporal de type pointes lentes ou ondes lentes à front raide, de type pseudo rythmiques.

Le traitement est urgent, il repose sur l'Aciclovir, inhibiteur spécifique de l'ADN polymérase virale. Il est administré par voie parentérale à la seringue électrique à la posologie de 10 à 15mg/kg toutes les 8 heures. La durée du traitement reste discutée, elle varie de 10 à 21 jours. Elle peut être fixée en fonction du résultat du contrôle de PCR dans le liquide céphalo-rachidien au dixième jour.

Tout retard thérapeutique risque de laisser des séquelles comme un déficit sensitif ou moteur, des troubles mnésiques, psychiatriques ou des crises d'épilepsies.

### **2.1.3 Les traumatismes crâniens**

Les traumatismes crâniens (TC) graves sont, en France, la première cause de décès avant l'âge de 20 ans. En France 100 000 à 200 000 personnes par an seraient hospitalisées pour un traumatisme crânien. Les accidents de la circulation sont l'étiologie la plus fréquente (60 à 70%) ; les chutes diverses sont responsables de 20 à 25% des TC ; dans 5 à 20% la cause est inconnue. La mortalité des traumatismes crâniens hospitalisés est de 17% (11% de mortalité immédiate, et 6% de mortalité secondaire) ; environ deux tiers des survivants présentent des séquelles neurologiques ou neuropsychologiques [13].

Les deux mécanismes responsables des lésions du système nerveux sont les lésions liées à l'impact et les lésions d'accélération et de décélération. Ces deux mécanismes sont souvent associés.

La gravité d'un traumatisme crânien dépend :

- De l'importance des lésions intracrâniennes initiales,
  - Lésions cutanées,
  - Lésions osseuses,

- Lésions intracrâniennes extra-cérébrales :
  - L'hématome extra-dural, qui est une collection sanguine entre l'os et la dure-mère.
  - Les brèches ostéo-durales consécutives à une fracture du crâne, la pneumocéphalie et la rhinorrhée en sont les deux principaux signes, elles exposent au risque de méningite.
  - L'hématome sous-dural aigu est une collection sanguine cailloté située entre la dure-mère et le parenchyme cérébral, il est le plus souvent associé à une contusion cérébrale sous-jacente, qui conditionne le pronostic souvent réservé dans cette association. Il peut évoluer, en 2 à 4 semaines vers un hématome sous-dural chronique.
  - L'hémorragie méningée sous arachnoïdienne est très fréquente. Elle est d'évolution favorable dans le cadre d'un traumatisme crânien bénin, elle est de plus mauvais pronostic en cas de traumatisme crânien grave, car souvent associée à un vasospasme post traumatique.
- Lésions parenchymateuses cérébrales
  - La commotion cérébrale qui correspond à des lésions histologiques microscopiques diffuses.
  - La contusion cérébrale qui est la plus fréquente des lésions parenchymateuses, c'est une lésion en foyer, au niveau de la surface du cortex, résultant d'un «ébranlement» du parenchyme cérébral. Elle mêle tissu cérébral dilacéré, œdème et foyers hémorragiques par déchirure de petits vaisseaux.
  - L'hématome intracérébral, rarement isolé, résultant de la confluence de foyers de contusion cérébrale. Il peut être superficiel ou profond.
- Des lésions cérébrales secondaires, ensemble des désordres fonctionnels et anatomiques consécutifs aux lésions initiales, et qui surviennent dans les heures qui suivent un traumatisme crânien grave. On distingue l'hypertension intracrânienne et l'ischémie cérébrale. Ces deux phénomènes s'auto-entretiennent et aggravent les lésions initiales : c'est le cercle vicieux de l'auto-aggravation des traumatismes crâniens graves.

L'examen clinique initial du TC fait appel, après l'évaluation des fonctions vitales respiratoires et circulatoires, à un examen neurologique rigoureux, complété par la recherche systématique d'éventuelles lésions associées. Les détresses respiratoires et circulatoires, facteurs de mauvais pronostic des TC graves, doivent être activement recherchées pour être rapidement corrigées.

L'examen neurologique initial du TC doit répondre à un certain nombre de critères : il doit être à la fois simple, bien codifié, reproductible et surtout régulièrement réévalué. Il est également indispensable que cet examen neurologique soit pratiqué chez un patient stabilisé sur le plan respiratoire et hémodynamique [14].

L'examen neurologique du TC commence par l'évaluation de l'état de conscience.

Le système de cotation le plus couramment utilisé actuellement est l'échelle de coma de Glasgow, Glasgow Coma Scale, (GCS), mise au point en 1974 puis modifiée en 1976 par Teasdale et Jennett [15]. Elle a l'avantage d'être facilement déterminée par le personnel médical et paramédical.

Le score de Glasgow est une échelle semi quantitative largement répandue qui quantifie les réactions d'ouverture des yeux (Y), la réponse verbale (V) et la réponse motrice (M) à des stimulations sonores ou douloureuses. L'addition des valeurs de ces trois critères donne un score global compris entre 3 et 15 (*Annexe 2*).

Un état de vigilance normal est coté à 15. Un traumatisme crânien grave est un traumatisé dont le score de Glasgow est égal 8 ou 9 et dont les yeux sont fermés. Cette définition s'entend après correction des fonctions vitales. Le coma, défini comme une absence de réponse à la commande, l'absence d'ouverture des yeux et d'émissions de mots, correspond à un score inférieur à 7.

L'état de stupeur correspond à un score de Glasgow de 9 à 10.

Cette stupeur rencontrée lors des traumatismes crâniens qui correspond au stade d'éveil des traumatisés crâniens graves est synonyme de mutisme akinétique, en effet il n'existe pas de langage, pas de motricité périphérique, pas d'exécutions d'ordres mais une ouverture des yeux, avec des mouvements spontanés des globes oculaires, qui semblent suivre du regard. Cette stupeur dépend de la gravité du choc initial et de nombreux cas sont rapportés dans la littérature [16-17].

L'étude de Oka et al sur 1476 admissions pour traumatisme crânien relèvera pour 37 patients et après un intervalle libre inférieur à 2 heures, une dépression corticale envahissante responsable pour 5 d'entre eux de stupeur clinique [18].

Outre l'évaluation de l'état de conscience, l'examen neurologique initial du traumatisé crânien doit comporter l'examen pupillaire, la recherche de signes de localisation, de signes d'atteinte du tronc cérébral. L'examen des pupilles, (*annexe 3*), doit faire noter leur taille, leur symétrie et leur réactivité, avec une significativité pronostique pour des différences de taille supérieures à 3 mm et une aréactivité bilatérale [14]. L'examen neurologique à la recherche de signe de localisation, est surtout apprécié par la motricité, déjà relevée par le GCS. La méthode de stimulation nociceptive validée est la pression appuyée au niveau sus-orbitaire ou la pression du lit unguéal avec un stylo. Le frottement ou le pincement de la peau doivent être évités. Une fois encore, la recherche de signe de localisation n'est valable qu'après correction d'une défaillance respiratoire ou circulatoire.

La recherche d'une atteinte du tronc cérébral repose sur l'étude des réflexes fronto-orbitaire, oculo-céphalique horizontal et vertical, oculo-vestibulaire et oculo-cardiaque proposée par l'école de Liège mais leur recherche n'est pas validée à la phase initiale du TC. Par ailleurs, leur intérêt est limité par la suspicion systématique de lésion cervicale en cas de TC. D'autres signes peuvent être recherchés et notés comme l'existence d'une agitation, souvent multifactorielle, la présence de vomissements ou de convulsions dont la valeur pronostique est mal définie. Les signes les plus en faveur d'une hypertension intracrânienne sont représentés par l'hypertonie avec mouvement d'enroulement et opisthotonos, ainsi que par l'anisocorie.

La cause traumatique est relativement fréquente dans le locked in syndrom précédemment décrit, par lésion directe du tronc cérébral, ou par hernie tentorielle avec compression des pédoncules cérébraux. [19-21]

#### **2.1.4 L'épilepsie**

Une crise épileptique est la manifestation clinique d'une décharge paroxystique, hypersynchrone, et auto entretenue d'une population plus ou moins étendue de neurones corticaux.

La crise est dite « généralisée » si la décharge intéresse l'ensemble des neurones, elle est dite « partielle ou focale » si elle intéresse seulement une partie des neurones.

L'état de mal épileptique est défini comme une crise durant plus de 30 minutes ou des crises intermittentes entre lesquelles le patient ne retrouve pas son état de conscience.

En France, l'incidence est de 0,5 à 0,8% de la population soit 300 000 épileptiques traités.

Les étiologies de l'épilepsie sont multiples :

- Tumorales, 10 à 15% des épilepsies de l'adulte, les tumeurs les plus épileptogènes sont celles à croissance lente et à localisation corticale, glioblastomes, méningiomes, métastases, astrocytomes de bas grades, oligodendrogliomes.
- Infectieuses, tels que les méningites, les encéphalites, le HIV...
- Vasculaires, accidents vasculaires cérébraux, malformations artério-veineuses, anévrysmes artériels et les vascularites tout particulièrement le lupus érythémateux disséminé (LED).
- Toxiques avec la iatrogénèse médicamenteuse, l'alcool, la cocaïne, les amphétamines...
- Métaboliques avec l'hypoglycémie en premier lieu mais aussi l'hyponatrémie et l'hypocalcémie.
- Affections du système nerveux central, la cicatrice épileptogène des traumatismes crâniens, les pathologies dégénératives.
- Héréditaires, rares, rencontrées lors des phacomatoses, des épilepsies myocloniques progressives.

Les états de stupeur se retrouvent principalement dans les états de mal épileptiques. Les états de mal épileptiques (EM), peuvent être classés, selon une base opératoire, en états de mal convulsifs, qui posent au clinicien des problèmes de pronostic immédiat, gouvernés par la nécessité d'arrêter les crises afin de prévenir le décès ou des séquelles neurologiques, et états de mal non convulsifs (EMNC). Ces états de mal non convulsifs et confusionnels (EMNC), où l'état de stupeur se retrouve, sont classiquement séparés en deux formes, l'état d'absence (EA) et l'état de mal partiel complexe (EMPC). Le diagnostic est difficile sur la base des seuls éléments cliniques et nécessite un EEG d'urgence [22].

Les états de mal généralisés à expression confusionnelle ou états d'absences comportent une confusion mentale d'intensité variable, du simple ralentissement subjectif de l'efficacité intellectuelle jusqu'à la stupeur catatonique. Cet état peut persister des heures ou des jours et est associé dans la moitié des cas à des myoclonies périoculaires bilatérales parfois discrètes [23-24].

Une stupeur est retrouvée dans 65% des cas. Les patients, sévèrement désorientés, sont habituellement calmes, immobiles, mutiques, ont l'air perplexe et indifférent. Ils se tiennent yeux mi-clos et ne présentent aucune activité ou intention d'activité spontanée. Les consignes simples ne sont suivies que sous l'effet de sollicitations insistantes et sont souvent correctement réalisées, mais avec lenteur et retard. La réalisation de consignes complexes est en règle impossible. Le langage est perturbé, réduit à des bribes de phrases prononcées d'une voix hésitante, alternant avec de longues périodes de silence. Des automatismes gestuels simples sont fréquents. Des programmes moteurs plus élaborés, procédant vraisemblablement d'une combinaison d'automatismes complexes, de troubles du comportement induits par l'obscurcissement de la conscience et d'une note persévérative et compulsive assez caractéristique, sont évocateurs. La déstructuration de la conscience, fluctuante, n'est pas organisée de façon cyclique et discontinue. À l'étape clinique, un ictus amnésique, un épisode psychiatrique, une encéphalopathie toxique ou médicamenteuse sont souvent évoqués [25-26]. Parfois, une crise généralisée tonico-clonique inaugure ou plus fréquemment termine l'épisode [27].

La principale difficulté est d'évoquer le diagnostic et d'indiquer précocement un EEG d'urgence : les retards au diagnostic sont souvent, comme l'expérience de Kaplan [24], entre huit heures et quatre jours. L'expression EEG est extrêmement polymorphe puisque « virtuellement n'importe quel pattern comportant une activité paroxystique bilatérale, rythmique et non réagissante peut se rencontrer » [28]. La fréquence des complexes pointes-ondes peut se situer précisément à 3 Hz. Cette éventualité est cependant rare : dans 80 % des cas, la fréquence est plus lente, comprise entre 1 et 2,5 Hz. Dans la série de Granner et Lee [29], sur 59 patients vus consécutivement, la fréquence moyenne de l'activité paroxystique est comprise entre 1,0 et 3,5 Hz avec une moyenne de  $2,2 \pm 0,6$  Hz (*Annexe 4*).

L'injection d'une benzodiazépine au cours de l'examen (diazépam, 10 à 20 mg ou clonazépam, 1 à 2 mg), véritable test thérapeutique, normalise l'EEG et fait céder la stupeur.

L'ingestion d'une dose unique de clobazam à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg peut constituer une élégante alternative chez les patients ambulatoires [30].

De nombreux auteurs ont tenté de définir l'état de mal partiel complexe et de proposer des critères de diagnostic. La plus récente définition [31] a le mérite d'être suffisamment large pour recouvrir la plupart des formes cliniques rencontrées : « L'état de mal partiel complexe est un syndrome électroclinique constitué de crises épileptiques partielles, temporales ou extratemporales, fluctuantes, suffisamment récurrentes pour entraîner un état confusionnel dont la symptomatologie est variable ». Dans les paragraphes suivants, nous envisagerons successivement les formes temporales et frontales, les plus fréquentes, tout en précisant bien qu'une distinction des EMPC en formes topographiques clairement délimitées est en grande partie arbitraire.

L'EMPC temporel (état de mal « psychomoteur ») est un syndrome électroclinique dont la fréquence a été sous-estimée [32]. Il survient chez des sujets présentant une épilepsie temporelle, à l'occasion d'un arrêt intempestif du traitement antiépileptique par exemple. De nombreux cas surviennent également de façon inaugurale, lors d'une affection structurelle aiguë du système nerveux central.

Au plan phénoménologique, Treiman et Delgado- Escueta, dans une série d'article parus entre 1974 et 1987 [33-34], distinguent deux grands types électrocliniques. Dans le premier, la présentation est celle d'une confusion fluctuante s'organisant cycliquement en crises partielles répétitives, caractérisées par une rupture du contact et des automatismes stéréotypés. Pendant la période « intercritique », il persiste un trouble de la conscience et des automatismes réactifs. Cette forme, caractéristique mais rare, a été rapportée à une désorganisation primitive ou secondaire des structures amygdalo-hippocampiques. Le second type, plus fréquent, est en rapport présumé avec une désorganisation critique extratemporale. Il est caractérisé par un état de stupeur continu, sans fluctuations cycliques marquées. L'EEG montre des crises partielles récurrentes dans le premier type et une activité paroxystique focale continue dans le second. Rohr-Le Floch et al. [35], ont souligné la fréquence des manifestations dysthymiques de tonalité désagréable et des automatismes complexes, expliquant qu'à l'étape clinique, le tableau puisse évoquer une psychose dissociative aiguë.

La symptomatologie clinique d'accompagnement du syndrome confusionnel, très variée, dépend en fait de la topographie des réseaux épileptogènes impliqués par les décharges critiques, et peut ainsi comporter des troubles du langage, des hallucinations visuelles ou

auditives simples ou élaborées, une apraxie idéatoire ou idéomotrice, une amnésie axiale, des perturbations du champ visuel, des modifications végétatives [36]. Les manifestations motrices, toujours au second plan de la symptomatologie, sont en principe limitées à des phénomènes mineurs, non ou peu localisateurs. Des anomalies focales réversibles sont occasionnellement présentes sur les examens neuroradiologiques des patients ayant présenté un EMPC [37] : hypodensité au scanner avec ou sans prise de contraste associée, hyperintensité T2 en IRM ; hyperperfusion en tomoscintigraphie monophotonique critique. L'administration de phénytoïne par voie veineuse semble être, en France, le traitement de choix, la plupart des formes ne cédant pas durablement sous benzodiazépines. Des séquelles cognitives transitoires ou, exceptionnellement, définitives, sont possibles lorsque le traitement a été tardif [38].

Les EMPC frontaux se caractérisent par une obnubilation souvent discrète de la conscience, associée à des troubles de la programmation des ordres complexes et à des persévérations [35]. Des modifications thymiques (désinhibition ou indifférence affective) sont caractéristiques, pouvant également évoquer un épisode psychiatrique. L'EEG (*Annexe 5*) montre des décharges critiques frontales polaires plus ou moins étendues, le degré de diffusion de l'activité critique étant corrélé avec le niveau d'obnubilation de la conscience [39]. Des formes frontières avec l'EA sont possibles : lors d'enregistrements prolongés, les décharges frontales tendent à diffuser sur l'ensemble du scalp, cette synchronie bilatérale secondaire pouvant ainsi transformer, selon le moment de l'enregistrement, l'EMNC frontal en EA [40]. La réponse thérapeutique est variable. Les benzodiazépines sont souvent inefficaces. Des séquelles cognitives semblent improbables, puisque jamais décrites. Le pronostic rejoint celui de l'affection neurologique sous-jacente, lorsqu'elle existe : une exploration morphologique soigneuse doit toujours être pratiquée dans les EMPC frontaux, qui sont symptomatiques d'une lésion focale, fréquemment tumorale, dans un cas sur trois. Les autres facteurs étiopathogéniques comprennent : sevrage en antiépileptiques, alcool, médicaments psychotropes, hyperglycémie sans cétose, hyponatrémie, neurosyphilis. Chez un nombre non négligeable de patients, la cause demeure inconnue.

### 2.1.5 Les Pathologies neurodégénératives

Le terme « démence » correspond à la définition médicale suivante selon le DSM-IV-TR : trouble de la mémoire et de l'idéation, suffisamment important pour retentir sur la vie quotidienne, associé à un autre trouble des fonctions cognitives (langage, praxies, gnosies, etc.) et qui dure depuis au moins 6 mois.

Certaines pathologies neurodégénératives peuvent entraîner un état de stupeur, il faut cependant dans un premier temps écarter toute pathologie aiguë à l'origine d'un syndrome confusionnel, pour mettre en évidence l'état de stupeur de la pathologie démentielle.

Les états de stupeur sont retrouvés dans les troubles jugés sévères et avancés des pathologies neurodégénératives, et sont associées aux pathologies dégénératives à prédominances sous corticales par atteinte des noyaux gris centraux, aux pathologies dégénératives cortico-souscorticales et lors des démences fronto-temporales.

Les démences fronto-temporales, seconde cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer, ont une prévalence située de 10 à 15 pour 100 000 habitants, surviennent entre 21 et 76 ans, associées à une forte composante génétique (25 à 50% d'antécédents familiaux), avec une survie de 2 à 20 ans, en moyenne  $10,4 \pm 2,4$  ans [41].

Les démences fronto-temporales comprennent la démence fronto-temporale à variante frontale, la démence sémantique et l'aphasie progressive primaire [42].

Cliniquement, on assiste à :

- Un début insidieux et une progression lente, supérieur à 6 mois.
- Un déclin précoce des conduites sociales et interpersonnelles avec conventions sociales oubliées, manque de tact, comportements aberrants, vols, injures.
- Une altération de l'autorégulation et du contrôle des conduites personnelles associant passivité et inertie, errance, désinhibition.
- Un émoussement émotionnel précoce, une indifférence à l'égard des autres, une perte de l'empathie.
- Une perte précoce de la conscience des symptômes avec un déni manifeste.

- Des critères cliniques complémentaires tels que des troubles du comportement, des troubles du langage.

Les démences sous-corticales liées à un défaut d'activation des boucles sous-cortico frontales secondaire à une atteinte des noyaux gris centraux peuvent aussi engendrer dans leurs formes cliniques sévères un état stuporeux. Classiquement on distingue :

- La paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou maladie de Steele-Richardson-Olszewski qui retrouve à la clinique :
  - Un syndrome démentiel de type frontal.
  - Un syndrome akinéto-rigide responsable de chutes fréquentes ;
  - Une paralysie de la verticalité du regard.
  - Un syndrome pseudo-bulbaire.
- La chorée de Huntington, héréditaire, se transmettant sur un mode autosomique dominant, peu fréquente, qui commence entre 30 et 45 ans avec une évolution très lente avec :
  - Un syndrome démentiel, se caractérisant par un respect des fonctions instrumentales, un ralentissement idéatoire, des troubles de l'attention des fonctions exécutives.
  - Un syndrome choréique chronique touchant la musculature axiale et proximale.
  - Des signes psychiatriques avec trouble du caractère, irritabilité, colère, trouble dépressif.

Progressivement, s'installe une inertie motrice avec apathie, stupeur et décès dans un état de cachexie importante.

- La démence associée à la maladie de Parkinson, dont une étude longitudinale récente retrouve une prévalence cumulée de la démence de 78 % à 8 ans du début de la pathologie [43]. Un déficit cholinergique qui résulte de la dénervation des neurones cholinergiques du noyau de Meynert se projetant sur le cortex frontal est supposé être à la base du syndrome dysexécutif de la maladie de Parkinson [44]. Grâce à

l'immunomarquage de l'alpha-synucléine, on a aussi pu montrer que les hallucinations et la démence sont hautement corrélées à la présence de corps de Lewy dans les structures limbiques et le néocortex [45]. Cliniquement on retrouve, en plus de la clinique du Parkinson, un syndrome démentiel de type frontal.

Les pathologies cortico-souscorticales comprennent la dégénérescence cortico-basale et la maladie à corps de Lewy.

- La dégénérescence cortico-basale (DCB) est caractérisée par une dégénérescence corticale fronto-pariétale, répondant peu à la L-DOPA. Les principaux signes cliniques sont un syndrome parkinsonien affectant un membre, une rigidité et une apraxie asymétrique. D'autres symptômes suggèrent une atteinte corticale : syndrome démentiel, syndrome frontal ainsi que des troubles neuropsychiatriques tels que apathie, anxiété, irritabilité. Le diagnostic clinique est rendu difficile par la variabilité de la présentation clinique : il existe par exemple des formes où prédominent les troubles cognitifs, d'autres les troubles du comportement. De plus les autres maladies neurodégénératives peuvent se présenter avec un syndrome clinique similaire [45].
- La maladie à corps de Lewy pourrait représenter la deuxième cause de démence neurodégénérative, soit 15 à 25% des vérifications anatomiques dans certaines séries de patients déments recrutés de façon consécutive.

Les critères cliniques sont [46] :

- La caractéristique centrale requise pour le diagnostic de démence à corps de Lewy est un déclin cognitif d'amplitude suffisante pour interférer avec un fonctionnement normal, social ou professionnel. Une altération mnésique au premier plan, persistante est habituelle. Elle peut ne pas survenir nécessairement pendant les stades précoces, mais devient habituellement patente avec l'évolution. Les déficits aux tests explorant l'attention, les fonctions exécutives ou les capacités visuo-spatiales peuvent être au premier plan.
- Deux des signes cardinaux suivants sont nécessaires pour un diagnostic de forme probable, un pour une forme possible :

- Fluctuations des performances cognitives avec des variations franches de la vigilance et de l'attention.
  - Hallucinations visuelles récidivantes, typiquement très précises et détaillées.
  - Syndrome parkinsonien spontané, en dehors de tout effet secondaire d'un traitement
- De plus des critères secondaires, de fréquence plus rare, renforcent le diagnostic :
- Syncopes et ou pertes de conscience transitoires, probablement secondaires à une dysautonomie.
  - Hypersensibilité aux neuroleptiques.
  - Délire systématisé.
  - Hallucinations autres que visuelles.

### **2.1.6 Les troubles du sommeil**

Selon la classification internationale des troubles du sommeil de 2005, les troubles avec manifestation stuporeuse sont principalement inclus dans les hypersomnies d'origine centrale et non reliés à un trouble du rythme circadien, respiratoire ou une autre cause de trouble du sommeil nocturne.

On distingue :

- La narcolepsie, décrite en 1880 par Gélinau, observée le plus souvent chez l'homme avec un début à l'adolescence avec un pic principal à 15 ans et un pic secondaire à 36-37 ans [47-48]. Son caractère génétique a été démontré avec l'association au gène HLA DR2 [49-51] Cliniquement la narcolepsie associe une tétrade symptomatique [52] :

- Une hypersomnie avec somnolence diurne quotidienne excessive, non permanente survenant souvent aux mêmes heures : ce sont de véritables attaques de sommeil soudaines et incontrôlables.
  - Des accès de cataplexie, pathognomonique de la maladie, réalisant une abolition soudaine et de courte durée du tonus musculaire. Généralisée ou ne touchant que certains groupes musculaires, l'hypotonie survient souvent à l'occasion d'émotions.
  - Des hallucinations visuelles, auditives, surviennent à l'endormissement dans un vécu d'angoisse.
  - Des paralysies du sommeil se caractérisant par une incapacité totale à mobiliser les muscles, à respirer avec une amplitude normale. Survenant lors d'un état d'éveil et durant quelques minutes.
- L'hypersomnie primaire ou idiopathique, entité récemment identifiée a été pour la première fois décrite en 1969 [53]. Une base génétique est suggérée par quelques études indiquant une proportion importante de cas familiaux [54]. Un mode de transmission autosomique dominant a été proposé. Aucune association formelle avec HLA n'est actuellement retenue.
    - Débutant à l'âge adulte, Il s'agit d'une somnolence diurne excessive avec des périodes d'endormissements involontaires de quelques heures non réparatrices : c'est l'ivresse ou l'inertie du sommeil. Le sommeil nocturne est en général satisfaisant mais long avec un réveil difficile, tardif à l'origine de conséquences socioprofessionnelles. Le patient peut décrire l'impression « n'être jamais complètement éveillé ».
  - Les hypersomnies récurrentes avec notamment le syndrome de Kleine-Levin.
    - Ce sont des affections rares, caractérisées par des accès récurrents de somnolence intense, pouvant durer de plusieurs jours à plusieurs semaines, se reproduisant à des intervalles très variables. Entre les accès le patient ne présente pas de trouble de la vigilance.
    - Le syndrome de Kleine-Levin affecte l'adolescent de sexe masculin. Les épisodes de somnolence sont associés à une hyperphagie compulsive, une

désinhibition avec hypersexualité et des troubles psychiatriques avec hallucinations, trouble du comportement [55-56]

### **2.1.7 Les tumeurs cérébrales**

Les publications concernant un état de stupeur dans un contexte de tumeur cérébrale sont relativement rares, cependant les signes cliniques sont souvent similaires à l'étiologie sous-jacente.

Les symptômes en rapport avec un kyste arachnoïdien fronto-temporal sont souvent psychiatriques avec une présentation de dépression caractérisée sévère : ralentissement psychomoteur important, mutisme [57] ; ou des symptômes schizophréniques alternant des phases de stupeur et des phases hallucinatoires [58-59]

Un cas de mutisme akinétique a aussi été rapporté secondaire à un kyste hydatique diencephalo-hypophysaire [60]

Une brutale céphalée suivit d'une phase de stupeur chez une patiente ne pouvant être réveillée que par de vigoureux stimuli nociceptifs révélera un cavernome du 3<sup>ème</sup> ventricule [61].

## **2.2 LES ETATS DE STUPEUR EN PSYCHIATRIE**

### **2.2.1 Historique et épidémiologie**

Des descriptions d'états semblables à la stupeur sont trouvées dans la littérature classique, mais le syndrome développé dans sa forme présente, seulement au cours du 19<sup>ème</sup> siècle. Quatre étapes peuvent être identifiées dans son évolution [62]. D'abord, jusqu'aux années 1840, il a été caractérisé d'un point de vue comportemental comme « l'absence de réponse » en raison « de l'engourdissement » des sens. Dans une deuxième étape, jusqu'aux années 1870, il est devenu progressivement clair que tous les patients stuporeux n'étaient pas « engourdis » ; en effet, un sous-groupe a été identifié qui éprouve des hallucinations vives et

des illusions, semblable à un « état onirique » pour Baillarger. Dans une troisième étape, jusqu'aux années 1920, on a considéré les phénomènes « d'échos », « d'échanges », et les phénomènes « d'inhibitions » résultant d'une interaction dynamique entre le patient et les autres. Enfin la dernière étape, actuelle, explore les aspects étiologiques de la stupeur en rapport avec les inductions psychopharmacologiques et certaines formes de comportements stéréotypés animaux [63-64].

Les études cliniques décrivant les états de stupeur sont peu nombreuses et ne sont apparues qu'au 20<sup>ème</sup> siècle [65-66]. Ces études rétrospectives suggèrent une prévalence de 1,34 pour 100 000 habitants. Joyston-Bechal a trouvé un état de stupeur chez 1,6% de patients hospitalisés dans une clinique spécialisée psychiatrique sur une période de 13 ans. Les femmes semblent avoir une incidence plus grande et l'état stuporeux est rare après 65 ans. Les patients stuporeux présentaient de l'anxiété, des cyclothymies, des phobies à type d'obsessions. Les stupeurs dépressives et catatoniques ont une incidence semblable de 30%, la stupeur hystérique est rare. Le pourcentage de stupeur organique varie avec des différences statistiques importantes : une série de 386 patients stuporeux dans un hôpital neurologique américain contient seulement 1% de « stupeur d'origine psychiatrique » [1]. Une autre étude de l'hôpital Maudsley de Londres annonce 20% de stupeur organique [65]. Enfin dans un échantillon gallois aucun cas d'origine organique n'a été retrouvé [67]. L'amnésie de l'épisode est de 3,1% ; le diagnostic est faux pour 13% des cas et la mortalité pour l'épisode inaugural est de 11% avec une récurrence de l'histoire de la stupeur chez 27,6% des cas [67].

### **2.2.2 Caractéristiques cliniques**

Le fondement propre de la stupeur est une réduction provisoire ou une destruction de fonctions tant relationnelles réactives que spontanées comme l'action et le discours. Toutes les autres caractéristiques cliniques sont possibles. Des formes « typiques », comme décrit par des auteurs divers, reflètent plus de la prédilection personnelle que d'une statistique type. Il n'y a pas non plus d'association claire entre la forme clinique et l'étiologie sous-jacente.

Les signes cliniques psychiatriques d'un état de stupeur sont :

- Suspension ou sévère réduction de toute activité motrice spontanée et relationnelle.
- Mutisme.
- Dysfonctions du système nerveux autonome.
- Réponse anormale au froid ou à la douleur.
- Troubles des conduites alimentaires et des fonctions urinaires, sphinctériennes.
- Catalepsie.
- Comportement d'opposition, négativisme.
- Maniérisme.
- Stéréotypie, écholalie.

Rétrospectivement, les patients se plaignent de symptômes comme :

- Fluctuations sévères de la conscience entre lucidité et assombrissement.
- Illusions, hallucinations.
- Expériences inexprimables, étranges, fantastiques.
- Altération de la perception du temps.
- Impression d'extase ou de terreur avec sensation d'être pétrifié et impossibilité de se mouvoir.
- Etat de dépersonnalisation sévère.
- Autoscopie.
- « Désintégration » physique.

Les signes cliniques peuvent être observés et certaines fois mesurés. Les symptômes sont majoritairement décrits rétrospectivement et ont toujours une composante « onirique » ce qui

les rends particulièrement délicats à interpréter, ne sachant pas si ils sont arrivés réellement ou le fruit du « travail du rêve » [65, 68].

### **2.2.3 Les états catatoniques**

Des états catatoniques classiques ont été décrits sous un nom différent dans la littérature psychiatrique longtemps avant que Kahlbaum n'ait inventé le terme en 1969 [68-69]. Le concept de catatonie lui-même a changé depuis son commencement. Considéré à l'origine comme une maladie, il n'a été reconnu comme un syndrome que vers la fin du siècle dernier [70-71].

Pendant cette période il a été décrit en association avec la schizophrénie, la pathologie maniaco-dépressive, la confusion, les états engendrés par les drogues, future iatrogénie et les encéphalites [72-77]. La vision syndromique n'a été possible que par un éloignement des critères nosologiques de Kahlbaum. Celle-ci a été partiellement basée sur le fait que l'aspect de la catatonie était le reflet d'un dysfonctionnement d'un hypothétique centre cérébral pour le mouvement. Cette croyance s'explique historiquement, du fait de l'influence de la psychiatrie allemande via Wernicke sur la vision de Duchenne du mouvement, de l'impact clinique d'un état post-encéphalitique et sa conséquence sur les définitions et interprétations de la catatonie et la tendance à vouloir développer une approche unifiée des troubles de l'action incluant l'akinésie, la catalepsie et les autres désordres du mouvement des ganglions de la base [73].

D'après Kahlbaum, la catatonie constitue un niveau dans l'évolution de « la psychose unitaire » et serait caractérisée par un négativisme psychotique, un mutisme, une catalepsie, des stéréotypies, des verbigérations, des troubles somatiques et une hyper ou hypoactivité. L'association entre catatonie et stupeur est mentionnée par Kahlbaum dans son analyse de la « melancholia attonita », un concept de Baillarger qu'il avait voulu intégrer dans sa classification [70, 78].

Un patient dans cet état est « entièrement immobile, muet, avec un faciès semblable à un masque rigide, les yeux se concentrant sur un point distant, dépourvu de toute réaction ou mouvement aux stimuli ; il peut développer une flexibilité cireuse comme dans les états de catalepsie... » [70]. La stupeur et la catatonie ne sont, cependant, que très peu liées.

La fréquence de la stupeur varie selon l'étiologie de l'état catatonique, environ 51% dans les psychoses affectives, 56% dans celle en rapport avec un syndrome organique cérébral et 75% dans celle liée à la schizophrénie [79]. Les 29 cas originaux de Kahlbaum ne retrouveront que 33% de cas de stupeur reconnaissable. Cette stupeur catatonique est réversible, des cas ont été décrits avec des patients atteints de stupeur catatonique pouvant jouer au tennis de table pendant un moment avant de retrouver leur état clinique précédent [80].

La catatonie périodique peut aussi provoquer une stupeur et pendant cet état, qui se développe soudainement, le patient « devient totalement immobile, akinétique, dans son lit regardant fixement en avant. Il y a un degré variable de rigidité, un petit tremblement ou une secousse athétosique...il semblerait que le patient ne comprenne que quelques fragments de ce que l'on lui dit...le patient montre une grande réduction aux stimuli, autant qu'un mutisme et un négativisme » [81]. Aucun chiffre n'a été donné concernant ce type de syndrome.

La stupeur, la catatonie et la catalepsie sont souvent considérées comme limitrophes, c'est tant historiquement que cliniquement faux et cela a prêté à confusion. La catatonie est un état clinique transnosographique. Dans une récente étude, deux facteurs ont été identifiés dans la catatonie ; facteur I : négativisme, stupeur et mutisme ; facteur II : catalepsie, stéréotypie et coopération automatique ; ceci correspondant bien à la « description classique de la catatonie » [82].

Des syndromes catatoniques accompagnent aussi les états dépressifs sévères et peuvent avoir comme caractéristique un état de stupeur [74, 82]. Des syndromes avec « négativisme et catalepsie » ont aussi été décrits par administration de bulbo-capnine, de morphine, d'endorphines, de phénothiazine et du valproate de sodium que nous développerons par la suite [83-86].

#### **2.2.4 Les états dépressifs sévères**

La toute première étude moderne sur la stupeur, dont le terme était stupidité à l'époque, contenait un certain nombre de stupeur mélancolique [87]. En effet, Baillarger a considéré la stupeur dépressive comme le paradigme de toutes les stupeurs et a mis en évidence la mélancolie avec son contenu d'hallucinations et d'illusions.

Il a soutenu une vision syndromique de la stupeur et a considéré la « melancholia atonita » comme une des variétés de la lypémanie, terme traduisant la mélancolie du psychiatre Esquirol [88]. Krafft-Ebin décrivit la stupeur en relation avec les désordres affectifs et Kraepelin l'imita par la suite [69, 89]. Hoch dans un monographe, choisit de séparer les « stupeurs bénignes » des désordres affectifs et les « stupeurs malignes » de la schizophrénie [90]. Par cela il suivit Newington qui a décrit les types « anergiques » et « délirants » [91]. La corrélation clinique entre la stupeur et les divers désordres affectifs psychotiques est à présent inexistante. Par exemple on ne sait pas si la stupeur est plus commune dans les psychoses uni ou bipolaires, ou si elle constitue l'étape la plus sévère dans l'évolution du ralentissement psychomoteur [92].

De nos jours, la stupeur dépressive est rare, les raisons l'expliquant ne sont pas claires si ce n'est que la rapidité du premier traitement peut interrompre son apparition.

Kendel trouva une stupeur présente dans 2,3% des 382 patients dépressifs de l'hôpital de Maudsley selon la classification ICD-7 mais ne donna aucun détail concernant le ralentissement psychomoteur, la sévérité et la relation avec un trouble uni ou bipolaire. Weitbrecht et Tellenbach ne mentionnent pas la stupeur dans leur description clinique des « désordres affectifs endogènes » [93-94].

Les auteurs classiques ont considéré la stupeur dépressive comme le résultat d'une « inhibition psychique », comme une sévère forme d'abandon, où le ralentissement psychomoteur prend sa conclusion finale. La stupeur catatonique, en revanche serait le résultat d'un « blocage » d'une fonction [95]. Cette distinction hypothétique les a menés à croire que des différences cliniques pourraient être identifiées. Ainsi, la posture et la rigidité plastique de la stupeur catatonique ont été interprétées comme la manifestation d'une « tension interne » résultant de la contraction simultanée des muscles agonistes et antagonistes. Au contraire, la stupeur de la dépression était décrite comme un état hypotonique, rarement accompagné d'une flexibilité cireuse et moins intense qu'une stupeur catatonique. Le « tuyau de plomb » ou « flexibilité cireuse » de la stupeur catatonique est remplacé par le trouble extrapyramidal de la « roue dentée », de la mélancolie stuporeuse, lors de la mobilisation du coude.

### **2.2.5 L'hystérie**

Si des rapports dans la littérature mentionnent un état stuporeux en réaction à un stress important, une anxiété aiguë, ou une maladie physique sévère et que ces états sont comparables à ceux vus dans les états psychotiques, il faut les différencier des « fugues hystériques » et des « stupeurs dissociatives » où la participation de la conscience est peu claire [96]. Environ 10% des stupeurs d'une étude étaient considérées comme ayant une origine hystérique [65]. Un lien entre ces états et les « phénomènes de blocage » chez les animaux secondaire à un stress, a été suggéré. Cette stupeur réalise chez les patients un état d'immobilisme avec réduction de la motricité volontaire et du langage et conservation de la réactivité par le regard [97]. Des publications sporadiques rapportent des épisodes de stupeur dissociative dans les deux heures suivant une anesthésie générale, résolutive après l'administration de lorazépam per os et en préopératoire d'un anévrisme de la carotide interne avec une stupeur, associée à des mouvements de décortication inexplicable par les examens complémentaires et auto résolutive [98-99]. Cette stupeur dissociative a été individualisée par la CIM-10, elle est, bien entendu, à différencier de la stupeur catatonique et mélancolique [100].

### **2.2.6 L'état de stress aigu**

Succédant à l'alarme et précédant la défense, qui n'en est que le résultat, l'effet essentiel du stress est la mobilisation des ressources de l'individu.

La réaction de stress normale mobilise des processus biologiques et physiologiques maintenant bien connus : libération d'endorphines, accroissement des défenses immunitaires, cascade d'informations et d'ordres, par voie nerveuse ou par voie humorale, entre les organes sensoriels, le cortex cérébral, les centres mésencéphaliques, le système nerveux neurovégétatif, l'hypophyse, la surrénale et les effecteurs physiologiques. Ces processus mobilisateurs ont pour effet de mettre l'organisme en état physiologique d'alerte et de défense : accélération du rythme cardiaque, élévation de la tension artérielle, libération de sucre dans le sang, fuite du sang de la périphérie vers les organes, tension musculaire, etc.

À côté de ces aspects physiologiques, les aspects psychologiques de la réaction de stress méritent d'être davantage connus : le stress est focalisateur d'attention, mobilisateur d'énergie et incitateur à l'action. En effet, il chasse toutes les pensées et rêveries en cours pour diriger et centraliser l'attention sur la situation dangereuse, dans une prospection sélective des signaux pertinents ; il mobilise les capacités d'éveil, d'évaluation de la situation, d'inventaire des moyens de faire face, de rappel en mémoire des schémas de réponse appris, de raisonnement déductif sur la suite des événements et d'élaboration d'une bonne décision ; enfin, il arrache le sujet à son indécision et à son attentisme pour lui inspirer, par le jeu d'une anxiété anticipatrice pénible et requérant d'être calmée, le désir d'agir et d'agir rapidement. La réaction de stress normale est donc une réaction utile, adaptative, qui inspire au sujet les décisions et les conduites propices à le soustraire au danger ou à aider autrui à s'y soustraire [101].

Trop intense, répété à de courts intervalles ou prolongé à l'excès, le stress épuise les réserves énergétiques et les capacités de contrôle émotionnel du sujet et donne lieu alors à des modalités de stress dépassé, archaïques, stéréotypées et souvent inadaptatives. On a distingué quatre réactions de stress dépassé.

La première est une réaction de sidération, rendant le sujet stupéfait sur le plan cognitif, stuporeux sur le plan affectif et sidéré sur le plan moteur. Dans certaines catastrophes on voit ainsi des victimes rester immobiles dans les flammes alors qu'elles n'auraient que quelques mètres à parcourir pour s'en dégager, ou des responsables demeurer frappés de stupeur et incapables de prendre une décision. La seconde est l'agitation, incoordonnée et stérile : les sujets ressentent un impérieux besoin d'agir, mais, dépassés par la situation et incapables d'élaborer une décision adaptée, ils libèrent leur tension dans la gesticulation. La troisième est la fuite panique, où le sujet trouve aussi dans l'action impulsive la libération d'un excès de tension psychique insupportable ; cette fuite panique peut être presque adaptative, soustrayant son auteur au danger, même au prix de violence contre tout ce qui lui fait obstacle. La quatrième, moins connue mais plus fréquente, est l'action automatique : le sujet, en état de choc et de désarroi, incapable de délibérer pour choisir la meilleure solution, exécute comme un automate les gestes et séquence de gestes qui lui viennent spontanément à l'esprit, ou qu'il copie sur ses voisins.

Nous pouvons donc observer une stupeur lors de la première réaction lors d'un stress dépassé mais aussi après un intervalle de temps libre, suite à un traumatisme direct comme nous avons vu dans les traumatismes crâniens, mais aussi suite à un stress aiguë.

Ces états de stress post-traumatique, influencés par des facteurs de vulnérabilité individuels, constituent donc une réponse différée ou prolongée à une situation ou un évènement particulièrement stressant. Les symptômes typiques comprennent la reviviscence répétée de l'évènement traumatique, lorsqu'il n'y a pas eu d'amnésie de l'épisode, dans des souvenirs envahissants. Ils surviennent dans un contexte durable d'anesthésie psychique, d'émoussement émotionnel, de détachement par rapport aux autres, d'anhédonie, d'insensibilité à l'environnement. A l'extrême une véritable stupeur peut s'installer, ce syndrome est rare mais pas exceptionnel [102] [103].

Les travaux de Kubler Ross sur le processus de deuil mettent aussi en évidence cette notion de stupeur au décours de la première étape : « C'est une véritable stupeur psychomotrice avec perte de tonus. Le système nerveux devient incapable de subir l'invasion. Cela se produit lors d'un évènement brutal lorsque l'énergie libérée par les corticosurrénales ne trouve pas la voie de sortie : fuite ou attaque. Le sujet se fige brusquement, incapable du moindre mouvement. » [104].

### **2.2.7 Le syndrome de Münchhausen**

Le syndrome de Münchhausen désigne un comportement défini par une trilogie symptomatique associant des troubles factices d'apparence aiguë conduisant à une démarche médicale lourde, de multiples démarches diagnostiques d'un hôpital à l'autre et à des fabulations biographiques incessantes et discontinues.

L'historique est intéressant puisqu'un mythomane irlandais, Rudolf Raspe, va créer une multitude de récits imaginaires à partir du baron Hieronymus von Münchhausen, puis un médecin anglais, le docteur Asher consacra une partie de ses études aux malades trompeurs et aux troubles factices qui précisera cette entité nosographique en 1951 [105].

Asher oppose ce syndrome aux simulateurs ; à l'inverse du simulateur qui poursuit un but déterminé, ces patients semblent n'avoir rien d'autre à gagner que la déconvenue d'investigations et d'opérations inutiles. Ils sont exceptionnellement tolérants aux décisions médicales, mais sortent volontiers d'eux-mêmes après quelques jours d'hospitalisation alors que les soins sont en cours. Le patient pourra donc par iatrogénie mimer une pathologie et notamment ici une stupeur, avec des médicaments psychotropes.

Il faut aussi nommer le syndrome de Münchhausen par procuration, décrit par Meadow en 1977 [106], qui désigne des sévices secrètement exercés sur un enfant par sa mère ou plus rarement par son père, directement ou en provoquant des investigations inutiles et dangereuses. Le degré de gravité varie selon les cas : altération d'une histoire médicale, falsification de prélèvements biologiques, injection de substances toxiques. Certaines observations de syndrome de Münchhausen par procuration mettant en scène deux adultes ont été mentionnées et notamment dans le syndrome stuporeux récurrent idiopathique [107].

## **2.3 LES ETATS DE STUPEUR METABOLIQUE ET ENDOCRINIENS**

### **2.3.1 Les encéphalopathies**

L'encéphalopathie est un mot qui a été formé par Louis Tanquerel des Planches au 19<sup>ème</sup> siècle à partir des racines grecques : *enkephalos* désignant le « cerveau » et *pathos* relatant « ce que l'on éprouve, souffrance » Actuellement le terme est général désignant toute affection touchant de façon diffuse l'encéphale.

#### **2.3.1.1 L'encéphalopathie hépatique**

L'encéphalopathie hépatique est l'ensemble des troubles neuropsychiatriques aigus ou chroniques dû à la diversion du sang portal dans la circulation systémique secondaire à une insuffisance hépatocellulaire ou à un shunt porto-cave. Les principales causes sont l'hépatite en phase aiguë et la cirrhose en phase chronique.

Les mécanismes physiopathologiques sont complexes et multifactoriels, les principaux sont [108]:

- L'accumulation d'ammonium, (NH<sub>3</sub>) par diminution de la clairance hépatique et présence de voies de dérivation porto-systémiques.
- L'altération de la neurotransmission par déséquilibre des acides aminés périphériques.

- L'activation du système de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et du récepteur aux benzodiazépines.
- L'altération de la membrane hémato-encéphalique.

Le diagnostic doit être évoqué devant :

- Des signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire aiguë ou chronique.
- L'absence de signe clinique en faveur d'une autre maladie neurologique ou psychiatrique.
- Des signes neuropsychiques d'encéphalopathie hépatique associant :
  - Des troubles du comportement et des fonctions intellectuelles.
  - Des troubles moteurs.
  - Des troubles de la conscience pouvant se résumer dans le tableau ci-dessous :

STADES	NIVEAU DE CONSCIENCE	PERSONNALITE ET INTELLECT	SIGNES NEUROLOGIQUES	ANORMALIES EEG	AMMONIE MIE EN $\mu$ G/DL
Sub-clinique.	Normal	Normal	Anomalies seulement sur tests psychométriques	Aucune	< 150
I	Inversion du rythme du sommeil Fatigue	Troubles de la concentration Confusion légère Irritabilité	Troubles de la coordination, Apraxie, Finger tremor (trouble de l'écriture)	Ondes triphasiques (7/8 cycles/sec)	151-200
II	Léthargie	Désorientation Amnésie	Flapping tremor Hypo-réflexie Dysarthrie	Ondes triphasiques (5/7 cycles/sec)	201-250

III	Somnolence Confusion <b>Stupeur</b>	Désorientation Agressivité	Flapping tremor Hyper-réflexie Signe de Babinski Rigidité musculaire	Ondes triphasiques (3/5 cycles/sec)	251-300
IV	Coma	Aucun	Décérébration	Activité delta < 3 cycles/sec	> 300

Tableau 1 : Les différents stades de l'encéphalopathie hépatique.

L'état de stupeur peut donc se rencontrer à un stade III, avancé de l'encéphalopathie hépatique [109].

### 2.3.1.2 L'encéphalopathie de Gayet-Wernicke

L'alcoolisme représente environ une cause directe ou indirecte de 15 à 25 % des hospitalisations et d'environ 35 000 décès par an en France. Une consommation excessive d'alcool est susceptible d'entraîner un dysfonctionnement et des altérations du système nerveux central ou périphérique. L'action nocive de l'alcool peut s'expliquer par un effet toxique direct ou par le biais d'un état carenciel ou d'un dysfonctionnement hépatique. Dans certaines situations, l'alcool n'a pas de responsabilité exclusive, mais intervient comme facteur favorisant, éventuellement en fonction de dispositions génétiques. Il y a bien aussi, à côté de la dimension neurologique, une importante dimension psychiatrique.

Le prototype de l'encéphalopathie carencielle est l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke. Le début peut coïncider avec un sevrage, mais le plus souvent s'inscrit dans le cadre d'une dénutrition, avec fréquemment des conditions sociales défavorables qui sont un facteur de risque retard au diagnostic.

L'étiopathogénie de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke est une carence en vitamine B1, parfois induite par un apport glucidique. Sur le plan physiopathologique, on observe de la nécrose, de la prolifération capillaire, des pétéchies et de la gliose réactionnelle dans les

régions péri-aqueducuales, du plancher des III et IV ventricules, des corps mamillaires, du thalamus et du cervelet.

Le siège des lésions rend compte de la sémiologie :

- Signes oculomoteurs, paralysie oculomotrice, paralysie de fonction, nystagmus.
- Signes cérébelleux statiques.
- Syndrome confusionnel.

Le traitement est une urgence par administration parentérale de vitamine B1.

La présentation stuporeuse de l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke varie selon les études de 2 à 4% [110-111].

Le pronostic est toujours réservé, car si les troubles de la vigilance, les manifestations oculomotrices et les troubles de l'équilibre régressent, le risque est grand de constater, lorsque la vigilance est redevenue normale, un déficit mnésique majeur caractérisant le syndrome de Korsakoff.

L'amnésie est antérograde avec une amnésie rétrograde souvent étendue associée à des fabulations et des fausses reconnaissances en rapport avec les lésions électives du circuit mnésique de Papez, au niveau des tubercules mamillaires et des noyaux dorso-médians du thalamus.

Notons qu'une autre carence, en vitamine PP, peut être responsable d'un syndrome confusionnel d'aggravation progressive associé à une hypertonie extrapyramidale, des lésions cutané-muqueuses inconstantes et des troubles digestifs : c'est l'encéphalopathie pellagreuse.

### 2.3.1.3 L'encéphalopathie urémique

Les altérations des liquides intra et extracellulaires lors de l'insuffisance rénale induisent des modifications dans les transports membranaires et perturbent les fonctions cellulaires secondairement à des toxines urémiques, cependant celles-ci ne sont pas encore bien connues. L'urémie est un syndrome clinique d'insuffisance rénale et sa totale expression se manifeste

dans un contexte de dysfonctions de multiples organes. L'urémie est causée par deux principaux mécanismes : l'accumulation excessive du produit du métabolisme des protéines et la perte de la fonction homéostatique et endocrinienne, intrinsèque au rein. L'encéphalopathie urémique est la manifestation cérébrale de l'urémie.

Il est à noter que des prévisions de multiples études montreraient une progression exponentielle d'insuffisance rénale terminale : elle concerne 650 000 patients aux Etats-Unis en 2010 et une prévision de 2 millions en 2030 [112].

La manifestation d'une encéphalopathie urémique aiguë est un florilège de signes cliniques neuropsychiatriques pouvant aller de la simple dysfonction exécutive au coma.

La somnolence, l'insomnie, les troubles de la concentration, l'hyperexcitabilité neuromusculaire sont des symptômes précoces, l'astérisis, les myoclonies, une chorée, des convulsions et des troubles de la conscience évoluant vers le coma sont des symptômes typiques de l'insuffisance rénale sévère.

L'encéphalopathie urémique chronique a une présentation clinique plus insidieuse : les signes cliniques précédents sont présents mais à un stade moins avancé. Les céphalées, le syndrome de jambes sans repos, le changement de comportement avec une apathie sont communs.

L'état de stupeur se retrouve dans le stade terminal évolutif d'une encéphalopathie urémique chronique [113].

Le traitement lui-même de l'insuffisance rénale par une dialyse trop rapide peut créer un état de stupeur : c'est le syndrome de déséquilibre dialytique [114].

#### 2.3.1.4 L'encéphalopathie respiratoire

Plum and Posner ont défini l'encéphalopathie respiratoire comme un état encéphalopathique secondaire à une insuffisance respiratoire, souvent d'étiologies concomitantes comme hypercapnie, l'hypoxémie, un épuisement respiratoire, une infection systémique ou une insuffisance cardiaque congestive [115].

La rétention de dioxyde de carbone est la cause la plus commune d'encéphalopathie respiratoire [116].

La présentation clinique générale se traduit par des céphalées, une confusion, une ataxie, des myoclonies, un astérisis et des troubles de la vigilance comme une stupeur et un coma. Le stade terminal est la carbonarcose. [117].

### 2.3.1.5 Associées ou non à un trouble biologique individualisable

#### 2.3.1.5.1 L'hypercalcémie

L'hypercalcémie est une anomalie métabolique fréquente. Elle peut être découverte fortuitement, à l'occasion d'un bilan sanguin systématique ou d'entrée à l'hôpital, mais elle peut aussi être découverte dans le cadre de l'urgence. Un très grand nombre de symptômes pour la plupart non spécifiques peuvent traduire une hypercalcémie.

- Signes neuropsychiques avec une léthargie, fatigue, dépression, troubles de la mémoire, troubles de la personnalité, jusqu'à la confusion, stupeur et coma,
- Signes néphrologiques : polyurie-polydipsie, lithiase rénale calcique, néphrocalcinose, insuffisance rénale,
- Signes osseux qui sont plus spécifiques de l'hyperparathyroïdie comme étiologie de l'hypercalcémie. : douleurs osseuses diffuses, ostéoporose purement radiologique repérée à l'ostéodensitométrie, ostéomalacie, chondrocalcinose, et ostéite fibrokystique dans les formes anciennes,
- Signes abdominaux : constipation, nausées, ulcère peptique, pancréatite,
- Autres signes comme une faiblesse musculaire proximale, kératite, conjonctivite, prurit, hypertension, signe à l'électrocardiogramme avec raccourcissement du segment QT.

La richesse et la gravité des signes suivent, en général, le niveau calcémique, auquel il faut intégrer la protidémie, puisque 45% du calcium est fixé aux protéines. Le dosage du calcium ionisé permet d'obtenir le reflet exact du calcium actif.

Pour les formes modérées, inférieure à 120 mg/L soit 3 mmol/L, les patients sont souvent asymptomatiques où les seuls signes retrouvés sont aspécifiques comme l'asthénie et des troubles de l'humeur.

Dans les hypercalcémies graves, le niveau calcémique est en général supérieur à 130 mg/L soit 3,25 mmol/L. La déshydratation est toujours présente et entretient l'élévation de la calcémie ; en effet, la déshydratation induite par la polyurie ou les troubles digestifs entraîne une insuffisance rénale, aggravant l'hypercalcémie en réduisant la clairance calcique. Dans ces hypercalcémies graves, on assiste à des troubles de la vigilance et notamment la stupeur.

Une stupeur catatonique secondaire à une hyperparathyroïdie, un état de stupeur révélant une hypercalcémie grave secondaire à des métastases tumorales sont rapportés de multiples fois dans la littérature [118-120].

#### 2.3.1.5.2 L'hyperosmolarité et l'acidocétose

Réunis dans le même chapitre, ces deux entités doivent être bien différenciées. L'état de stupeur se retrouve dans la phase précédant le coma qui est souvent insidieux et progressif, pouvant durer plusieurs jours.

L'hyper-osmolarité représente 5 à 10 % des comas métaboliques des diabétiques, de pronostic sévère chez les patients âgés ou avec une débilité sous jacente. Elle se caractérise par une déshydratation massive pouvant se définir par une osmolarité supérieure à 350 mmol/L due à une hyperglycémie majeure supérieure à 33 mmol/L et à une hypernatrémie.

Physiopathologiquement, l'hyper-osmolarité est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu : l'hyperglycémie initiale est responsable d'une polyurie dite « osmotique ». Cette polyurie, non ou insuffisamment compensée par les apports hydriques, entraîne une hypovolémie. Cette hypovolémie induit une insuffisance rénale fonctionnelle provoquant une rétention sodée, et une élévation importante du seuil rénal du glucose. La glycémie s'élève fortement. La polyurie n'est plus alors « vraiment osmotique ». Elle persiste jusqu'à ce que la chute de la perfusion rénale entraîne une oligo-anurie.

Le début est insidieux, progressif, durant plusieurs jours voire 1 à 3 semaines, marqué par une polyurie, une adynamie, et les premiers signes de déshydratation.

Cliniquement, on retrouve [121]:

- Une intense déshydratation globale :
  - intracellulaire : sécheresse de la face inférieure de la langue du sillon gingivo-jugal, disparition de la moiteur axillaire, hypotonie des globes oculaires, soif, perte de poids,
  - extracellulaire : veines déprimées, marbrure des téguments, pli cutané non interprétable chez le sujet âgé, surtout hypotension artérielle au moins comparativement aux chiffres antérieurs.
- Des signes neurologiques :
  - les troubles de la conscience allant de l'obnubilation, au coma en passant par la stupeur [122], sont bien corrélés au degré d'hyper-osmolarité,
  - il existe parfois des signes neurologiques en foyer : déficit moteur ou sensitif, asymétrie des réflexes, signe de Babinski, hémianopsie,
  - des crises convulsives sont fréquentes, souvent localisées, parfois même généralisées, aggravant le pronostic.
- Des signes digestifs avec nausées, voire vomissements et douleurs abdominales sont fréquents.

Enfin, on note l'absence de signe de cétose corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. Cette inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance au début du processus d'une insulïnémie périphérique insuffisante pour permettre la pénétration intracellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse.

Avant l'insulinothérapie, l'acidocétose aboutissait à un coma entraînant en quelques heures le décès. Bien que le « coma clinique » ne caractérise que 10 % des cas, le terme de coma a été gardé pour désigner l'acidocétose sévère. Sa fréquence a diminué grâce à l'éducation des diabétiques, au moins dans les centres de diabétologie spécialisés. Néanmoins, l'incidence annuelle reste d'environ 4 ‰ des diabétiques.

D'un point de vue physiopathologique, l'acidocétose est la conséquence d'une carence profonde en insuline. La chute de l'insulïnémie entraîne hyperglycémie et cétose :

- L'hyperglycémie est due :
  - à l'absence de transport insulino-sensible du glucose dans le tissu adipeux et le muscle,
  - à la glycogénolyse hépatique,
  - et surtout à la néoglucogenèse.
- L'acidocétose est secondaire à l'insuline qui inhibe la lipase adipocytaire en étant la seule hormone anti-lipolytique. La carence en insuline provoque donc un accroissement de la lipolyse. Cet accroissement de la lipolyse entraîne une libération des acides gras libres qui seront oxydés pour former des acides cétoniques.

Habituellement, l'installation de l'acidocétose se fait progressivement avec une phase dite de « pré-coma » de plusieurs jours : polydipsie, polyurie, perte de poids, crampes nocturnes, troubles visuels, souvent apparition d'une discrète dyspnée et de troubles digestifs. Le malade diabétique correctement éduqué a donc le temps de prévenir cette phase. Cependant, ce stade peut être dépassé, on parle donc d'acidocétose sévère.

Il est intéressant de noter que 10 % seulement des malades atteints d'acidocétose sont dans un coma clinique, alors qu'à l'opposé, 20 % ont une conscience parfaitement normale, les autres patients étant stuporeux [123-124].

Les signes cliniques sont :

- La polypnée est un signe fondamental présent dans 90 à 100 % des cas, tantôt dyspnée à 4 temps type Kussmaul, tantôt respiration ample et bruyante. La fréquence respiratoire est toujours supérieure à 20 et peut atteindre 30 ou 40. En cours d'évolution, la mesure de la fréquence respiratoire est un bon indice de l'évolution de l'acidose en l'absence de pneumopathie. Par ailleurs, on note l'odeur caractéristique d'acétone exhalée.
- La déshydratation est globale, le collapsus est retrouvé dans 25% des cas.
- L'hypothermie est fréquente, y compris en cas d'infection. Si on ajoute que l'acidocétose peut entraîner une hyperleucocytose, on voit que ni la prise de la température, ni la numération formule sanguine, ne sont d'un grand secours pour

diagnostiquer une infection, du moins dans les premières heures. Au contraire, une hypothermie profonde inférieure à 35°C témoigne souvent d'une infection sévère de mauvais pronostic.

- Les signes digestifs sont fréquents. Les nausées ou vomissements se voient dans 80 % des cas. Les vomissements aggravent la déshydratation et la perte ionique. Ils exposent aux risques de fausses routes trachéales et peuvent provoquer un syndrome de Mallory-Weiss. Les douleurs abdominales se voient dans 40 % des cas, surtout en cas d'acidose sévère, et surtout chez l'enfant, sources d'erreurs diagnostiques redoutables avec un abdomen chirurgical.

Finalement, la constatation d'un syndrome clinique d'acidose, d'une hyperglycémie capillaire supérieure à 13,7 mmol/l soit 2,50 g/L, d'une glycosurie et d'une cétonurie importante, permet d'entreprendre un traitement énergétique avant le résultat des examens biologiques plus complets.

#### 2.3.1.5.3 L'hyponatrémie hypotonique

L'hyponatrémie est une perturbation biologique fréquente, dont le diagnostic est conventionnellement retenu quand la natrémie est inférieure à 135 mmol/L.

Les hyponatrémies, dans la grande majorité des cas asymptomatiques, sont découvertes habituellement de manière fortuite, à l'occasion d'un bilan systématique lors d'une consultation ou d'une hospitalisation.

Dans quelques cas cependant, quand elles sont profondes, c'est-à-dire inférieure à 120mmol/L et surtout d'installation brutale en moins de 48H, elles peuvent s'accompagner de manifestations cliniques : digestives avec un dégoût de l'eau, des nausées, des vomissements, une asthénie, des crampes musculaires et surtout neurologiques avec troubles de la conscience dont la stupeur et des convulsions.

Ces troubles neurologiques qui constituent la principale menace des hyponatrémies sévères, sont l'expression d'une modification importante et rapide de l'osmolarité extracellulaire, qui au niveau cérébral, est responsable d'un œdème pouvant entraîner un engagement.

Ces hyponatrémies peuvent apparaître autant dans des contextes de déplétion hydrosodée que de rétention de sodium et d'eau. Dans les deux cas, l'hyponatrémie s'accompagne d'une hypo-osmolarité plasmatique du fait d'un bilan d'eau pure positif. Cette eau pure provient d'une sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) persistante malgré l'hyponatrémie et l'hypo-osmolarité plasmatique. Elle est induite par une hypovolémie associée qui s'observe lors des déplétions hydrosodées c'est-à-dire les hypovolémies vraies ou lors des rétentions.

Cette hypovolémie, puissant déterminant de la sécrétion d'ADH, entraîne ainsi une dilution hypotonique du contenu plasmatique.

Trois groupes étiologiques doivent être distingués dans le cadre de ces hyponatrémies hypotoniques. L'état d'hydratation extracellulaire clinique avec une hydratation normale, une hyperhydratation ou une déshydratation, est le principal guide de cette différenciation :

- Les hyponatrémies associées à une déshydratation extracellulaire Ce sont les hyponatrémies les plus fréquentes. Elles sont également appelées hyponatrémies de «déplétion» car leurs étiologies entraînent une déplétion hydrosodée par voie digestive, cutanée ou rénale. Pli cutané, oligurie, et hypotension artérielle dominent la clinique.
- Les hyponatrémies associées à une hyperhydratation extracellulaire appelées également hyponatrémie par «inflation ». Trois défaillances d'organes sont concernées par cette variante d'hyponatrémie hypotonique : le cœur par insuffisance cardiaque congestive, le foie par cirrhose décompensée et le rein par syndrome néphrotique. L'hypovolémie relative ou efficace que l'on observe lors de ces 3 défaillances est responsable d'une double stimulation : celle de l'axe rénine-angiotensive-aldostérone qui engendre une rétention hydrosodée ; celle de l'ADH qui rend cette rétention hypotonique. Cliniquement on observe des œdèmes déclives, des épanchements séreux, un œdème pulmonaire, etc.
- Les hyponatrémies avec hydratation extracellulaire normale sont le fait d'un bilan d'eau pure positif soit par boissons excessives soit par sécrétion ADH accrue du fait de certaines pathologies ou de la prise d'autres médicaments. L'abus d'ingestion d'eau ou de boissons hypotoniques peut entraîner une hyponatrémie par dilution, sans modification significative du volume d'eau extracellulaire, quand les volumes ingérés sont supérieurs aux capacités maximales d'élimination rénale. Cette potomanie relève

habituellement d'un trouble psychiatrique sévère comme la schizophrénie par exemple. Elle est également décrite après ingestion de fortes quantités de bière chez les dénutris. Des médicaments à effets ADH, potentialisant ou stimulant sa sécrétion, peuvent engendrer une hyponatrémie hypotonique ; il en est de même d'un grand nombre d'affections cancéreuses en particulier par le biais d'une sécrétion inappropriée d'ADH.

Des états de stupeur concomitante à une hyponatrémie secondaire à une prise d'ecstasy sont rapportés dans la littérature [125-127]

#### 2.3.1.5.4 L'hypoglycémie

Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie et d'une glycémie basse, et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie ; c'est la triade de Whipple.

Dans cette définition, deux points méritent l'attention : les symptômes et la glycémie basse doivent être simultanés et les symptômes, spécifiques, de neuroglucopénie doivent être différenciés de ceux, peu spécifiques et inconstants, de la réaction adrénérique qui accompagne l'hypoglycémie.

La glycémie seuil habituellement retenu pour le diagnostic d'une hypoglycémie, en dehors du diabète, est de 0,50 g/L soit 2,8 mmol/L. Chez le diabétique, la valeur retenue est 0,60 g/L soit 3,3 mmol/L.

Les signes de neuroglucopénie sont la manifestation d'une dysfonction focale ou généralisée du système nerveux. Ces signes sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient [128] :

Il peut s'agir :

- de faim brutale,
- de troubles de concentration,
- de fatigue,

- de troubles de l'élocution, du comportement, ou de symptômes psychiatriques francs,
- de troubles moteurs, hyperactivité, troubles de la coordination des mouvements, tremblements, hémiparésie, diplopie, paralysie faciale, etc.,
- de troubles sensitifs, paresthésies d'un membre, paresthésies péribuccales,
- de troubles visuels,
- de convulsions focales ou généralisées,
- de confusion.

Au maximum, le coma hypoglycémique est souvent caractéristique :

- de profondeur variable, avec une stupeur typique, jusqu'à des comas très profonds,
- de début brutal,
- souvent agité, avec sueurs profuses,
- avec signes d'irritation pyramidale et hypothermie.

Il est de règle, chez tout patient présentant des troubles de conscience, quelle qu'en soit la profondeur, de mesurer immédiatement la glycémie.

A ces symptômes de neuroglucopénie s'associent souvent des signes de la réaction adrénargique à l'hypoglycémie :

- anxiété, tremblements, sensation de chaleur,
- nausées,
- sueurs,
- pâleur,
- tachycardie, palpitations.

Ces symptômes sont souvent brutaux, favorisés par le jeûne et l'exercice physique.

Mori et al, sur une étude rétrospective de 53 patients étant passés aux urgences de l'hôpital de Tokyo pour hypoglycémie, ont retrouvé parmi cette cohorte 8 patients qui avaient une

glycémie inférieure à 0,30 g/L et 6 d'entre eux ayant manifesté des signes neurologiques relatifs à un état de stupeur, ne pouvant être réveillés que par de vigoureux stimuli [129].

Auer démontra en 2004, la corrélation entre état de stupeur, glycémie entre 1 et 2 mmol/L et onde delta à l'électroencéphalogramme [130].

### **2.3.2 Les dysthyroïdies**

Nous regrouperons ici la thyroïdite de Hashimoto, la crise thyrotoxique et le coma myxoedémateux.

La thyroïdite de Hashimoto ou thyroïdite chronique auto-immune est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie dans les pays non carencés en iode. L'atteinte thyroïdienne est caractérisée par une infiltration lymphocytaire, lymphocytes T prédominants, diffuse ou localisée de la glande thyroïde avec une destruction des follicules thyroïdiens associés à une fibrose [131]. La présence d'anticorps antithyroperoxydase et antithyroglobuline est retrouvée dans plus de 90 % des cas. Plus rarement sont retrouvés des anticorps antirécepteurs de la TSH dans 10 à 15 % des cas. Les sujets peuvent être porteurs d'un goitre ferme, élastique tel qu'il a été initialement décrit par Hashimoto ou d'une thyroïde atrophique.

Le premier cas d'encéphalopathie associée à une thyroïdite lymphocytaire chronique a été rapporté par Brain et al. en 1966 [132]. Il s'agissait d'un homme âgé de 48 ans ayant présenté de nombreux épisodes neurologiques régressifs (trouble de la conscience, confusion, hallucinations, hémiplégie, tétraplégie, hémianopsie) survenant un an après le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto alors que l'hypothyroïdie était corrigée. Une corticothérapie (prednisone 40 mg/j) avait été instituée pendant deux mois avec efficacité et une évolution avec un recul de plus de 10 ans.

Les complications neuropsychiatriques de l'hypothyroïdie sont décrites depuis longtemps et peuvent comporter un ralentissement psychomoteur, un syndrome dépressif, voire des manifestations psychiatriques chez le sujet âgé. Par ailleurs, des atteintes neurologiques à type d'ataxie cérébelleuse ou de polynévrite ont aussi été rapportées.

Le coma myxoedémateux est devenu une complication exceptionnelle. Ces troubles neurologiques ont la particularité d'être dépendants de l'état thyroïdien et de régresser avec la substitution hormonale [133-134].

La prédominance féminine de l'affection est très nette : 90 % des cas décrits sont des femmes âgées en moyenne de 40 ans [135-136]. Les manifestations cliniques sont variables. Le plus souvent, il s'agit de crises convulsives focales ou généralisées, associées à un syndrome confusionnel et à une altération de la conscience. Ces manifestations sont classées en deux groupes [135-136] :

- les manifestations évoquant une vascularite qui sont des accidents pseudo-ischémiques : déficits focaux associés ou non à des troubles cognitifs, des épisodes de confusion, des crises comitiales. Ces manifestations sont résolutes, mais peuvent récidiver ;
- les manifestations de type diffus où le début est insidieux : il existe une détérioration progressive des fonctions mentales pouvant conduire à la démence avec état confusionnel, psychose, somnolence ou coma. Les crises convulsives sont fréquentes, les myoclonies et les tremblements sont plus rares.

Il a été rapporté un cas de stupeur avec mutisme chez un patient de 72 ans, dans le Limousin en janvier 2000 [137].

Quant au statut thyroïdien, les patients présentant une encéphalopathie de Hashimoto sont le plus souvent en hypothyroïdie modérée, mais peuvent aussi être en euthyroïdie [136], exceptionnellement une hyperthyroïdie a été signalée [138].

Les explorations neurologiques sont peu contributives au diagnostic mais permettent d'éliminer les autres causes possibles de cette maladie neuroencéphalique comme les causes infectieuses, métaboliques, toxiques, vasculaires, néoplasiques et paranéoplasiques.

Au cours de l'encéphalopathie de Hashimoto, le taux plasmatique des anticorps anti-TPO est toujours élevé et signe l'affection mais ces taux ne sont pas corrélés avec l'état clinique [136].

L'évolution est toujours très favorable sous corticothérapie, soit bolus de méthylprednisolone ou prednisone de 1 ou 2 mg/kg selon la gravité du tableau clinique. En cas de coma, l'efficacité de la corticothérapie est remarquable en un à trois jours ; pour les autres manifestations neurologiques, l'amélioration survient en quatre à six semaines.

La crise thyrotoxique est une situation d'urgence liée à la complication aiguë d'une maladie de Graves-Basedow, thyroïdite auto-immune provoquant une hyperthyroïdie frustrée. Il s'agit d'une accentuation catastrophique du degré de thyrotoxicose entraînant un catabolisme accéléré, une hyperthermie, un état de déshydratation et de défaillance cardio-vasculaire. En phase terminale, une décompensation hépatique aiguë est fréquemment observée. La situation clinique peut être fortement trompeuse puisque le patient est dans un état d'apathie extrême, de stupeur. La situation évolue sans traitement vers un état de choc et le coma [139].

Notons enfin, une autre entité, l'évolution ultime d'une hypothyroïdie qui se caractérise par un déficit profond en hormones thyroïdiennes responsable d'un effondrement du métabolisme engendrant un coma myxoédémateux. Celui-ci est devenu exceptionnel, et est surtout rencontré chez les patients chirurgicaux. Un état stuporeux peut se rencontrer dans le cadre des troubles de la conscience précédant le coma [140].

### **2.3.3 Le syndrome d'embolie graisseuse**

Même si Zenker retrouve la présence de graisses dans les poumons d'un patient mort des suites d'un polytraumatisme en 1862, c'est à Von Bergmann que revient en 1873 la première description clinique d'un syndrome d'embolie graisseuse.

Selon la conception généralement admise, le syndrome d'embolie graisseuse est secondaire à l'augmentation de pression, au niveau du foyer de fracture, qui propulse dans la circulation sanguine des fragments graisseux d'origine médullaire [141-142].

Sa fréquence est difficile à évaluer précisément en l'absence de moyen de diagnostic de certitude, dans la littérature, elle varie de 0,5% à 30% en fonction du bilan traumatique et des critères diagnostiques choisis.

Habituellement, le début est progressif avec hypoxémie, confusion, fièvre et pétéchies, la médiane de survenue est vers la 24<sup>ème</sup> heure.

Cliniquement, la triade de Gurd, associant une atteinte respiratoire, neuropsychique et cutanéomuqueuse est classique et révélatrice, mais son association est loin d'être la règle. Il différencie trois critères majeurs, quatre critères mineurs [143]

- Critères majeurs :
  - Des pétéchies, retrouvées sur la conjonctive, les muqueuses buccales, le thorax, le cou et les creux axillaires sont pathognomoniques.
  - Les symptômes respiratoires avec dyspnée, tachypnée, crépitants bilatéraux et opacités diffuses bilatérales sur le cliché thoracique de face.
  - Des signes neurologiques avec confusion, stupeur [144], et coma.
  
- Critères mineurs :
  - Tachycardie supérieure à 120 battements par minute.
  - Hyperthermie supérieure à 39,4°C.
  - Ictère.
  - Atteinte rénale avec oligoanurie.
  
- Sur le plan biologique, on retrouve :
  - Thrombopénie avec une diminution de 50% par rapport aux taux à l'admission.
  - Diminution de l'hémoglobine de plus de 20%.
  - Macroglobulinémie grasseuse.

La présence d'un critère majeur et de quatre critères mineurs alors qu'il existe une macroglobulinémie est très en faveur du diagnostic.

Si la cause principale de décès reste l'insuffisance respiratoire, la présence de signes circulatoires et surtout neurologiques aggrave le pronostic du syndrome d'embolie grasseuse. Dans 70 à 85% des cas, on note une altération de la vigilance, confusion, stupeur jusqu'au coma, [145]. Dans certains cas, ces signes peuvent exister seuls sans autre manifestation clinique [146].

### 2.3.4 Les troubles thermiques

Les troubles thermiques englobent l'hypothermie et les hyperthermies malignes.

- L'hypothermie se définit par une température centrale inférieure à 35 °C.

La classification de l'hypothermie en fonction de son importance, de légère à grave, n'est pas établie de façon uniforme [147-149]. Il est décisif pour le choix de la procédure thérapeutique de se référer non pas à la classification par stade, mais à la présence d'une activité cardiorespiratoire ou d'une température inférieure à 30 °C [147].

L'état de stupeur se retrouve pour des températures centrales comprises entre 30 et 32°C [150], le décès survient dans 40% des cas.

Les signes cliniques concomitants sont :

- une bradypnée,
  - une bradycardie,
  - des frissons, mais en nette diminution par rapport à des températures supérieures,
  - une hypotension artérielle,
  - des pupilles normales ou légèrement en mydriase,
  - une baisse des réflexes ostéo-tendineux,
  - une arythmie sinusale ou atriale associée à des ondes J, « ondes d'Osborn », qui sont de petites sus dénivellations qui surgissent juste après le complexe QRS, surtout dans les dérivations précordiales.
- Les hyperthermies malignes ont comme point commun un débordement des mécanismes de thermorégulation responsable de l'hyperthermie. Celle-ci devient maligne lorsque, par son intensité, ou par sa cause, elle met directement la vie du sujet en danger. Diverses étiologies sont actuellement individualisées. Nombre d'entre elles ont pour origine une production excessive de chaleur induite par le muscle squelettique.

Il n'y a pas de limite supérieure précise à l'hyperthermie, bien que la mortalité augmente aux températures extrêmes. Plus qu'un chiffre absolu, c'est la pathologie sous-jacente qui semble intervenir sur le pronostic à court terme du patient. Ces observations sont corroborées par la bonne tolérance des hyperthermies à 42°C, provoquées chez des patients atteints de cancers métastasés [151]. Les conséquences cardiovasculaires d'une hyperthermie sont le plus souvent bien tolérées, avec une augmentation de 25 battements cardiaque par minute et par °C dans des conditions expérimentales [152]. De plus, une hyperthermie est responsable de convulsions chez le jeune enfant, sans critère délétère à long terme.

Les températures extrêmes, c'est-à-dire supérieure à 41,5°C provoquent des délires, des troubles de la conscience, pouvant aller de la stupeur jusqu'au coma. La pathogenèse de ces anomalies est multifactorielle et on a pu évoquer le rôle de l'hypoxie, de l'hypotension, d'une acidose métabolique et d'une déshydratation globale [153].

La plupart de ces anomalies neurologiques et biologiques se corrigent avec le traitement de la cause.

Outre l'hyperthermie maligne toxique des amphétamines [154], l'hyperthermie maligne d'effort survenant au cours d'un effort physique intense et prolongé, peut induire une stupeur [155].

Le syndrome malin des neuroleptiques est une pathologie qui nécessite que l'on s'y attarde :

Individualisé en 1961 par Delay et Deniker [156], le syndrome malin des neuroleptiques est une entité nosologique rare comparée à la large utilisation des neuroleptiques. Son diagnostic est, et doit rester un diagnostic d'élimination. Son pronostic reste sévère, avec une mortalité située entre 15 et 20%. Ce syndrome se développe en 24 à 72 heures ou plus et peut se poursuivre de 10 à 20 jours, après l'arrêt du médicament en cause. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'échelle de probabilité diagnostique admise par l'ensemble des auteurs [157-158]. Trois symptômes majeurs comme l'hyperthermie, la rigidité musculaire et la rhabdomyolyse sont hautement prédictifs de la maladie.

Une hyperthermie supérieure à 38,5°C en l'absence d'infection doit faire évoquer le diagnostic et arrêter tout traitement. La rigidité musculaire est habituellement de type extrapyramidal en « tuyau de plomb » et entraîne une diminution de la compliance thoracique source d'insuffisance respiratoire. La rhabdomyolyse est constante, parfois suffisamment importante pour se compliquer de nécrose tubulaire rénale.

Les manifestations mineures du syndrome sont moins prédictives de la maladie :

- sueurs, tachycardie, instabilité hémodynamique secondaire à un dysfonctionnement neurovégétatif.

Les troubles de la conscience varient de la stupeur catatonique [153], jusqu'au coma.

### **2.3.5 La typhoïde**

La fièvre typhoïde et paratyphoïde, du grec tymphos « torpeur », a été décrite en 1818 par Bretonneau. Ces maladies infectieuses sont causées par des *Salmonella* strictement adaptées à l'homme, *salmonella Typhi*, *salmonella Paratyphi A*, *B*, ou *C*.

Les données les plus récentes, selon l'OMS, de 2006, font état de plus de 22 millions de cas annuels et plus de 200 000 morts. En France métropolitaine, 75 cas ont été déclarés en 1996. Le taux de mortalité, qui était de 10 à 30% sans antibiotique, est actuellement de 1 à 4% [159].

La contamination se fait principalement par ingestion de boissons ou d'aliments et par contact avec selles et urines souillées.

Après une période d'incubation, très variable, quelques jours à deux semaines, surviennent des signes cliniques :

- Hyperthermie avec dissociation du pouls, en plateau, de 39 à 40°C
- Céphalées sans raideur de nuque
- Asthénie, anorexie, insomnie
- Douleurs abdominales diffuses avec diarrhée ou constipation
- Une prostration, avec de nombreuses facettes, du délire avec agitation, à la stupeur catatonique et au coma.

La stupeur se retrouve fréquemment dans de nombreuses études sur la fièvre typhoïde, 35% dans l'étude de Martin et al sur 210 enfants [160], 40% dans l'étude de Ali et al sur 791 cas [161], et 50% dans la série de Osuntokun et al sur 959 patients [162].

## 2.4 LES ETATS DE STUPEUR TOXIQUE

### 2.4.1 Les intoxications iatrogènes

De nombreux médicaments, issus de classes thérapeutiques très diverses peuvent être à l'origine d'effets secondaire de type stuporeux. Le problème de l'imputabilité lorsque le médicament incriminé est lui-même psychotrope est plus difficile à établir. Les états de stupeur, répertoriés par la suite, l'ont été sur la foi du Vidal© 2001, du Meyler's Side Effects of Drugs© et l'Aronson's Annual Side Effects of Drugs© et des multiples publications avec une iatrogénie confirmée [163-165].

- En neurologie, les antiépileptiques surtout le valproate de sodium et la lomotrigrine sont bien documentés [166-169].
- En psychiatrie, le syndrome malin des neuroleptiques [170-171], la maprotiline [172].
- En cancérologie, les donneurs de méthyl et notamment les nitroso-urées donnent 6% de stupeur, les asparaginases et le 5-azacytidines sont cités aussi [163, 173-174].
- En dermatologie, les kératolytiques sont incriminés [164, 175].
- En endocrinologie, les hormones glucocorticoïdes avec des cas de stupeurs catatoniques [164-165].
- En immunologie, l'immunosuppresseur tacrolimus [163, 176].
- En infectiologie, l'efavirenz©, inhibiteur non nucléosidique de la reverse transcriptase [163].
- En pneumologie, anti-histaminique et anti-allergique contenant de la diphenhydramine, avec des cas de stupeur catatonique rapportés. [164, 177-178].
- En gynécologie, la bromocriptine a été responsable de stupeur catatonique [179].

## 2.4.2 L'intoxication par le monoxyde de carbone

L'intoxication au monoxyde de carbone (CO) demeure, en ce début de XXI<sup>ème</sup> siècle, la première cause de morbidité et de mortalité toxique dans le monde. Cette intoxication potentiellement létale peut être volontaire dans le cadre d'une tentative d'autolyse ; elle est néanmoins, en Europe, plus fréquemment accidentelle. L'intoxication au CO, dont le diagnostic est difficilement porté du fait de son caractère insidieux, est un véritable problème de santé publique.

Le CO est un gaz inodore, incolore, insipide, non irritant, non suffocant, inflammable et potentiellement détonant identifié en 1799 par Priestley comme étant la cause de la nocivité des vapeurs résultant de la combustion du charbon. Il diffuse très rapidement en milieu ambiant en occupant tout l'espace disponible, ce qui est particulièrement dangereux en milieu fermé.

Les sources d'intoxication sont variables, et en France elles sont le plus souvent accidentelles, domestiques, collectives et hivernales ; le plus souvent par dysfonctionnement des appareils de chauffage et de production d'eau chaude utilisant tout combustible organique.

En France, on recense environ 5 000 à 8 000 intoxications par an dont 2 500 hospitalisations et 400 décès [180]. Ces chiffres sont probablement sous estimés du fait d'une sous déclaration par méconnaissance de la pathologie, le nombre de cas non reconnus étant évalué à 30%.

Les manifestations cliniques de l'intoxication au CO, dominées par les signes neurologiques, sont très polymorphes et variables d'un patient à l'autre, et d'un moment à l'autre, rendant parfois le diagnostic difficile, on retrouve :

- Des signes inauguraux avec selon une étude prospective de 629 patients sur 4 ans : céphalées 83%, vertiges 75%, faiblesse musculaire 75%, trouble digestif avec nausées et vomissements dans 51% et une perte de connaissance dans 33,5% des cas [181].
- Des signes neurologiques, outre le coma inaugural dans 13% des cas selon Raphael [182] ; et en fonction du taux de carboxyhémoglobine (HbCO) dans le sang : des crises comitiales, des altérations des fonctions cognitives mimant des pathologies psychiatriques comme un trouble psychotique ou neurologique comme un syndrome démentiel. Selon Heckerling, une stupeur intervient pour une HbCO entre 30 et 40%,

puis entre 40 et 50% on assiste à un coma, au-delà c'est l'atteinte cardiovasculaire avec décès [181].

- Des signes cardiaques et pulmonaires avec une tachycardie sinusale quasi constante, une douleur thoracique mimant un syndrome coronarien aiguë, une auscultation pulmonaire en rapport avec un œdème lésionnel.
- Des signes cutanéomuqueux, assez rare de 7 à 10% avec une classique teinte cochenille de la peau [183].

Le traitement reconnu comme référence depuis 1895 est l'oxygène, élément thérapeutique indispensable, permettant d'accélérer la dissociation de l'HbCO et de lutter contre l'anoxie tissulaire, administré à pression normale, ou à pression élevée dans des chambres hyperbares.

### **2.4.3 La maladie de Minamata**

La maladie de Minamata a été décrite en 1956, suite à un mal mystérieux qui touchait les villageois d'une ville du sud du Japon : Minamata.

Secondaire à l'accumulation d'un dérivé du mercure, le méthylmercure transmis par ingestion d'aliments contaminés, inhalation ou pénétration par la peau, la maladie de Minamata a été provoquée par la pollution d'une usine pétrochimique.

Cette intoxication est survenue chez plus de 17 000 personnes et 3 500 ont été certifiés souffrant de cette intoxication. Deux tiers de ces derniers sont décédés de la pathologie.

De nombreuses études ont exploré les signes cliniques de la contamination par le méthylmercure, les dysesthésies 80,5%, ataxie cérébelleuse 35%, rétrécissement du champ visuel 29% et hypoacousie dans 15,3% des cas selon Uchino et al [184].

Dans les formes plus graves nous retrouvons des états confusionnels, des états de stupeur alternant avec des périodes asymptomatiques [185].

## **2.5 LES ETATS DE STUPEUR CONGENITAUX**

### **2.5.1 Les troubles du métabolisme de l'urée**

Les troubles du métabolisme de l'urée touchent différentes enzymes qui ont pour rôle de transformer l'ammoniaque en urée.

Jusque récemment, les déficits enzymatiques du cycle de l'urée étaient considérés comme rare et survenant le plus souvent en période néonatale. Il apparaît que cette pathologie est sous estimée chez l'adulte [186].

Cette erreur innée du métabolisme est responsable d'une présentation caractérisée par la triade ; encéphalopathie, alcalose respiratoire et hyperammoniémie.

Ce défaut d'action enzymatique d'origine génétique sur la voie du cycle de l'urée est caractérisé par l'apparition de symptômes en période néonatale conduisant le plus souvent au décès dans les sept jours suivant la naissance. Toutefois la révélation tardive de ces pathologies, à l'adolescence ou à l'âge adulte, lorsque les déficits ne sont pas totaux est maintenant largement décrite [187-188].

Les symptômes sont de gravités variables : simple dégoût alimentaire, douleurs abdominales, vomissements chroniques, retard de croissance, hypotonie, retard psychomoteur, troubles psychiatriques comme des délires, agitation ou agressivité, et troubles neurologiques avec un tableau d'encéphalopathie chronique.

Sur une étude menée sur 219 patients atteints d'un déficit du cycle de l'urée, Nassogne et al ont retrouvés 29 patients avec un tableau neurologique et 7 patients ayant eu un trouble de la conscience dont 4 avec un état stuporeux [189].

Un autre cas de stupeur, secondaire à un déficit en ornithine-carbamyl transferase, après la fête juive et du jeûne du Yom Kippour a été rapporté. Le patient présentait un état de stupeur, secondaire à l'hyperammoniémie de son déficit et à l'apport conséquent de protéines suivant la fin du jeûne [190].

## 2.5.2 La porphyrie

Les porphyries constituent un groupe de huit maladies métaboliques héréditaires caractérisées par des manifestations neuro-viscérales intermittentes, des lésions cutanées ou par la combinaison de ces deux manifestations. La prévalence dépend du type de porphyrie. Les manifestations cliniques apparaissent surtout à l'âge adulte, mais certaines porphyries affectent les enfants. Chaque porphyrie est la conséquence d'un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Les déficits enzymatiques résultent de mutations des gènes codants correspondants. La transmission des porphyries héréditaires est autosomique et soit dominante à pénétrance faible, soit récessive à pénétrance complète. Ces déficits entraînent, dans le foie ou la moelle osseuse, une accumulation de porphyrines ou une accumulation de ses précurseurs qui sont l'acide delta aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG).

Les porphyries sont classées en deux groupes, hépatique et érythropoïétique, selon le tissu dans lequel prédomine l'anomalie métabolique. Les porphyries hépatiques chroniques et les porphyries érythropoïétiques se manifestent par la présence de lésions cutanées bulleuses ou par des sensations douloureuses aiguës des parties exposées au soleil : ce sont les lésions photo-algiques. Elles ne s'accompagnent pas de symptômes neurologiques.

Au contraire, les porphyries hépatiques aiguës peuvent s'accompagner de crises neuro-viscérales se manifestant par des douleurs abdominales intenses, très souvent accompagnées de nausées, vomissements et constipation, des troubles neurologiques et des troubles psychiques. La classique couleur « porto » des urines est pathognomonique. A l'émission, leur aspect est souvent clair, elles devront être regardées après quelques minutes d'exposition à la lumière.

Les précurseurs PBG, mais surtout ALA, sont à l'origine des manifestations neurologiques par neurotoxicité directe ou indirecte.

La porphyrie aiguë intermittente (PAI) en représente la variété la plus fréquente. Elle évolue par crises déclenchées par des facteurs porphyrinogènes dont les plus incriminés sont les barbituriques [191].

Le syndrome neurologique est le plus constant, mais il peut manquer [192].

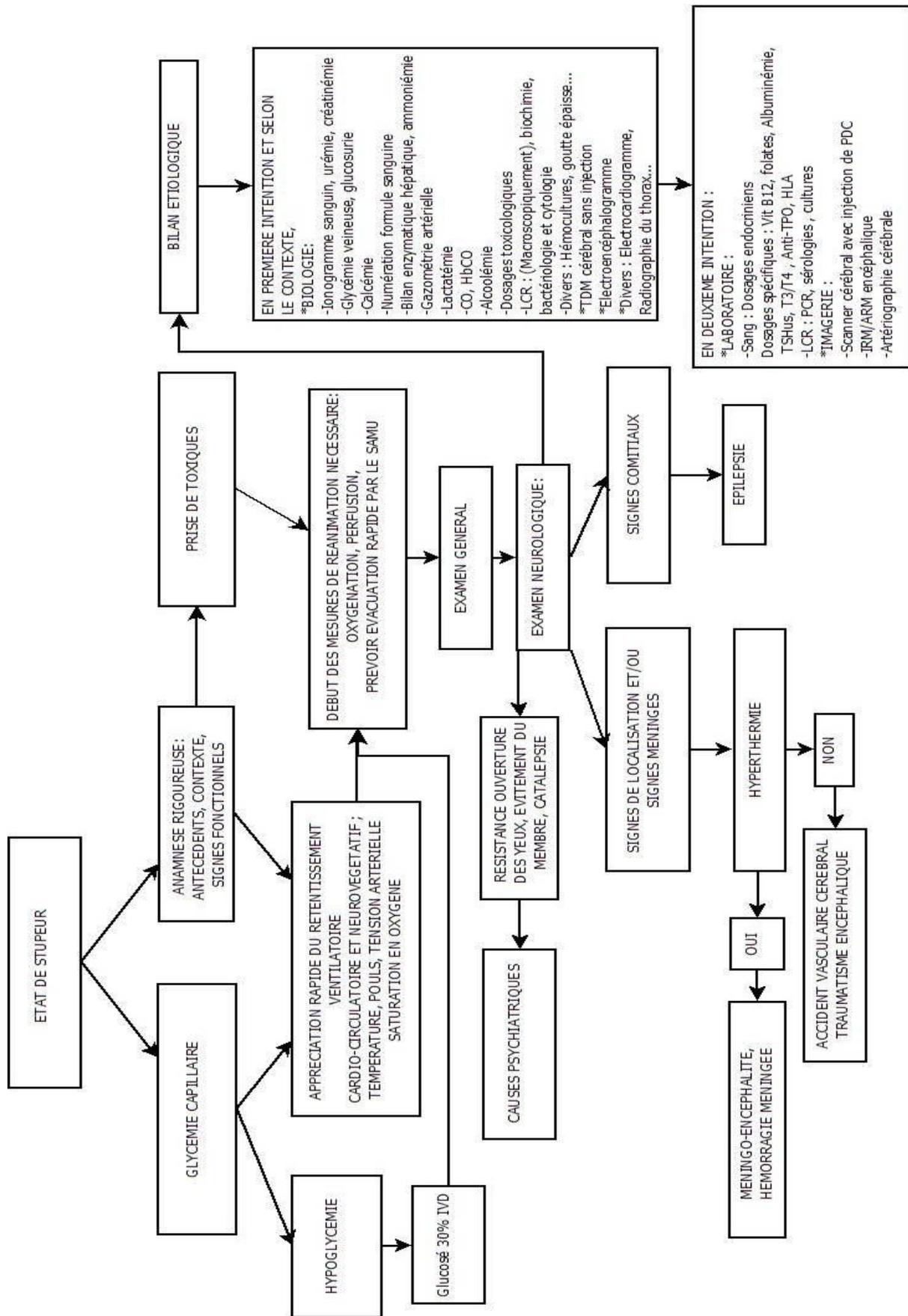
Le tableau le plus fréquent est celui d'une neuropathie périphérique distale débutant le plus souvent au membre supérieur. L'atteinte du système nerveux central est fréquente lors des crises sévères et consiste en un coma ou des crises convulsives. L'atteinte bulbaire ne s'observe que dans les formes graves. Les troubles psychiques sont très fréquentes et très polymorphes. L'irritabilité, les états anxieux sévères et l'agressivité sont presque toujours retrouvés. Les syndromes dépressifs et les stupeurs catatoniques ne sont pas rares [193].

Le diagnostic repose essentiellement sur les dosages des porphyrines et de ses précurseurs dans les milieux biologiques comme les urines, les selles, et le sang. Un conseil génétique doit être proposé aux familles affectées pour identifier les individus susceptibles de développer ou transmettre la maladie.

## **2.6 CONDUITE A TENIR DEVANT UN ETAT DE STUPEUR**

Le clinicien confronté à un état de stupeur est devant un double enjeu, il doit faire preuve d'une évaluation diagnostique rapide, qui doit écarter dans un premier temps le piège de l'hypoglycémie, tout en instaurant les premières mesures de réanimation qui conditionneront le pronostic du patient.

Nous tenterons ici, via un organigramme, de hiérarchiser ces décisions afin d'orienter au mieux le clinicien vers un diagnostic de certitude.



## **3 CAS CLINIQUE ET REVUE DE LITTERATURE**

### **3.1 CAS CLINIQUE**

Monsieur N. R. est un patient anglais de 62 ans, vivant dans les environs de Shrewsbury, dans la périphérie de Birmingham en Angleterre.

Celui-ci est retraité, ancien docteur en éducation, et passe 3 semaines en France tous les 3 mois dans une maison rénovée en Haute-Vienne.

Un médecin de Chateauponsac l'adresse aux urgences du C.H.R.U de Limoges pour un état de stupeur aiguë le 2 août 2006.

#### **3.1.1 Antécédents**

Les antécédents seront fournis en anglais dans un premier temps par son épouse qui l'accompagne.

En dehors de ces épisodes, le patient n'a aucun autre antécédent, ni chirurgical, ni médical.

Il est sédentaire, non sportif, pas d'intoxication ni tabagique ni alcoolique.

Il a un frère aîné.

Il est suivi par un médecin traitant en Angleterre et ne prend aucun traitement.

#### **3.1.2 Histoire de la maladie**

De nombreux épisodes se sont reproduits de façon similaire depuis l'apparition de ces symptômes : en 2000, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006 et 2008.

A chaque épisode, une fièvre isolée précède la crise stuporeuse.

Le dernier épisode remonte au 2 février 2006, traité en Angleterre.

Son épouse explique que toutes les explorations paracliniques se sont révélées stériles et parle de la première fois de « idiopathic recurrent stupor ».

Pour notre épisode actuel, les symptômes ont débuté le 1<sup>er</sup> aout 2006 au soir par l'installation d'une asthénie et d'une hyperthermie non documentée. Le patient va ensuite se coucher et est retrouvé par son épouse « deeply sleeping » (dans un sommeil profond). Le médecin appelé constate un « coma vigil » et l'adresse aux urgences du C.H.R.U de Limoges.

### **3.1.3 Examen clinique**

#### **3.1.3.1 Etat général et constantes hémodynamiques**

A son arrivée aux urgences, le 2 aout 2006 à 10h59, le patient semble dormir, son état général semble correct.

Il présente une fièvre à 38,2°C, sa tension artérielle est de 140/88 mmHg, son pouls est de 85 battements par minute, la saturation en oxygène est de 99% en air ambiant, sa fréquence respiratoire est de 14 par minute, la glycémie capillaire est de 1,18gr/l.

#### **3.1.3.2 Signes fonctionnels et signes cliniques**

Le patient est allongé en décubitus dorsal, son visage n'objective aucune paralysie, pas d'atrophie musculaire, sa respiration est ample, aucun signe de gravité hémodynamique.

A l'examen neurologique, le patient ne se réveille qu'après de nombreux et vigoureux stimuli nociceptifs en bougeant les membres supérieurs ou inférieurs pour se rendormir presque aussitôt. Lors de ces réveils provoqués, le patient présente une dysarthrie.

Le score de Glasgow est de 10/15, 2 pour l'ouverture des yeux à la douleur, 3 pour la réponse verbale inappropriée et 5 pour la réponse motrice à la douleur orientée.

Il ne semble pas y avoir de déficit moteur ni sensitif, pas d'hypertonie musculaire, ni de tremblement. La nuque est souple.

Les réflexes ostéo-tendineux sont présents aux membres supérieurs, abolis aux membres inférieurs, le réflexe cutané plantaire retrouve un signe de Babinski spontané et bilatéral.

Il n'existe pas de résistance à l'ouverture des yeux, pas d'ophtalmoparésie, les pupilles sont de taille normale, le réflexe pupillaire est normal et bilatéral.

L'examen cardio-pulmonaire est sans particularité : les bruits du cœur sont réguliers, sans souffle, pas d'œdème des membres inférieurs, pas de signe de phlébite. L'auscultation pulmonaire est claire de façon bilatérale.

L'abdomen est souple, bruits hydro-aériques présents.

Il n'existe pas de point d'appel infectieux, autre qu'une hypothétique atteinte centrale en rapport avec la sémiologie du patient.

### **3.1.4 Examens complémentaires**

Devant ce tableau neurologique hyperthermique, un scanner cérébral, une ponction lombaire et un électroencéphalogramme sont demandés en urgence.

#### **3.1.4.1 Biologie**

##### Numération de la formule sanguine :

• Globules rouges :	4.67	Tera/L	4.50-6.00
• Hémoglobine :	14.0	g/dL	13.0-16.0
• Hématocrite :	39.3	%	40.0-50.0
• VGM :	84.0	µm <sup>3</sup>	80.0-100.0
• TCMH :	30.0	pg	27.0-32.0

• CCMH :	35.7	%	32.0-36.0
• Plaquettes :	173	Giga/L	150-400
• Globules blancs :	4.50	Giga/L	4.00-9.00
• Volume moyen plaquettaire : 6.9		$\mu\text{m}^3$	
○ Polynucléaires neutrophiles : 79.00		%	
○ Soit :	3.56	Giga/L	2.20-6.50
○ Polynucléaires éosinophiles : 0.40		%	
○ Soit :	0.02	Giga/L	< 0.50
○ Polynucléaires basophiles : 0.20		%	
○ Soit :	0.01	Giga/L	< 0.05
○ Lymphocytes :	15.60	%	
○ Soit :	0.70	Giga/L	0.80-4.00
○ Monocytes :	4.80	%	
○ Soit :	0.22	Giga/L	0.10-1.00

Ionogramme sanguin et fonction rénale :

• Sodium :	141	mmol/l	132-146
• Potassium :	4.4	mmol/l	3.5-5.1
• Chlore :	106	mmol/l	98-107
• Créatinine :	89	$\mu\text{mol/l}$	62-108
• Urée :	6.5	mmol/l	1.7-8.3
• Glucose :	7.7	mmol/l	4.1-5.9
• CRP :	100	mg/l	< 5

#### Coagulation plasmatique :

• Temps de Céphaline Activée :	31.1	secondes	
• Rapport malade/témoin :	0.96		0.80-1.20
• Temps de Quick :	13.2	secondes	
• Activité prothrombinique :	102	%	70-120
• INR :	0.99		

#### Bilan hépatique :

• ASAT :	24	UI/l	< 38
• ALAT :	13	UI/l	< 42
• GammaGT :	445	UI/l	< 480
• CPK :	146	UI/l	< 190

#### Marqueurs cardiaques :

• Troponine :	< 0.5	µg/l	< 0.6
---------------	-------	------	-------

#### 3.1.4.2 Radiographie du thorax

Radiographie de face, pas de lésion évolutive, pas de comblement des culs de sacs pleuraux, index cardio-thoracique normal.

En conclusion, radiographie thoracique normale.

#### 3.1.4.3 Scanner cérébral

#### Examen réalisé sans injection de produit de contraste :

- Structures médianes en place.
- Pas de saignement visible.
- Pas d'hypodensité pathologique notable.
- Pas de signe précoce d'ischémie actuellement visible.
- Pas de syndrome de masse spontanément visible.

#### 3.1.4.4 Electroencéphalogramme

Réalisé le 2 août 2006 :

##### Compte-rendu électroencéphalographique :

Le rythme de fond est constitué par des ondes alpha s'inscrivant autour de 8 à 10Hz, de topographie très diffuse, associées à des éléments lents eux-mêmes diffus et à quelques activités pointues bilatérales, également assez diffuses.

Il existe des fluctuations de vigilance.

Trois minutes d'enregistrement ne sont pas interprétables en raison d'un problème technique occasionné par le patient.

##### En conclusion :

- Présence de fluctuations de vigilance.
- Persistance d'un rythme de fond physiologique diffus.
- Ralentissement diffus.
- Pas de foyer.
- Pas de crise.
- Pas d'état de mal.

#### 3.1.4.5 Ponction lombaire

Initialement prévue, l'épouse de ce patient a refusé qu'elle soit pratiquée, en soutenant que son mari avait déjà eu de multiples ponctions lombaires lors de ces précédents épisodes, sans aucun résultat. Malgré de nombreuses sollicitations, elle ne changera pas d'avis.

#### 3.1.4.6 Recherche de toxique urinaire

Un sondage vésical a été réalisé aux urgences, nous permettant dans le même temps, un recueil d'urine pour l'examen cyto bactériologique.

##### Test par Drugcheck 10© :

- Amphétamines : négatif
- Barbituriques : négatif
- Benzodiazépines : négatif
- Buprénorphine : négatif
- Cocaïne : négatif
- Méthadone : négatif
- Méthamphétamine : négatif
- Méthylenedioxyamphétamine : négatif
- Morphine / Opiacés : négatif
- Phencyclidine : négatif
- Antidépresseurs tricycliques : négatif
- Cannabis : négatif

### 3.1.4.7 Examen cyto bactériologique des urines

#### Cytologie quantitative :

- Hématies : 200 000/ml
- Leucocytes : < 1 000/ml

#### Cytologie qualitative :

- Cellule pavimenteuse : Absence
- Cellules rénales : Absence
- Cylindres : Absence
- Cristaux : Absence

Examen direct : NEGATIF

Culture quantitative

- Numération bactérienne : < 10<sup>3</sup> UFC/ml

### **3.1.5 Hypothèses diagnostiques**

Devant cet état neurologique fébrile, une méningo-encéphalite a été le premier diagnostic évoqué, un accident vasculaire cérébral et une intoxication médicamenteuse par benzodiazépine ont aussi été incriminés.

### **3.1.6 Traitement**

L'état hémodynamique étant stable, une voie veineuse périphérique avec 1000ml de sérum physiologique a été posée.

Un antipyrétique intraveineux, 1gr de Perfalgan© a été prescrit toutes les 6 heures.

Le patient a été scopé, avec surveillance pouls et saturation en oxygène instantanée et tension artérielle toutes les 15 minutes. Celui-ci reste bien entendu à jeûn strict.

Après avoir eu connaissance des premiers résultats de l'hémogramme, de la biochimie, du scanner cérébral, de l'électroencéphalogramme et après discussion avec les autres médecins du service, un test par Anexate© est effectué.

Une injection intra-veineuse directe de 0,2mg toutes les deux minutes pour atteindre 0,4mg en dose totale est effectuée et qui va obtenir un réveil brutal du patient avec ouverture des yeux, mouvements désordonnés et demandes multiples du lieu où il se trouve en anglais. Cet état durera une dizaine de minutes avant que le patient se calme et se rendorme progressivement. A partir de ce moment, le patient alternera des phases de stupeur et des phases de réveil durant lesquelles celui-ci ouvre les yeux tout en demeurant mutique.

Une surveillance rapprochée de la température, et de l'état neurologique sera donc effectuée toutes les 30 minutes et le patient sera transféré à l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée des urgences dans l'attente du transfert en neurologie le lendemain.

### **3.1.7 Evolution**

Après les premières investigations rassurantes et un test à l'Anexate spectaculaire, le patient présente un réveil sans phase de réendormissement, vers 18H30.

L'examen neurologique est inchangé, le patient est mutique.

L'apyrexie est conservée sous Perfalgan©, et cet état perdurera toute la nuit.

Le lendemain, le 3 août, Monsieur N.R. est opposant, il présente une dysarthrie, une désorientation temporo-spatiale, ses mouvements volontaires sont désordonnés et on peut noter une hypotonie musculaire légère. Le reste de l'examen demeure inchangé.

Une amélioration est donc concomitante de son transfert en Neurologie.

En neurologie, une nouvelle prise de sang montrera la normalisation de la CRP en 48H sans autre anomalie. Un second électroencéphalogramme restera normal.

L'état neurologique du patient s'améliorera de façon progressive, pour revenir à un état normal le 4 août 2006, il sortira à domicile le 5 août 2006.

## **4 REVUE DE LA LITTÉRATURE ET DISCUSSION**

### **4.1 Recueil du dossier médical**

Pour être totalement exhaustif concernant ce patient, nous nous devons de récupérer l'ensemble de son dossier médical, y compris celui de ses médecins anglais.

Nous nous sommes donc mis en relation avec son médecin généraliste, le docteur Griffin qui nous a transmis son dossier médical ainsi que les différentes consultations chez le cardiologue, le neurologue et ses multiples passages aux urgences du Royal Shrewsbury Hospital.

Nous avons rencontré Mr N.R. en début d'année 2010 après de nombreux contacts téléphoniques pour lui expliquer la raison de nos recherches, celui-ci était enthousiaste et a donné son accord pour la poursuite d'examens complémentaires si besoin.

### **4.2 Historique et épidémiologie**

Le tableau clinique de ce patient d'origine anglaise évoque fortement celui de stupeur récurrente idiopathique. Cette affection rare et peu connue, de description récente puisque le premier cas a été décrit en 1992 par Tinuper et al, [194] a, à ce jour, été décrite chez seulement 30 patients, venant de différentes régions de l'Italie, de France, de l'Afrique du Sud et du Canada.

Tous ces patients viennent d'environnement social et professionnel très variable. La plus grande étude montre une prépondérance d'hommes aux âges moyens de la vie (48,3 ans de moyenne, âges extrêmes : 18 à 70 ans) [195] mais deux cas d'enfants ont été rapportés [196].

Il se répète à des fréquences différentes de un à plus de six épisodes par an, sur une période s'étendant de un à plus de dix ans. Les épisodes ont une durée variable de 2 à 120 heures [197].

Notre patient, quant à lui, présente des épisodes depuis 10 ans, durant entre 12 et 32 heures avec une récurrence de 1 à 2 crises par an. Il totalise actuellement 16 épisodes similaires.

Aucune relation entre les cycles de sommeil, les habitudes diététiques, la consommation d'alcool et un évènement émotionnel ou environnemental n'a été trouvée [197].

### 4.3 Physiopathologie

La physiopathologie de ce syndrome implique les benzodiazépines-like endogènes appelées endozépines. Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- la réponse constante des patients au flumazénil,
- le tracé électroencéphalographique évocateur d'une administration de benzodiazépine,
- l'incrimination des benzodiazépines endogènes dans l'encéphalopathie hépatique, qui présente des similitudes cliniques avec ce syndrome,

Ces arguments ont conduit plusieurs auteurs à doser ces benzodiazépines endogènes chez ces patients [197-198].

En effet, le syndrome stuporeux récurrent idiopathique est rapidement réversible par l'administration d'un antagoniste aux benzodiazépines, le flumazénil, suggérant que cet antidote pourrait bloquer l'action de ligands endogènes, les endozépines. De plus, le flumazénil améliore aussi les encéphalopathies hépatiques où un taux élevé d'endozépines a été démontré [199].

Ces observations ont permis de penser que le syndrome stuporeux récurrent idiopathique pouvait être la conséquence d'un taux élevé d'endozépine.

Rothstein et al ont démontré cette hypothèse en mesurant les taux d'endozépines. Ces dosages ont permis de mettre en évidence une augmentation majeure du taux de l'endozépine 4 dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien au cours des épisodes stuporeux alors que ces taux étaient normaux en intercritiques (*Annexe 6,7*) [198].

La cause de cette accumulation d'endozépine 4 reste incertaine : augmentation de l'apport exogène ou anomalie transitoire du catabolisme ?

Les méthodes de dosages de l'endozépine 4 font appel à la chromatographie gazeuse et à la spectrométrie de masse et se réalisent principalement au laboratoire Hoffman-La Roche basé en Suisse. Ces techniques visent à différencier les endozépines des benzodiazépines synthétiques exogènes, en particulier du lorazépam car il est élué dans les mêmes conditions.

L'étude de ces endozépines a montré une grande affinité avec les récepteurs aux benzodiazépines, qui sont un des sites des récepteurs du complexe gamma-aminobutyrique acide de type A [200].

Les récepteurs GABA de type A ( $GABA_A$ ) sont des canaux ioniques des membranes des neurones qui sont activés par fixation de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Le GABA étant le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau. L'action de ces récepteurs aux benzodiazépines influence l'inhibition centrale du système  $GABA_A$  sur les neurones.

En conclusion, la mise en évidence de taux élevés d'endozépine 4 en per-critique et l'action du flumazénil qui bloque l'action des endozépines suggère l'imputabilité du système  $GABA_A$  via ses récepteurs aux benzodiazépines. Le système  $GABA_A$ , du fait de son action inhibitrice sur les neurones, plonge progressivement le patient dans une phase de stupeur, ici dans le syndrome stuporeux récurrent idiopathique.

#### **4.4 Examen clinique**

La crise d'un syndrome stuporeux récurrent idiopathique peut arriver à n'importe quel moment du nycthémère.

La fréquence et la durée sont hétérogènes mais le développement d'une crise suit toujours le même mode opératoire [195]:

Le début d'un épisode de stupeur, dans ce syndrome, débute toujours par une phase prodromale incluant de façon non spécifique et pendant plusieurs heures : une asthénie, un ralentissement psycho-moteur, une dysarthrie, une démarche pseudo-ébrieuse, des

trémulations des lèvres, une ataxie, une sensation de malaise général imminent et des troubles du comportement comme de l'agressivité ou au contraire une obnubilation [197].

Pour notre patient, étant arrivé dans un stade stuporeux, nous n'avions pas observé cette phase. Cependant, sur le dossier médical anglais, nos confrères avaient mis en évidence cette phase typique qui correspondait chez Mr N.R. à une asthénie importante, puis un ralentissement psycho-moteur : une question posée n'engendrait ni réaction verbale, ni réaction motrice. Enfin si on lui imposait un mouvement, Mr N.R. pouvait manifester de l'agressivité.

Il existe aussi, chez notre patient, une variable reproductible à chaque crise : tous les épisodes sont précédés par un syndrome viral avec une hyperthermie ne dépassant jamais 38,5°C, sans point d'appel infectieux. Cette hyperthermie a été documentée lors de son passage aux urgences du C.H.R.U de Limoges et lors de ces épisodes précédents. Vis-à-vis de la littérature, la température n'est pas spécifiée dans toutes les publications mais une hyperthermie concomitante n'est jamais relatée.

Suite à ces premiers signes cliniques, le patient tombe dans un état de stupeur, de sommeil profond ; seuls de vigoureux stimuli permettent de le réveiller avant qu'il ne retrouve son état antérieur stuporeux. Pendant cette phase, tous les auteurs soulignent pendant l'examen clinique des réflexes ostéo-tendineux diminués, des pupilles de taille normale ou en myosis avec un reflexe photomoteur conservé, les mouvements oculaires spontanés sont présents, les réflexes cornéens et oculocéphaliques sont normaux. Le rythme cardiaque est normal, régulier, plutôt sur le versant bradycarde. La tension artérielle est normale tout au long de l'épisode. La fréquence respiratoire est normale, la saturation en oxygène est toujours au dessus de 91%.

Comparativement à notre patient, l'examen est similaire, outre l'hyperthermie.

La phase de récupération est proportionnelle à la durée de la phase de stupeur, plus la phase stuporeuse est longue plus le patient passera dans une phase intermédiaire avant de revenir à un état général et neurologique normal. Cette phase intermédiaire se caractérise par une confusion et une amnésie, les patients étant incapables de reconnaître les personnes et le lieu.

Aux questions posées, quand ils ne demeurent pas mutiques, ils répondent par de courtes réponses et majoritairement de façon fautive avec des fabulations si des détails sont demandés [199].

Cliniquement, cette phase ressemble au début d'un épisode avec cependant une hypotonie musculaire qui semble être remarquée par de nombreux auteurs [195, 201-202].

Enfin, lorsque les patients retrouvent leur état de conscience normale, ils présentent une amnésie totale de l'épisode et des événements des jours précédents.

Aucun patient n'a rapporté d'activité onirique pendant l'épisode.

Notre patient présente, au-delà des signes cliniques similaires décrits ci-dessus, le même déroulement de la pathologie à son réveil il présente une désorientation temporo-spatiale avec une hypotonie musculaire. Lorsque la récupération est complète, il présente une amnésie totale de l'épisode.

Enfin, notons qu'en 2008, Asthana et al, ont décrit un syndrome stuporeux récurrent imitant une épilepsie. Le début caractéristique est présent, puis le patient présente des mouvements épileptoïdes du membre supérieur droit et de la face pour ensuite tomber dans une phase de stupeur durant de 36 à 48h. Toutes les thérapeutiques anti-épileptiques sous sédation et ventilation artificielle seront un échec, seul l'électroencéphalogramme révélera la réponse par le caractère spécifique du tracé. Une injection d'un milligramme de flumazénil stoppera totalement la phase épileptique avec un retour à un état clinique normal spectaculaire [203].

## **4.5 Examens complémentaires**

Les examens complémentaires effectués sont vastes, dans un premier temps nous développerons ceux qui, dans la littérature, ont permis de confirmer l'absence de toute pathologie toxique, vasculaire, infectieuse et métabolique, ensuite ceux qui peuvent être considérés comme spécifiques de la pathologie.

Tout d'abord, les examens effectués au C.H.R.U. de Limoges et du Royal Shrewsbury Hospital sont comparables aux données de la littérature sauf pour la CRP :

- Numération de la formule sanguine, glycémie, ionogramme sanguin avec magnésémie et calcémie, créatinémie, enzymes cardiaques, CPK, LDH, bilan hépatique complet avec ASAT, ALAT,  $\gamma$ GT, phosphatases alcalines, test de coagulation, gaz du sang avec PaO<sup>2</sup> et PaCO<sup>2</sup>, Ph et bicarbonates, sérologies hépatites, HIV, syphilis,

électrophorèse des protéines, ammoniémie, hormones thyroïdiennes avec TSH, T3, T4, HLA-DR2. [194, 197]

- La CRP est la seule donnée discriminante pour notre patient vis-à-vis de la littérature, celle-ci est toujours élevée lors de la stupeur, comprise entre 68 et 100mg/l, sans hyperleucocytose associée et se normalise d'elle-même dans les 48h suivantes.
- En Angleterre, dans le cadre de son hyperthermie un frottis sanguin et une goutte épaisse ont été effectués sans anomalie, une analyse d'ADN mitochondrial est revenue également normale.
- Les analyses du taux d'ornithine, de lysine, de glutamine, d'alanine et de mélatonine sur 24 heures sont normaux dans la littérature [202].
- Les analyses d'urines recherchant le cortisol, l'osmolarité, l'épinéphrine, l'acide homovanillique, 17 cétostéroïde, 17 hydroxycorticostéroïde sont normales [204].
- Des recherches toxicologiques dans les urines par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse sont normales, à de multiples reprises, avant, pendant et après les crises recherchant les benzodiazépines, l'alcool, les barbituriques, la cocaïne, les opiacés, le cannabis, les amphétamines et les antidépresseurs [195]. Pour notre patient, une recherche urinaire simple par Drugcheck 10© ne révélera aucune anomalie.
- Les analyses du liquide céphalo-rachidien avec examen macroscopique, biochimique, cytologique et bactériologique avec recherche notamment du virus de l'herpès sont conformes à la normale chez notre patient et dans la littérature [197].
- Les examens d'imagerie tels que le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique n'ont rien révélés, ni pour Mr N.R., ni dans la littérature [197].
- Il a été décrit aussi la normalité d'une biopsie du nerf sural, ainsi qu'une comparaison de résultats d'électromyogrammes réalisés avant et pendant une crise.
- Concernant l'évaluation du sommeil de notre patient, une polysomnographie des 24 heures, suivie la journée suivante, d'une MSLT sont normaux et comparable à la littérature [204].

- Lugaresi et al ont même été, pour exclure tout épisode d'encéphalopathie hépatique ou de shunt porto-cave, sans aucune indication et en l'absence de pathologie hépatique à effectuer des biopsies hépatiques et des échographies hépatiques avec doppler aux patients de leur série [197].

Tous les examens précédents excluent de nombreux diagnostics différentiels, cependant deux examens semblent être discriminants :

- L'électroencéphalogramme, qui enregistre pendant la crise, un rythme rapide de faible amplitude à 13-16 cycles par secondes, non réactif aux stimulations (*annexe 8*) [195] ou un rythme d'activité alpha diffus à 10-11Hz (*annexe 9*) [202] ; ces deux tracés étant seulement ralenti par l'administration de flumazénil. Le tracé de notre patient est similaire au rythme d'activité alpha diffus (*annexe 10*).
- La mise en évidence d'endozépines 4 par chromatographie liquide à haute performance associée à la spectrométrie de masse, technique relativement compliquée uniquement réalisée au laboratoire Hoffman-La Roche en Suisse (*annexe 10*).

## 4.6 Traitement

Dans la littérature, de nombreux traitements ont été testés à visée curative de l'accès de stupeur mais aussi de façon préventive.

En per-critique, les thérapeutiques tels que l'atropine, le methylphenidate, la naloxone, ou du placebo n'améliorent pas l'état clinique [194, 202].

En 1992, Rothstein et al furent les premiers à essayer le flumazénil avec de spectaculaires résultats : par bolus de 0,2mg toutes les 2 minutes et avec des doses cumulées de 0,4 à 1mg, le patient se réveille de façon transitoire pendant 10 à 20 minutes avant de revenir à cette phase post-critique de récupération avec désorientation temporo-spatiale, hypotonie musculaire et mutisme ou trouble de la parole [198].

A partir de ce moment, toutes les publications notent cette même réponse au flumazénil alors même que les recherches de toxiques et plus particulièrement aux benzodiazépines restent négatives.

Certains auteurs avertissent cependant sur le risque de syndrome de Munchhausen par procuration [107].

En effet, Lugaresi et al, après avoir eu accès à la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie, de masse reviendront sur le diagnostic de 9 des 20 patients de leur étude de 1998, cette nouvelle technique ayant mis en évidence des benzodiazépines exogènes.

Les différentes médications visant à prévenir toute nouvelle crise, à savoir, le methysergide à 3 mg/jour, le clonidine à 225 µg/jour, le piracetam à 7,2 g/jour, la phénytoïne à 400 mg/jour, le flumazénil en prise orale de 20 mg/jour ou en 3 injections sous cutanées/jour, le valproate de sodium et la lamotrigine ne démontrèrent aucune efficacité. [197, 202, 205].

Seulement deux publications affirment prévenir la récurrence de crises chez des patients avec des taux d'endozépines 4 élevés, Scott et Ahmed auraient stoppé pendant 6 mois les épisodes par l'usage de modafinil à la posologie de 200 mg/jour et Trefouret et al par l'administration de carbamazépine avec un recul de plus de 11 mois [206]

Pour notre patient, mis à part le flumazénil en phase aiguë, aucune autre thérapeutique n'a été testée.

#### **4.7 Discussion du diagnostic**

En comparant le dossier et l'examen clinique de notre patient, nous trouvons de nombreuses similitudes corroborant le diagnostic du syndrome stuporeux récurrent idiopathique.

Le mode opératoire et son déroulement sont sensiblement identiques, phase prodromique puis phase stuporeuse de durée aléatoire, suivie d'une phase post critique avec désorientation temporo-spatiale et enfin amnésie totale de l'épisode.

Nous avons de plus, exclu de nombreux diagnostics différentiels avec la normalité de nombreux examens complémentaires, et l'électroencéphalogramme enregistré en per-critique le 2 août 2006, présente une similitude vis-à-vis des données de la littérature.

Enfin l'administration de flumazénil a permis le réveil transitoire de notre patient, alors même que la recherche de toxique urinaire s'est révélée négative.

## 4.8 Limites de notre observation

### Comment le diagnostic de certitude aurait-il pu être établi ?

La mise en évidence d'un taux élevé d'endozépines 4 pendant une crise et son caractère pathognomonique nous aurait permis d'établir le diagnostic avec certitude.

Ceci fut tenté lors de la dernière crise de notre patient, le 17 février 2010 dans l'après midi, malheureusement la mauvaise conservation du sang fera échouer cette tentative.

Mr N.R. accepte, cependant, de nous avertir d'une nouvelle crise afin de pouvoir retenter d'envoyer le prélèvement au docteur Schoch du laboratoire Hoffman-La Roche que nous avons contacté et qui avait accepté d'effectuer l'analyse.

### Peut-on être sûr que la recherche de toxique soit négative ?

Comparativement à la littérature, notre cas clinique souffre d'un hiatus concernant la recherche de toxique. En effet, nous ne pouvons pas exclure de façon définitive une automédication ou un syndrome de Munchausen par procuration. A l'époque nous avons utilisé le DrugCheck10©. Cet examen, certifié ISO 9001 et ISO 13485, est un test immunochromatographique sur urine basé sur une méthode de compétition. Les toxiques dans l'urine sont mis en compétition avec leurs conjugués respectifs vis-à-vis d'une liaison à un anticorps spécifique. Lors de la réalisation du test, un échantillon d'urine migre par capillarité le long de la membrane.

En présence d'un taux de toxique au dessous du seuil de détection, les sites anticorps spécifiques ne seront pas totalement saturés, l'anticorps réagira donc avec le conjugué toxique-protéine marquée et une bande colorée apparaîtra au niveau de la bande test correspondant au toxique considérée.

En présence d'un taux de toxique au dessus du seuil de détection, les sites anticorps seront totalement saturés par le toxique, il ne pourra alors se former de bande colorée au niveau de la zone test considéré.

Une urine positive pour un toxique donné ne générera pas de bande test colorée au niveau de la zone test correspondante tandis qu'une urine négative entraînera l'apparition d'une bande

test colorée au niveau de la zone test correspondante en l'absence de compétition avec le toxique.

Une bande colorée au niveau de la zone contrôle permet un contrôle interne de la procédure.

Cependant, la méthode de référence reste la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse largement utilisée dans la littérature et il faudra lors d'une prochaine crise stuporeuse réaliser une recherche par cette méthode.

### Que penser de la concomitance de la fièvre et d'une crise ?

Notre cas est le seul à avoir comme prodrome précédent chaque crise une hyperthermie documentée mais il est difficile de savoir si c'est la fièvre qui entraîne une crise ou si c'est la crise qui va déclencher l'hyperthermie.

Nous développerons deux hypothèses :

- La première repose sur le fait que nous avons retrouvé dans son dossier médical certains symptômes, précédant l'hyperthermie et la crise, tel qu'un mal de gorge, des arthralgies, une sensation de froid intense, des courbatures et des frissons. La fièvre pourrait donc être secondaire à une infection aiguë.

En effet, il a été mis en évidence que certains micro-organismes tels que les *Streptomyces* et les *Penicillium* pouvaient synthétiser des molécules comme des anthramycines ou cyclopeptides qui contiennent une structure basique 1,4 benzodiazépinique [207] (annexe 11). De plus il a été démontré que des bactéries intestinales telles que *l'Acinetobacter Iwoffii* pouvait produire des ligands spécifiques des récepteurs benzodiazépines [208]. Dès lors, pourquoi ne pas penser qu'un agent infectieux serait responsable de la stupeur en étant à l'origine de la sécrétion des endozépines ?

- La seconde hypothèse introduit le système GABAergique comme rôle pivot. En effet, nous avons vu précédemment, que Pelissolo a démontré la grande affinité des endozépines au système GABA de type A et Tinuper a plus spécifiquement identifié que le site de liaison aux endozépines serait situé entre la sous unité  $\alpha$  et la sous unité  $\gamma$  (annexe 12). La localisation anatomique de ce système GABA<sub>A</sub> est, entre autre, situé au niveau de la région antérieure de l'hypothalamus, région comprenant l'aire

préoptique intervenant dans l'induction du sommeil lent mais aussi de la thermorégulation. Chez notre patient, une sécrétion d'endozépines pourrait donc avoir une double fonction en activant l'effet inhibiteur du système GABA<sub>A</sub> mais aussi en activant le système de thermorégulation. Cette hypothèse se retrouve aussi dans de nombreuses publications, dont certaines mettent en évidence l'implication directe et conjointe du système GABA<sub>A</sub> dans les fonctions de thermorégulation et de mécanisme du sommeil in vitro [209].

### Quelles sont les perspectives d'avenir ?

Deux axes devront être explorés :

- L'exploration du système GABAergique en pleine explosion au vu des publications mensuelles et des nombreuses molécules semblant y interagir avec des effets agonistes, antagonistes ou agonistes inverses sur différents sites (*annexe 13 et 14*). Les recherches sur les endozépines semblent encore longues, leur structure, leur poids moléculaire restent à ce jour inconnus.
- La recherche thérapeutique, découlant des recherches du premier axe, visant à prévenir les crises. Nous avons vu que Scott et Ahmed auraient stoppé pendant 6 mois les épisodes par l'usage de modafinil et Trefouret et al par l'administration de carbamazépine. Le modafinil est une substance éveillante de mécanisme différent des amphétamines. Son activité serait liée à l'activation de la transmission alpha-adrénergique au niveau central par un mécanisme qui reste à préciser. L'activité pourrait être due à une réduction de l'activité GABAergique corticale consécutive à une activation noradrénergique et sérotoninergique.

La carbamazépine, quant à elle, pourrait avoir une action antagoniste et entrer en compétition avec les endozépines au niveau du système GABA<sub>A</sub> en se fixant à un sous type de ce récepteur ; mais cette hypothèse reste à vérifier et pourquoi ne pas tester cette molécule chez notre patient ?

## 5 CONCLUSION

La stupeur récurrente idiopathique reste un challenge diagnostique et thérapeutique dans les pathologies de l'éveil en médecine. Cette entité rare doit être évoquée en l'absence d'étiologie traumatique, toxique, vasculaire, infectieuse et métabolique. L'aspect de l'électroencéphalogramme en per-critique et sa normalisation par le test au flumazénil doit induire la recherche de toxiques par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, qui, si elle se révèle négative, entraîne obligatoirement le clinicien vers la recherche d'endozépines.

Notre travail aura permis de faire un point transversal sur l'état de stupeur, entité transnosographique dont le diagnostic étiologique devra faire appel à l'ensemble des connaissances de l'omnipraticien.

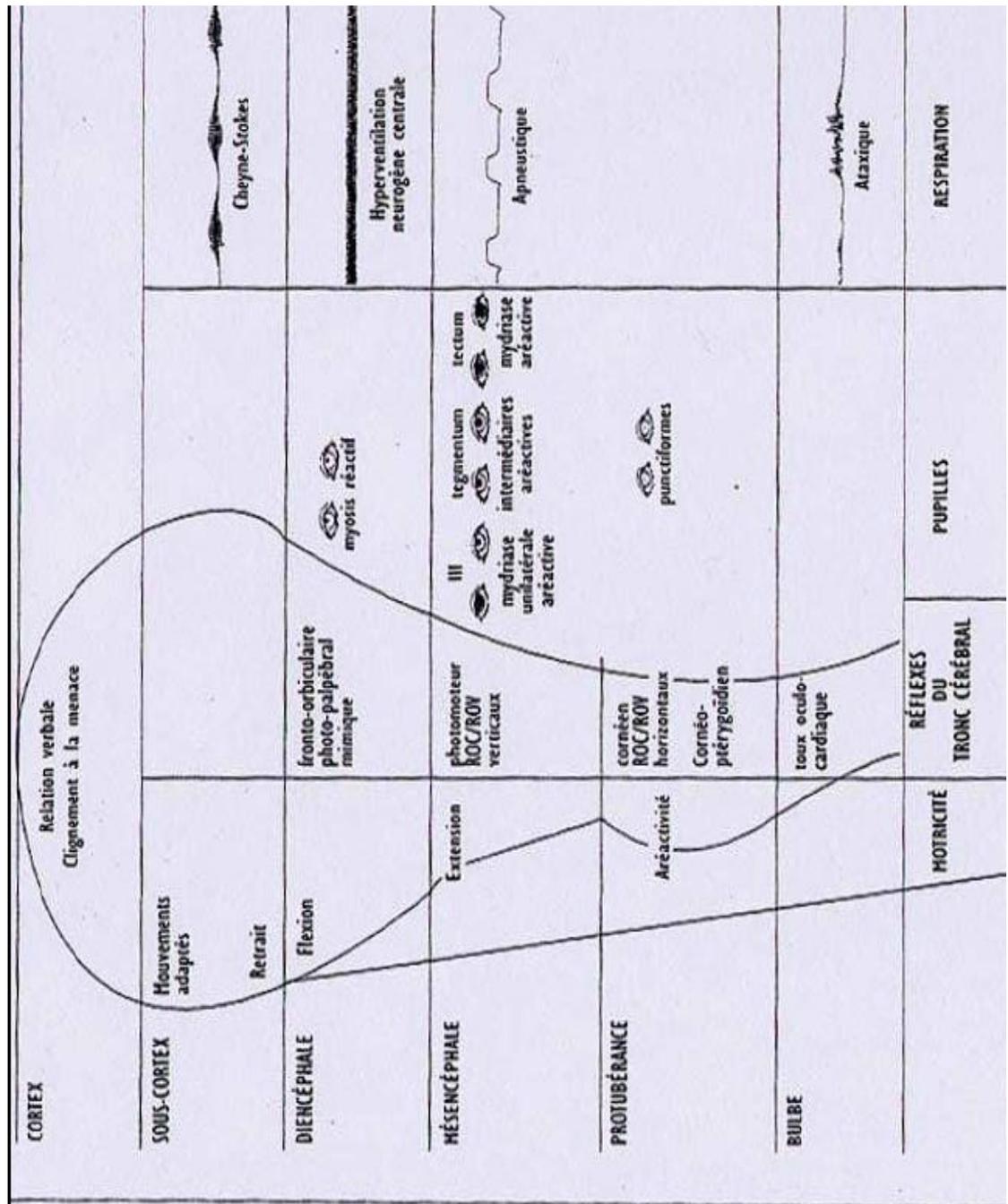
Notre patient, à travers sa longue histoire médicale anglaise et française, de sa présentation clinique récurrente, de la normalité des examens complémentaires et de sa réponse au flumazénil, semble correspondre au syndrome stuporeux récurrent idiopathique. Il nous faudra cependant mettre en évidence ces endozépines avant de pouvoir authentifier cette pathologie dans la littérature.

Les futures recherches devront s'orienter vers la standardisation des méthodes analytiques permettant de détecter et de purifier les endozépines et tenter de découvrir la structure, le poids moléculaire et les différents effets cérébraux de ces mystérieuses endozépines.

## LISTE DES DOCUMENTS ANNEXES :

1. Fonctions du tronc cérébral.
2. Echelle de coma de Glasgow.
3. Les anomalies pupillaires.
4. Etat d'absence « de novo » chez un sujet âgé. Décharges de polypointes-ondes généralisées pseudorythmiques cédant 90 minutes après 30 mg de clobazam per os.
5. Etat de mal frontal non convulsif chez un sujet âgé de 42 ans ayant été opéré trois ans auparavant d'un méningiome bifrontal. Obnubilation discrète de la conscience avec persévérations et athymormie. Décharges de polypointes-ondes rythmiques à 0,5 Hz frontales droites.
6. Chromatographie en phase liquide à haute performance du liquide céphalo-rachidien d'un patient en phase aiguë d'un syndrome stuporeux récurrent idiopathique.
7. Taux en phase aiguë et intercritique d'endozépine 4 dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien de 9 patients dans l'étude de Lugaresi et al en 1998.
8. EEG d'un patient en dehors de crise du syndrome stuporeux récurrent idiopathique avec une activité à 10Hz bien organisée réactive à l'ouverture des yeux ; suivie d'un EEG pendant une crise de stupeur récurrente idiopathique avec une activité à 14Hz diffuse aréactive ; une injection de 0,4mg de flumazénil intraveineux permet le retour à une activité normale.
9. Enregistrement EEG d'un patient pendant une crise d'un syndrome stuporeux récurrent idiopathique avec taux d'endozépine 4 élevé. Notons l'activité alpha de 10-11hz dominante sur les deux hémisphères. L'activité est indifférente à l'ouverture passive des yeux et à leur fermeture.
10. Electroencéphalogramme per-critique de notre patient.
11. Protocole simplifié pour l'extraction et la purification des endozépines.
12. Structure de deux benzodiazépines produites par certaines espèces appartenant au genre *Penicillium*.
13. Structure du récepteur GABA de type A, le récepteur est formé de 5 sous unités formant un anneau avec le canal Cl<sup>-</sup> au centre.
14. Dynamique hypothétique des récepteurs GABA de type A.
15. Ligands des différents sites du complexe GABA de type A.

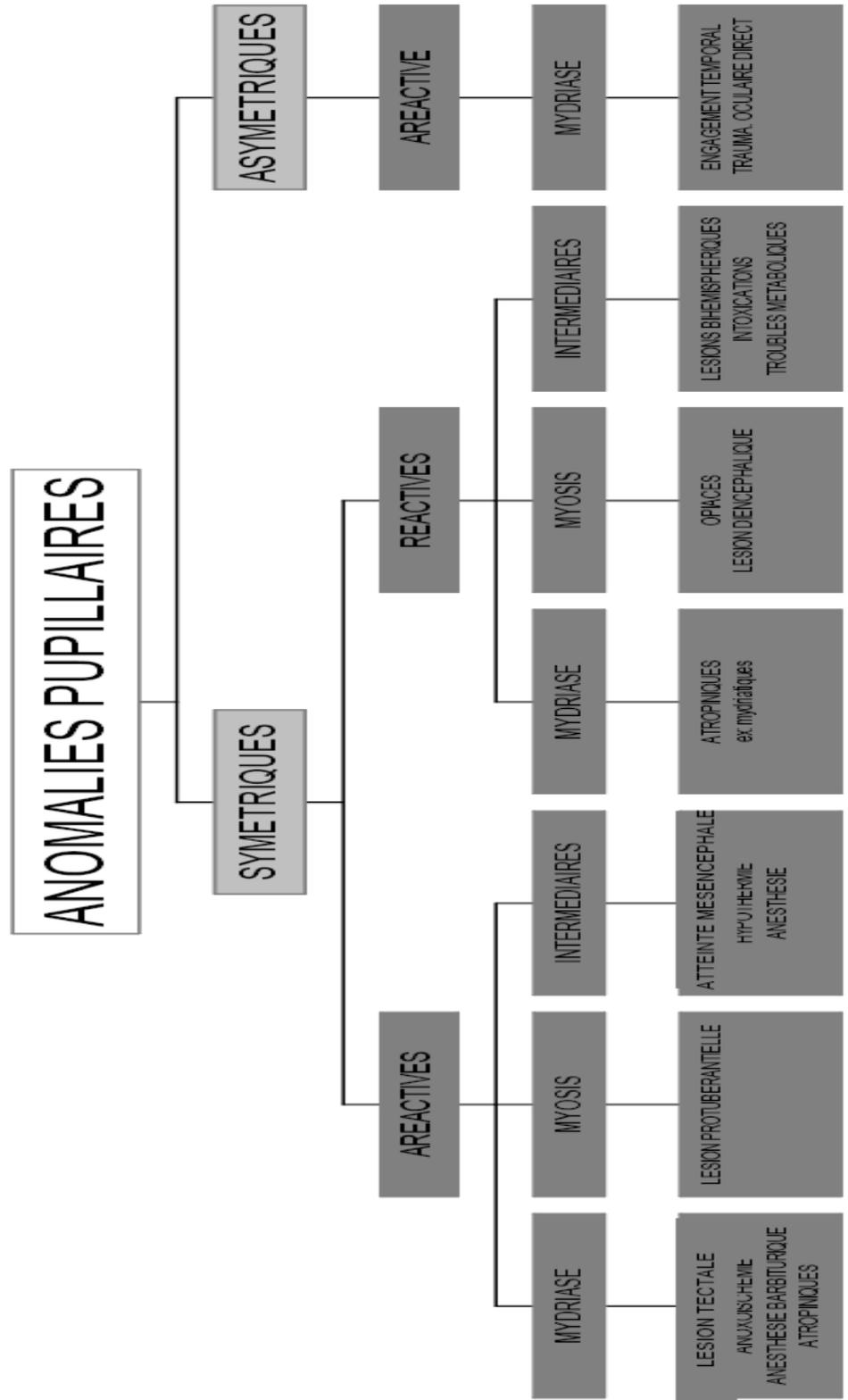
# ANNEXE 1



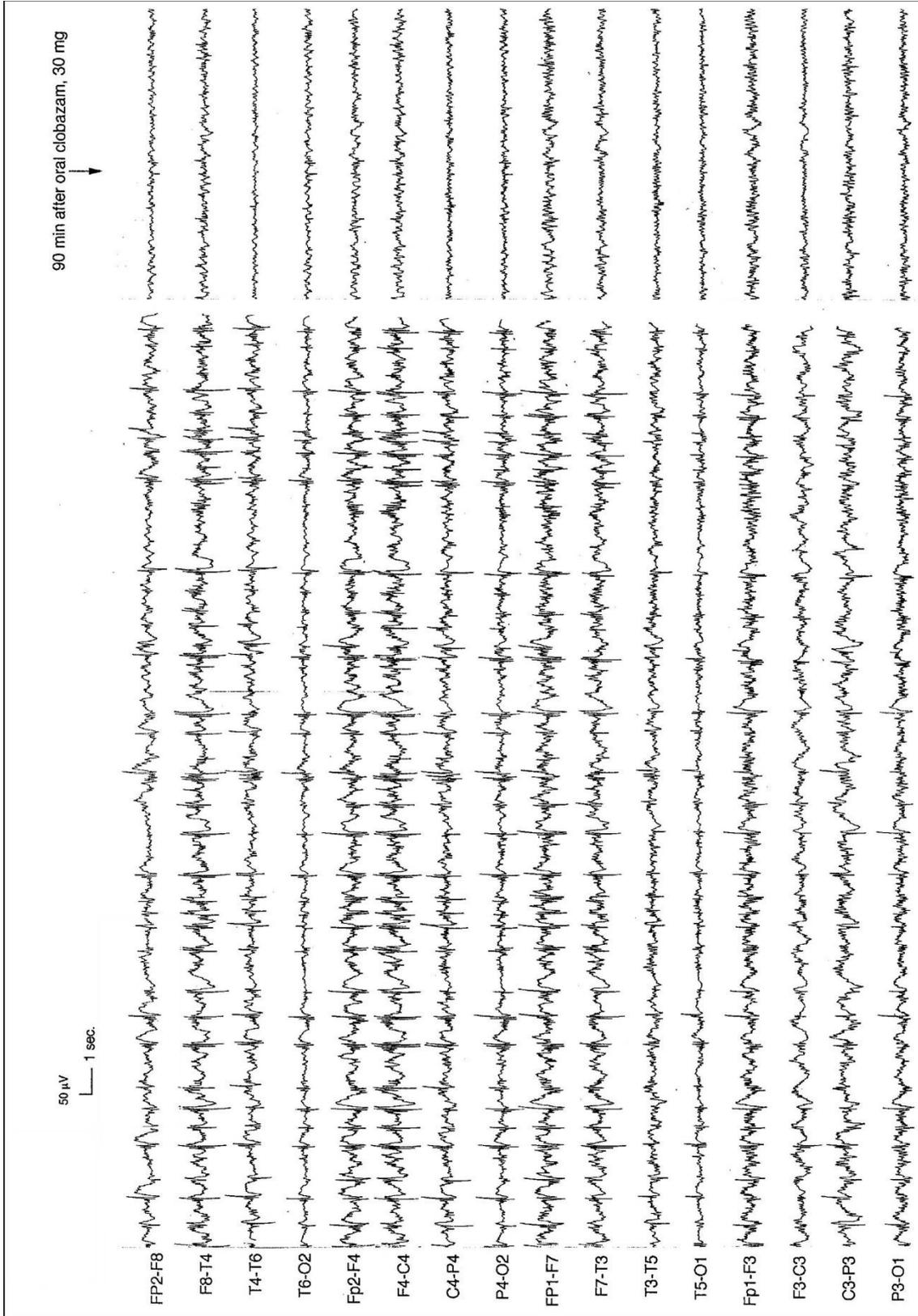
## ANNEXE 2

<b>Score de coma de Glasgow</b>					
Y	+	V	+	M	
Ouverture des yeux		Meilleure réponse verbale		Meilleure réponse motrice	
Spontanée	4	Cohérente	5	Aux ordres simples	6
Aux ordres	3	Confuse	4	A la douleur :	
A la douleur	2	Inappropriée	3	Orientée	5
Rien	1	Inintelligible	2	Retrait	4
		Rien	1	Flexion	3
				Extension	2
				Rien	1

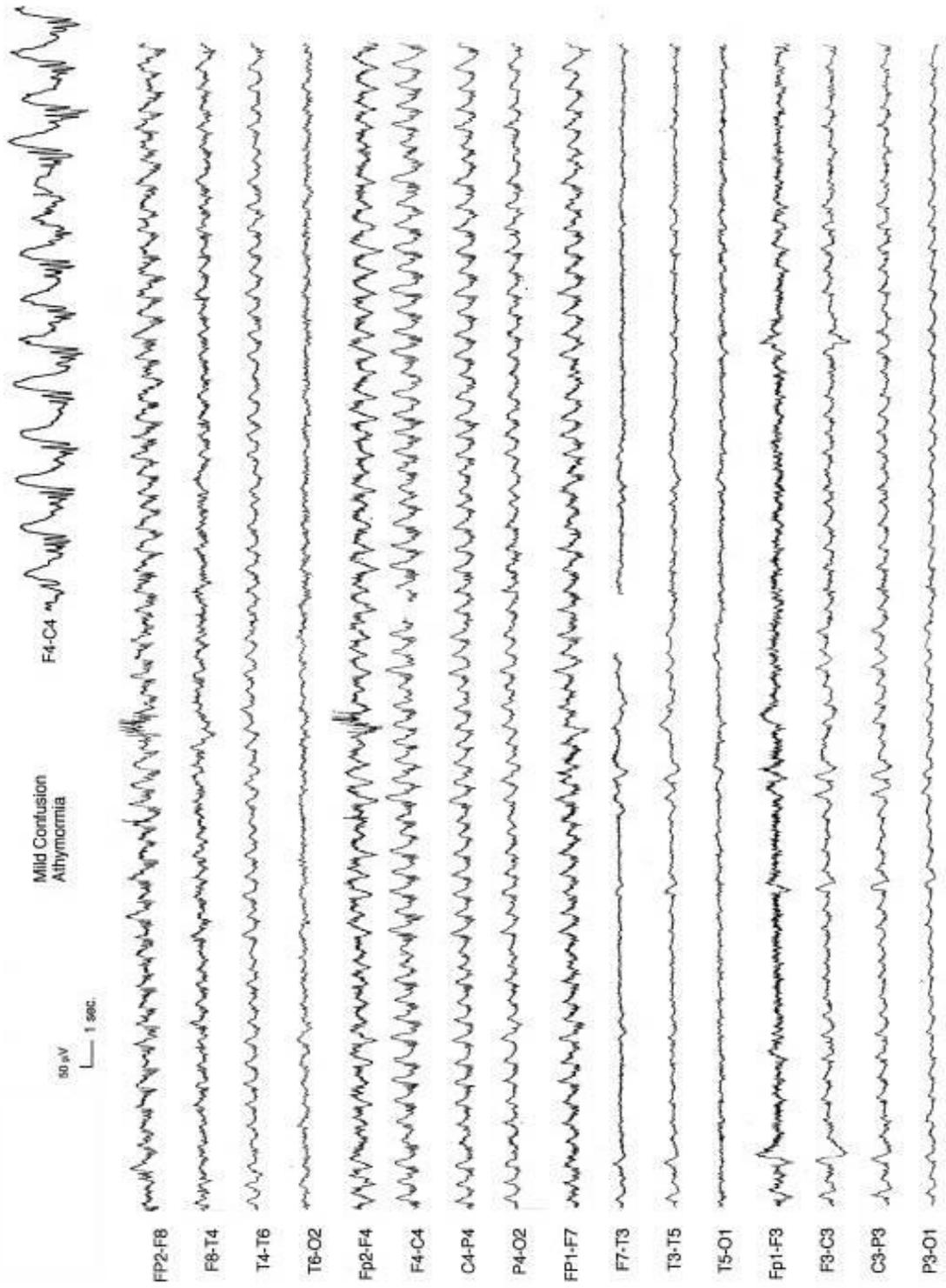
### ANNEXE 3



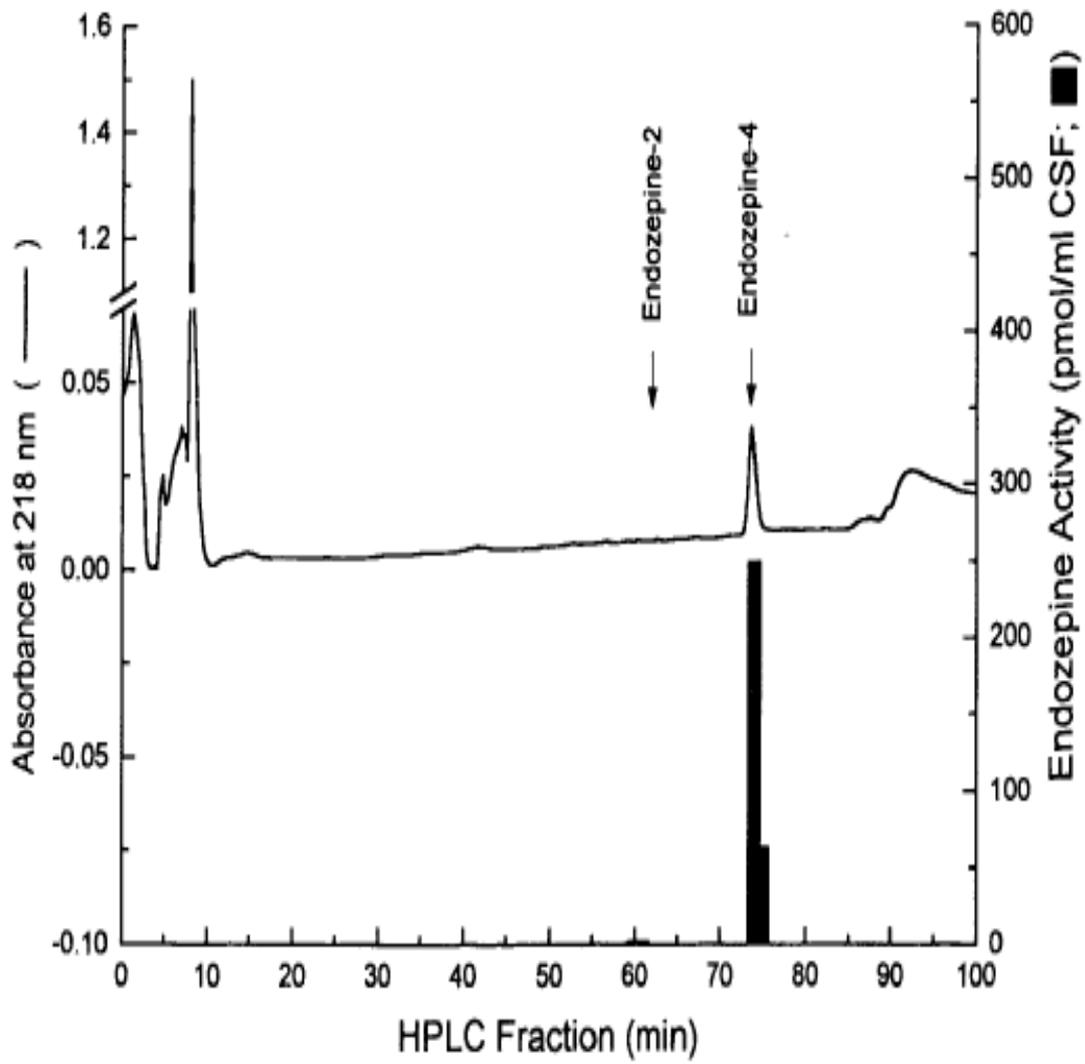
# ANNEXE 4



# ANNEXE 5



## ANNEXE 6

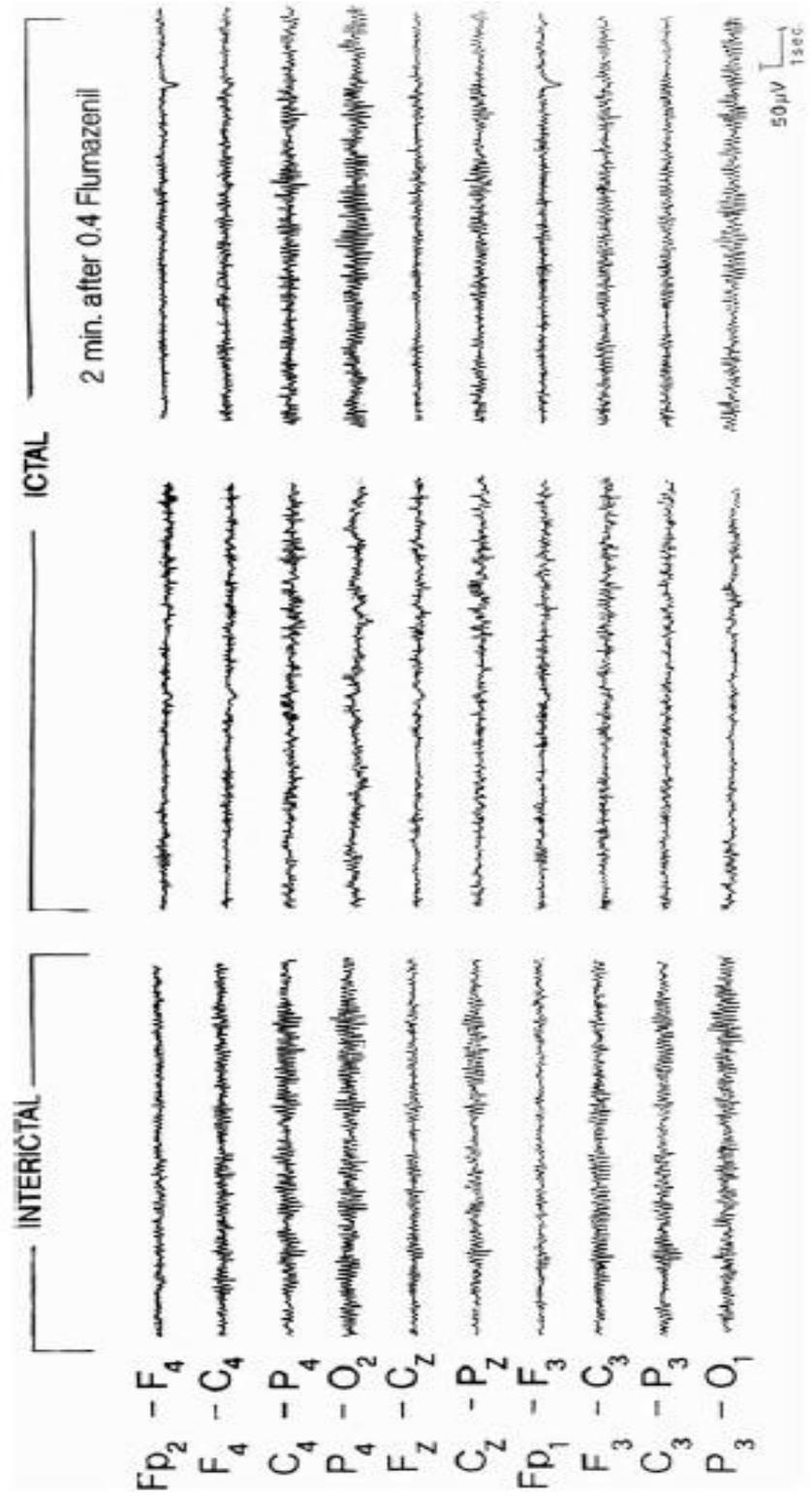


## ANNEXE 7

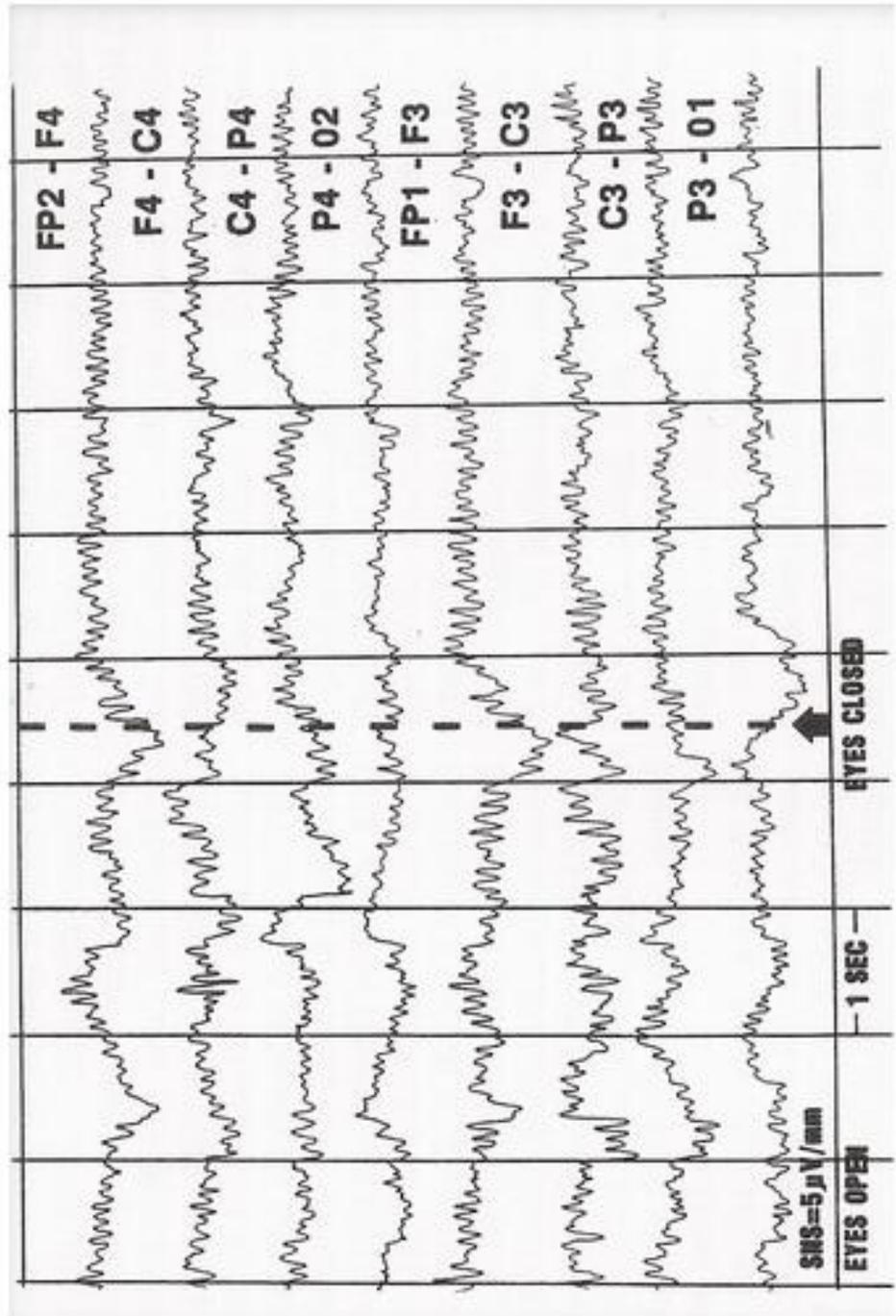
Patient	Ictal endozepine-4 (pmol/ml)		Interictal endozepine-4 (pmol/ml)	
	Serum	CSF	Serum	CSF
1	455	100	0	5
9	300	–	–	25
10	623	454	5	–
11	366 (122–610)	335	4	–
12	602	–	0	–
16	625	–	0	–
17	9500 ( <i>n</i> = 29) (1590 ± 171)	–	5	–
19	3500	–	0	–
20	20850 ( <i>n</i> = 23) (10067 ± 1508)	4100	0	–

In patients 11, 17 and 20, serum values shown are averages; the range or mean ± SE values are reported in parenthesis. Control values for serum and CSF were 2.5 ± 0.99 (*n* = 19) and 2.2 ± 0.8 pmol/ml (*n* = 6), respectively.

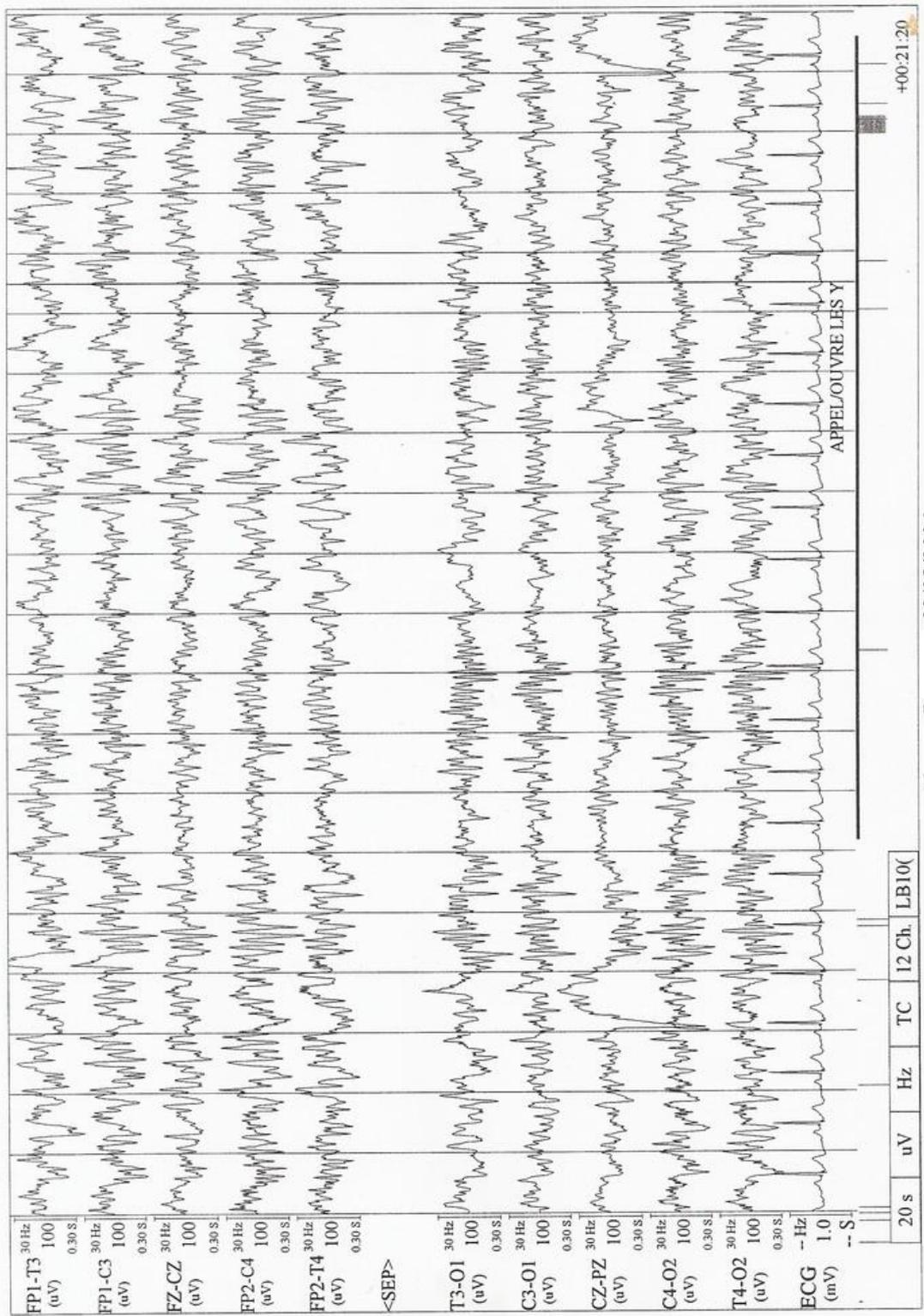
# ANNEXE 8



ANNEXE 9



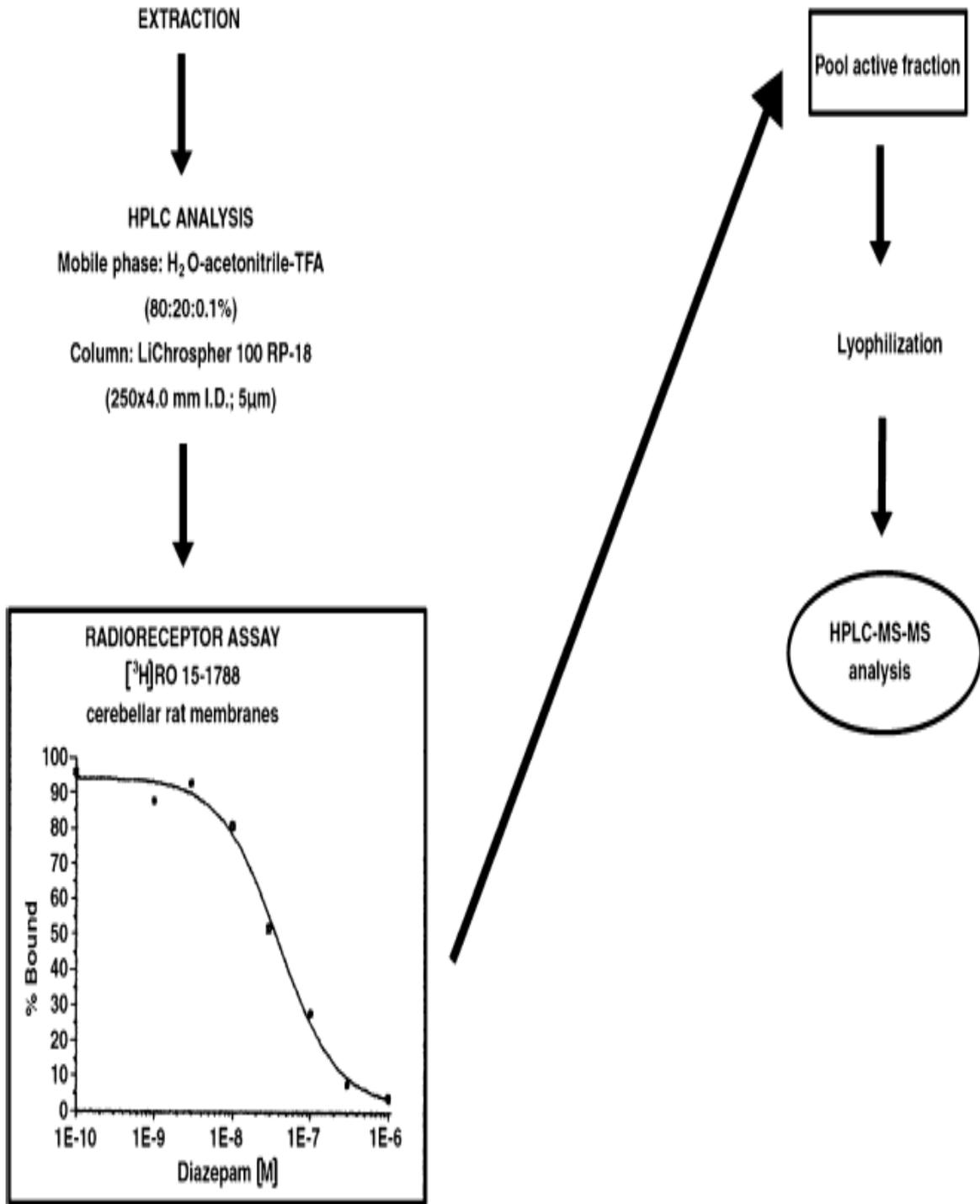
# ANNEXE 10



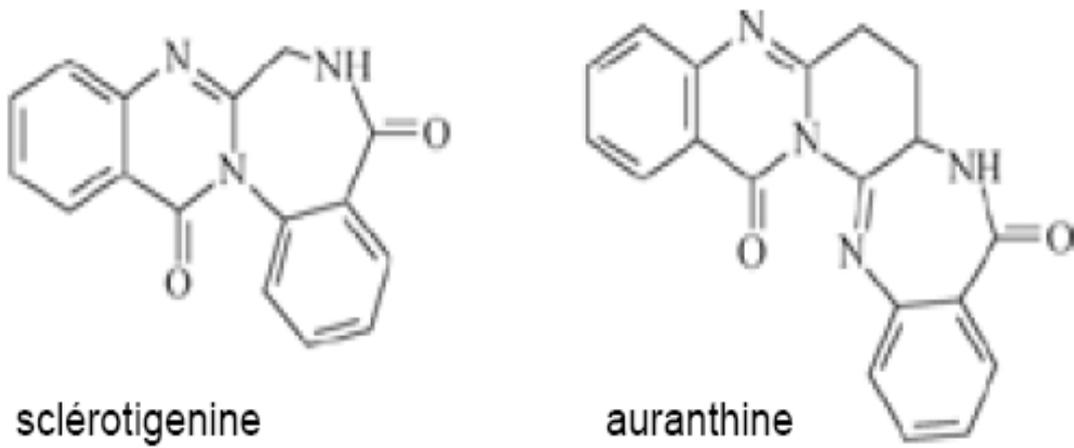
N R 02/08/2006

(c) Mediatec Brainnet

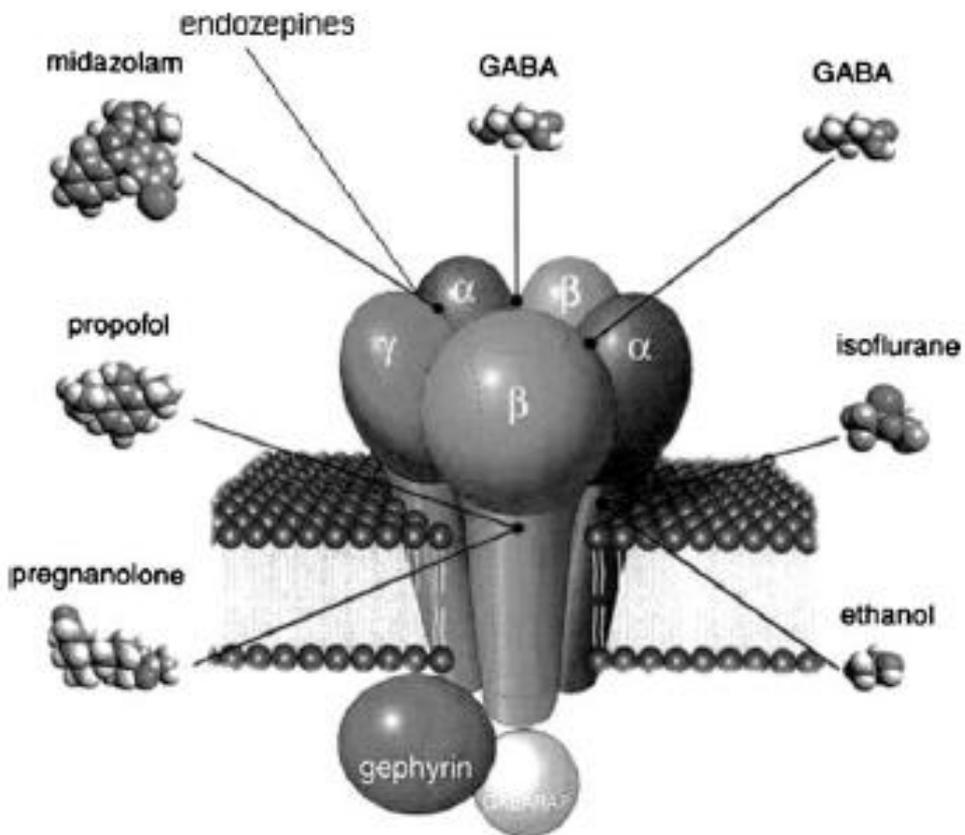
# ANNEXE 11



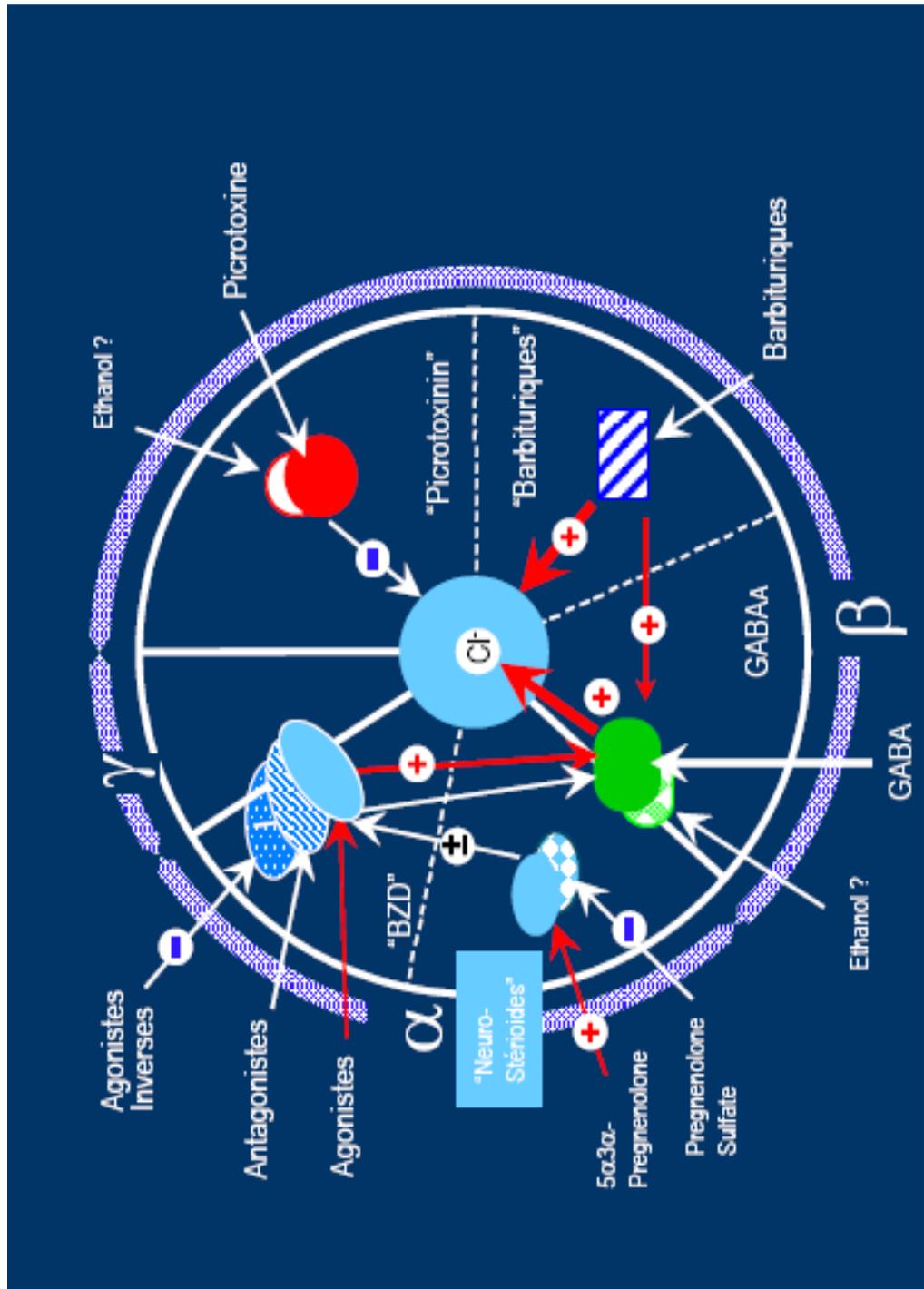
## ANNEXE 12



## ANNEXE 13



# ANNEXE 14



## ANNEXE 15

### Ligands du site BZD

- Agonistes  
BZD  
Cyclopyrrolones  
Imidazopyridines  
Triazolopyridazines
- Antagonistes  
Flumazenil (Ro 15 1788)  
CGS 826
- Agonistes inverses  
 $\beta$ -CCE/  $\beta$ -CCM/  $\beta$ -CCP  
DMCM  
FG 7142

### Ligands du site Barbiturique

- Barbituriques  
• diphenyl hydantoïne  
• Valproate
- Pyrazolopyridines  
étazolate  
cartazolate
- Picrotoxine  
• Ro 4-3663

### Ligands du site GABA

- Agonistes  
GABA  
Muscimol  
THIP
- Antagonistes  
bicuculline

## BIBLIOGRAPHIE

1. PLUM F., POSNER B. The diagnosis of stupor and coma. 3rd ed. Philadelphia Davis FA, 1983, 240 p.
2. World Health Organization. The World Health Report, shaping the future. 2003.
3. ADAMS H. P., DEL ZOPPO G., ALBERTS M. J., et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2007, 38, 5, 1655-1711.
4. WEISE J., KRAPF H., KUKER W. [Bithalamic infarcts as the etiology of acute stupor. Early diagnosis with diffusion-weighted MRI]. *Nervenarzt*, 2001, 72, 8, 632-635.
5. NIELSEN J. M., SCHRAMEL J. E. Bilateral thalamic hemorrhages; report of two cases with stupor but without coma. *Bull Los Angel Neuro Soc*, 1953, 18, 4, 193-196.
6. STEINKE W., SACCO R. L., MOHR J. P., et al. Thalamic stroke. Presentation and prognosis of infarcts and hemorrhages. *Arch Neurol*, 1992, 49, 7, 703-710.
7. PHILLIPS S., SANGALANG V., STERNS G. Basal forebrain infarction. A clinicopathologic correlation. *Arch Neurol*, 1987, 44, 11, 1134-1138.
8. KOUACH J., MOUNACH J., MOUSSAOUI D., et al. [Akinetic mutism revealing a postpartum cerebral venous thrombosis]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2010, 29, 2, 167-168.
9. CAVANNA A. E., BERTERO L., CAVANNA S., et al. Persistent akinetic mutism after bilateral paramedian thalamic infarction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2009, 21, 3, 351.
10. DE CARLO A., RODA R., ROSSI M. R., et al. [Current epidemiological and clinical features meningitis in a northern Italian area]. *Infez Med*, 2000, 8, 3, 167-172.
11. PAPAIOORDANOU O., CADOGAN S. M., RIBEIRO RESENDE M., et al. Bacterial Meningitis in the Elderly: An 8-Year Review of Cases in a University Hospital. *Braz J Infect Dis*, 1999, 3, 3, 111-117.
12. RASKIN D. E., FRANK S. W. Herpes encephalitis with catatonic stupor. *Arch Gen Psychiatry*, 1974, 31, 4, 544-546.
13. MASSON F. [Epidemiology of severe cranial injuries]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2000, 19, 4, 261-269.
14. 39ème congrès national d'anesthésie et de réanimation. (1997 ; Paris). Evaluation clinique et paraclinique d'un coma. *Conf. d'act.*, 1997, 417-428
15. TEASDALE G., JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974, 2, 7872, 81-84.
16. SILVERMAN M. Organic Stupor Subsequent to a Severe Head Injury Treated with E.C.T. *Br J Psychiatry*, 1964, 110, 648-650.
17. COPE D., CARLILE J. R., LAZERSON J. Stupor, stiff neck, and fever after closed-head injury. *Hosp Pract (Off Ed)*, 1987, 22, 3A, 137-138.
18. OKA H., KAKO M., MATSUSHIMA M., et al. Traumatic spreading depression syndrome. Review of a particular type of head injury in 37 patients. *Brain*, 1977, 100, 2, 287-298.
19. GOLUBOVIC V., MUHVIC D., GOLUBOVIC S. Posttraumatic locked-in syndrome with an unusual three day delay in the appearance. *Coll Antropol*, 2004, 28, 2, 923-926.

20. RAE-GRANT A. D., LIN F., YAEGER B. A., et al. Post traumatic extracranial vertebral artery dissection with locked-in syndrome: a case with MRI documentation and unusually favourable outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52, 10, 1191-1193.
21. KEANE J. R. Locked-in syndrome after head and neck trauma. *Neurology*, 1986, 36, 1, 80-82.
22. THOMAS P. Classification, formes cliniques et diagnostic des états de mal épileptiques. *Réanim. Urg.*, 1995, 4, 401-412
23. GUBERMAN A., CANTU-REYNA G., STUSS D., et al. Nonconvulsive generalized status epilepticus: clinical features, neuropsychological testing, and long-term follow-up. *Neurology*, 1986, 36, 10, 1284-1291.
24. KAPLAN P. W. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia*, 1996, 37, 7, 643-650.
25. DUNNE J. W., SUMMERS Q. A., STEWART-WYNNE E. G. Non-convulsive status epilepticus: a prospective study in an adult general hospital. *Q J Med*, 1987, 62, 238, 117-126.
26. THOMAS P., BEAUMANOIR A., GENTON P., et al. 'De novo' absence status of late onset: report of 11 cases. *Neurology*, 1992, 42, 1, 104-110.
27. FAGAN K. J., LEE S. I. Prolonged confusion following convulsions due to generalized nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 1990, 40, 11, 1689-1694.
28. PORTER R. J., PENRY J. K. Petit mal status. *Adv Neurol*, 1983, 34, 61-67.
29. GRANNER M. A., LEE S. I. Nonconvulsive status epilepticus: EEG analysis in a large series. *Epilepsia*, 1994, 35, 1, 42-47.
30. GASTAUT H., TINUPER P., AGUGLIA U., et al. [Treatment of certain forms of status epilepticus by means of a single oral dose of clobazam]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 1984, 14, 3, 203-206.
31. SHORVON S. Status epilepticus, its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge : Cambridge University Press, 1994, 382 p.
32. COCKERELL O. C., WALKER M. C., SANDER J. W., et al. Complex partial status epilepticus: a recurrent problem. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1994, 57, 7, 835-837.
33. TREIMAN D. M., DELGADO-ESCUETA A. V. Complex partial status epilepticus. *Adv Neurol*, 1983, 34, 69-81.
34. DELGADO-ESCUETA A. V., WASTERLAIN C., TREIMAN D. M., et al. Status epilepticus: summary. *Adv Neurol*, 1983, 34, 537-541.
35. ROHR-LE FLOCH J., GAUTHIER G., BEAUMANOIR A. [Confusional states of epileptic origin. Value of emergency EEG]. *Rev Neurol (Paris)*, 1988, 144, 6-7, 425-436.
36. BEQUET D., BODIGUEL E., RENARD J. L., et al. [Complex temporal partial status epilepticus]. *Rev Neurol (Paris)*, 1990, 146, 2, 147-150.
37. HENRY T. R., DRURY I., BRUNBERG J. A., et al. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia*, 1994, 35, 1, 35-41.
38. KRUMHOLZ A., SUNG G. Y., FISHER R. S., et al. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology*, 1995, 45, 8, 1499-1504.
39. THOMAS P., ZIFKIN B., MIGNECO O., et al. Nonconvulsive status epilepticus of frontal origin. *Neurology*, 1999, 52, 6, 1174-1183.
40. KUDO T., SATO K., YAGI K., et al. Can absence status epilepticus be of frontal lobe origin? *Acta Neurol Scand*, 1995, 92, 6, 472-427.
41. VERCELLETTO M., LACOMBLEZ L., RENO P. [Measurement instruments and assessment scales for frontotemporal dementia]. *Rev Neurol (Paris)*, 2006, 162, 2, 244-252.
42. NEARY D., SNOWDEN J. S., GUSTAFSON L., et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51, 6, 1546-1554.

43. AARSLAND D., ANDERSEN K., LARSEN J. P., et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol*, 2003, 60, 3, 387-392.
44. DUBOIS B., DANZE F., PILLON B., et al. Cholinergic-dependent cognitive deficits in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 1987, 22, 1, 26-30.
45. MAHAPATRA R. K., EDWARDS M. J., SCHOTT J. M., et al. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol*, 2004, 3, 12, 736-743.
46. MCKEITH I. G., GALASKO D., KOSAKA K., et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 1996, 47, 5, 1113-1124.
47. HUBLIN C., KAPRIO J., PARTINEN M., et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish Twin Cohort. *Ann Neurol*, 1994, 35, 6, 709-716.
48. WING Y. K., LI R. H., LAM C. W., et al. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong. *Ann Neurol*, 2002, 51, 5, 578-584.
49. BILLIARD M., CADILHAC J. [Narcolepsy]. *Rev Neurol (Paris)*, 1985, 141, 8-9, 515-527.
50. JUJI T., SATAKE M., HONDA Y., et al. HLA antigens in Japanese patients with narcolepsy. All the patients were DR2 positive. *Tissue Antigens*, 1984, 24, 5, 316-319.
51. LANGDON N., WELSH K. I., VAN DAM M., et al. Genetic markers in narcolepsy. *Lancet*, 1984, 2, 8413, 1178-1180.
52. NEVSIMALOVA-BRUHOVA S., ROTH B. Heredofamilial aspects of narcolepsy and hypersomnia. *Schweiz Arch Neurol Neurochir Psychiatr*, 1972, 110, 1, 45-54.
53. GUILLEMINAULT C., FAULL K. F. Sleepiness in nonnarcoleptic, non-sleep apneic EDS patients: the idiopathic CNS hypersomnolence. *Sleep*, 1982, 5 Suppl 2, 175-181.
54. BILLIARD M., RONDOUIN G., ESPA F., et al. [Physiopathology of idiopathic hypersomnia. Current studies and new orientations]. *Rev Neurol (Paris)*, 2001, 157, 11 Pt 2, 101-106.
55. ARNULF I., LECENDREUX M., FRANCO P., et al. [Kleine-Levin syndrome: state of the art]. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164, 8-9, 658-668.
56. ARNULF I., ZEITZER J. M., FILE J., et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain*, 2005, 128, Pt 12, 2763-2776.
57. LICINA M., VITOROVIC S., VELIKONJA I. Frontotemporal arachnoid cyst connected to relapsing stupor. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16, 1, 120.
58. SHIRAIISHI H., ISHII K., TAKAHASHI S., et al. [Differential diagnosis of schizophrenic symptoms complicated with brain anomalies including bilateral temporal arachnoid cysts by eye mark recorder and PET: a case study]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 1999, 101, 4, 350-367.
59. KULOGLU M., CAYKOYLU A., YILMAZ E., et al. A left temporal lobe arachnoid cyst in a patient with schizophrenia-like psychosis: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32, 5, 1353-1354.
60. BRAGE D., PEDACE E. A., NAPOLITANO A. G. [Hypothalamic stupor caused by diencephalo-hypophysial hydatid cyst: akinetic mutism of Cairns.]. *Prensa Med Argent*, 1956, 43, 39, 2954-2959.
61. FAGUNDES-PEREYRA W. J., MARQUES J. A., SOUSA L. D., et al. [Cavernoma of the lateral ventricle: case report]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000, 58, 3B, 958-964.
62. BERRIOS G. E. Stupor: a conceptual history. *Psychol Med*, 1981, 11, 4, 677-688.
63. BLOOM F., SEGAL D., LING N., et al. Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science*, 1976, 194, 4265, 630-632.
64. MOSKOWITZ A. K. "Scared stiff": catatonia as an evolutionary-based fear response. *Psychol Rev*, 2004, 111, 4, 984-1002.

65. JOYSTON-BECHAL M. P. The clinical features and outcome of stupor. *Br J Psychiatry*, 1966, 112, 491, 967-981.
66. SMITH S. An investigation and survey of 27 cases of akinesia with mutism (stupor). *J Ment Sci*, 1959, 105, 1088-1094.
67. KELLAM AMP. A survey of stupor with special reference to the aetiology incidence and diagnosis. Unpublished, Dissertation, University of London, 1970
68. WING JK. *The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms*. Cambridge : Cambridge University Press, 1974, 177p.
69. EY H. La catatonie. Etude No. 10, *Etudes Psychiatriques*, vol. 2, Paris, Desclée de Brouwer, 1950, p. 69
70. KAHLBAUM K. L. *Die Katatonie oder das Spannungsirresein*. Berlin, Kirschwald, 1874.
71. SEGLAS T., Chaslin P. Katatonia. *Brain*, 1890, 12, 191-232.
72. BENON R. [Dementia praecox; Magnan, Kraepelin, Bleuler.]. *Concours Med*, 1952, 74, 33, 2803-2804.
73. VON ECONOMO C. *Encephalitis lethargica*. Oxford : Oxford University Press, 1931, p 44.
74. KIRBY G. H. The catatonic syndrome and its relation to manic depressive insanity. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1913, 40, 694-704
75. C. E. C. J. EARL C. J. C. Primitive catatonic psychosis of idocy. *Br. J. Med. Psychol.*, 1934, 14, 230-253.
76. GELENBERG A. J., MANDEL M. R. Catatonic reactions to high-potency neuroleptic drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 1977, 34, 8, 947-950.
77. RASKIN D. E., FRANK S. W. Herpes encephalitis with catatonic stupor. *Arch Gen Psychiatry*, 1974, 31, 4, 544-6.
78. LLOPIS B. La psicosis unica. *Arch. de Neurobiol.*, 1954, 17, 1-39.
79. ABRAMS R., TAYLOR M. A. Catatonia. A prospective clinical study. *Arch Gen Psychiatry*, 1976, 33, 5, 579-581.
80. STRAUS E. W., GRIFFITH R. M. Pseudoreversibility of catatonic stupor. *Am J Psychiatry*, 1955, 111, 9, 680-685.
81. GJESSING L. R. A review of periodic catatonia. *Biol Psychiatry*, 1974, 8, 1, 23-45.
82. ABRAMS R., TAYLOR M. A., COLEMAN STOLUROW K. A. Catatonia and mania: patterns of cerebral dysfunction. *Biol Psychiatry*, 1979, 14, 1, 111-117.
83. JONG H. H. Experimental catatonia in animals and induced catatonic stupor in man. *Dis. Nerv. Syst.*, 1956, 17, 135-139.
84. MAVROJANNIS M. L'action cataleptique de la morphine chez les rats. Contribution à la théorie toxique de la catalepsie. *R. Sot. Biol.*, 1903, 1092-1099.
85. SACKELLARES J. C., LEE S. I., DREIFUSS F. E. Stupor following administration of valproic acid to patients receiving other antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 1979, 20, 6, 697-703.
86. Congrès des Alien. et Neurol. de Langue Française. par DELAY J., DENIKER P. Trent huit cas de psychoses traitées par la cure prolongée et continue de 4560 R.P. Paris, 1952, Masson.
87. BAILLARGER M. J. De l'état désigné chez les aliénés sous le nom de stupidité. *Ann. Med. Psycho.*, 1843, 76-103, 256-280.
88. ESQUIROL J. E. De la lypémanie ou mélancolie. Paris : Sandoz reprint, 1976, 83 p.
89. KRAEPELIN E. Manic depressive insanity and paranoia. Edinburgh : Livingstone E.&S., 1921, 106 et 79 p.
90. HOCH A. *Benign Stupors*. Cambridge : Cambridge University Press, 1921.

91. NEWINGTON H. H. Some observations on different forms of stupor and on its occurrence after acute mania in females. *J. Ment. Sci.*, 1874, 20, 372-386.
92. LEONHARD K. *The Classification of Endogenous Psychoses*. New York : John Wiley and Son., 1979, 139-154.
93. KENDALL R.E. *The Classification of Depressive Illness*. Oxford : Oxford University Press, 1968, 22 p.
94. TELLENBACH H. *Melancholic*. Berlin : Springer Verlag, 1974.
95. BLEULER E. *Textbook of Psychiatry*. New York : Macmillan, 1934, 144-145.
96. NEUSTATTER W. L. A case of hysterical stupor recovering after cardiazol treatment. *J. Ment. Sci.*, 1942, 88, 440-443.
97. SUTTER J. M., SCOTTO J.C., BLUMEN G. Aspects cliniques des accidents hystériques. *Confront. Psychiatr.*, 1968, 1, 29-82.
98. HALLER M., KIEFER K., VOGT H. [Dissociative stupor as a postoperative consequence of general anesthesia]. *Anaesthesist*, 2003, 52, 11, 1031-1034.
99. YOKOYAMA T., YAMASHITA K., KITAOKA N., et al. [A case of dissociative stupor with decorticated posture after neck clipping of brain aneurysm]. *Masui*, 2003, 52, 11, 1221-1223.
100. CIM-10 : *Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement*. Paris : Masson, 1993.
101. BOUTHILLON P., CCROCQ L., JULIEN H. Stress immédiat et séquelles psychiques chez les victimes d'attentats terroristes. *Psychol. Med.*, 1992, 24, 465-470.
102. MARIANI G., PRESAZZI A. M., BONORA G. [Post-traumatic stupor in children: a rare but not exceptional syndrome]. *Pediatr Med Chir*, 1992, 14, 3, 315-316.
103. BRAILOVSKY V. [Traumatic stupor, ether administration and recovery: their contribution to the psychopathology of stupor. 1927]. *Encephale*, 2006, 32 Pt 3, 8-13.
104. KUBLER ROSS E. *La mort est un nouveau soleil*. éd. Pocket, 2006, 160p.
105. ASHER R. Munchausen's syndrome. *Lancet*, 1951, 1, 6650, 339-341.
106. MEADOW R. Munchausen syndrome by proxy. The hinterland of child abuse. *Lancet*, 1977, 2, 8033, 343-345.
107. GRANOT R., BERKOVIC S. F., PATTERSON S., et al. Idiopathic recurrent stupor: a warning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75, 3, 368-369.
108. GERBER T., SCHOMERUS H. Hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Drugs*, 2000, 60, 6, 1353-1370.
109. RIORDAN S. M., WILLIAMS R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*, 1997, 337, 7, 473-479.
110. Victor M., Adams R. D., Collins G. H. *The Wernicke-Korsakoff Syndrome*. Philadelphia : F. A. Davis Co., 1971.
111. ACKERMAN W. J. Stupor, bradycardia, hypotension and hypothermia. A presentation of Wernicke's encephalopathy with rapid response to thiamine. *West J Med*, 1974, 121, 5, 428-429.
112. SZCZECH L. A., LAZAR I. L. Projecting the United States ESRD population: issues regarding treatment of patients with ESRD. *Kidney Int Suppl*, 2004, 90, 3-7.
113. GLASER G. H. Brain dysfunction in uremia. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 1974, 53, 173-199.
114. PORT F. K., JOHNSON W. J., KLASS D. W. Prevention of dialysis disequilibrium syndrome by use of high sodium concentration in the dialysate. *Kidney Int*, 1973, 3, 5, 327-333.
115. POSNER J. B., PLUM F. Spinal-fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis. *N Engl J Med*, 1967, 277, 12, 605-613.

116. AUSTEN F. K., CARMICHAEL M. W., ADAMS R. D. Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency. *N Engl J Med*, 1957, 257, 13, 579-590.
117. QUARTI C., RENAUD J. [Carbonarcosis; biological therapy of functional diseases.]. *Anesth Anal*, 1955, 12, 2, 286-305.
118. HOCKADAY T. D., KEYNES W. M., MCKENZIE J. K. Catatonic stupor in elderly woman with hyperparathyroidism. *Br Med J*, 1966, 1, 5479, 85-87.
119. POLO ROMERO F. J., SEGURA LUQUE J. C., BEATO PEREZ J. L. [82 year old male with stupor]. *Rev Clin Esp*, 2006, 206, 10, 523-524.
120. LAMY O., JENZER-CLOSUIT A., BURCKHARDT P. Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease. *J Intern Med*, 2001, 250, 1, 73-79.
121. VERNY C., OUDHIRI H., NEISS M., et al. Le diabète du sujet âgé. *N. P. G. Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie.*, décembre 2004, 4, 24, 33-38.
122. KODAMA K., IKEDA K., KAWAMURA S., et al. A case of severe dehydration with marked rhabdomyolysis. *Jpn J Med*, 1985, 24, 2, 150-154.
123. VIALON A., POUZET V., LAFOND P., et al. Acidocétose diabétique : 114 CAS. *Réanimation Urgences*, Mars 1998, 7, 2, p. 118.
124. ANDERSON J. W. Hyperglycemic diabetic stupor: a spectrum of disorders. *Mil Med*, 1968, 133, 7, 538-542.
125. MAGEE C., STAUNTON H., TORMEY W., et al. Hyponatraemia, seizures and stupor associated with ecstasy ingestion in a female. *Ir Med J*, 1998, 91, 5, 178.
126. MAXWELL D. L., POLKEY M. I., HENRY J. A. Hyponatraemia and catatonic stupor after taking "ecstasy". *BMJ*, 1993, 307, 6916, 1399.
127. LEE J. W. Catatonic stupor after "ecstasy". *BMJ*, 1994, 308, 6930, 717-718.
128. MALOUF R., BRUST J. C. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol*, 1985, 17, 5, 421-430.
129. MORI S., ITO H. Hypoglycemia in the elderly. *Jpn J Med*, 1988, 27, 2, 160-166.
130. AUER R. N. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke*, 1986, 17, 4, 699-708.
131. DAVIES T. F., AMINO N. A new classification for human autoimmune thyroid disease. *Thyroid*, 1993, 3, 4, 331-333.
132. BRAIN L., JELLINEK E. H., BALL K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*, 1966, 2, 7462, 512-514.
133. SANDERS V. Neurologic manifestations of myxedema. *N Engl J Med*, 1962, 266, 599-603.
134. COLLINS J. A., JR., ZIMMER F. E., JOHNSON W. J., et al. The Many Faces of Hypothyroidism. *Postgrad Med*, 1964, 36, 371-384.
135. SHAW P. J., WALLS T. J., NEWMAN P. K., et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers--report of 5 cases. *Neurology*, 1991, 41, 2 ( Pt 1), 228-233.
136. KOTHBAUER-MARGREITER I., STURZENEGGER M., KOMOR J., et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol*, 1996, 243, 8, 585-593.
137. ARCHAMBEAUD F., GALINAT S., REGOUBY Y., et al. [Hashimoto encephalopathy. Analysis of four case reports]. *Rev Med Interne*, 2001, 22, 7, 653-659.
138. BARKER R., ZAJICEK J., WILKINSON I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60, 2, 234.
139. HENNEN G. *Endocrinologie*. Paris : De Boeck, 2001, p. 247.

140. RODRIGUEZ I., FLUITERS E., PEREZ-MENDEZ L. F., et al. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol*, 2004, 180, 2, 347-350.
141. BELL T. D., ENDERSON B. L., FRAME S. B. Fat embolism. *J Tenn Med Assoc*, 1994, 87, 10, 429-431.
142. MULLER C., RAHN B. A., PFISTER U., et al. The incidence, pathogenesis, diagnosis, and treatment of fat embolism. *Orthop Rev*, 1994, 23, 2, 107-117.
143. GURD A. R., WILSON R. I. The fat embolism syndrome. *J Bone Joint Surg Br*, 1974, 56B, 3, 408-416.
144. GREENBERG H. B., ACKER S. E. Delirium and stupor following post-traumatic fat embolism. *Mil Med*, 1968, 133, 11, 914-917.
145. SCOPA M., MAGATTI M., ROSSITTO P. Neurologic symptoms in fat embolism syndrome: case report. *J Trauma*, 1994, 36, 6, 906-908.
146. KAWANO Y., OCHI M., HAYASHI K., et al. Magnetic resonance imaging of cerebral fat embolism. *Neuroradiology*, 1991, 33, 1, 72-74.
147. 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Part 10.4 : Hypothermia. *Circulation*, 2005, 112, 24 Suppl, 201-203.
148. LARACH M. G. Accidental hypothermia. *Lancet*, 1995, 345, 8948, 493-498.
149. DANZL D. F., POZOS R. S. Accidental hypothermia. *N Engl J Med*, 1994, 331, 26, 1756-1760.
150. SIEBER R. Hypothermie accidentelle. *For. Med. Suisse.*, 2006, 6, 939-944.
151. BULL J. M., LEES D., SCHUETTE W., et al. Whole body hyperthermia: a phase-I trial of a potential adjuvant to chemotherapy. *Ann Intern Med*, 1979, 90, 3, 317-323.
152. FREY M. A., KENNEY R. A. Cardiac response to whole-body heating. *Aviat Space Environ Med*, 1979, 50, 4, 387-389.
153. ADNET P. J., GRONERT G. A. Malignant hyperthermia: advances in diagnostics and management. *Curr Opin Anaesthesiol*, 1999, 12, 3, 353-358.
154. HENRY J. A. Drug overdose, drugs of abuse and hypermetabolism. Ed Hopkins in : *Hyperthermic and hypermetabolic disorders*. Cambridge : University Press, 1996, 239-258
155. EXTREME physical effort in summer heat followed by collapse, stupor, purpura, jaundice and azotemia. *Am J Med*, 1955, 18, 4, 659-670.
156. DELAY J., DENIKER P. Sur quelques erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. *Bull. Mem. Sot. Hop., Paris*, 1965, 116, 487-493.
157. ADDONIZIO G., SUSMAN V. L., ROTH S. D. Symptoms of neuroleptic malignant syndrome in 82 consecutive inpatients. *Am J Psychiatry*, 1986, 143, 12, 1587-1590.
158. POPE H. G., JR., KECK P. E., JR., MCELROY S. L. Frequency and presentation of neuroleptic malignant syndrome in a large psychiatric hospital. *Am J Psychiatry*, 1986, 143, 10, 1227-1233.
159. Organisation Mondiale de la Santé. Typoïd vaccine. Geneva, 2006. [en ligne]. In : [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/diarrhoeal/en/index7.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/diarrhoeal/en/index7.html). (Page consulté le 10 mars 2010)
160. DE JUAN MARTIN F., PEREZ GASCON M., MARTIN ESPILDORA N. [Typhoid and paratyphoid fevers in childhood. Apropos of 210 cases]. *An Esp Pediatr*, 1986, 25, 3, 170-176.
161. ALI G., RASHID S., KAMLI M. A., et al. Spectrum of neuropsychiatric complications in 791 cases of typhoid fever. *Trop Med Int Health*, 1997, 2, 4, 314-318.
162. OSUNTOKUN B. O., BADEMOSI O., OGUNREMI K., et al. Neuropsychiatric manifestations of typhoid fever in 959 patients. *Arch Neurol*, 1972, 27, 1, 7-13.
163. Vidal 2001 : le dictionnaire. 77e éd. Paris : ed. du Vidal, 2001.

164. DUKES M. N., ARONSON J. K. Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions. Amsterdam : Elsevier, 2000.
165. ARONSON J. K. Side effects of drugs annual 24. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drugs reactions. Amsterdam : Elsevier, 2001.
166. MASTRANGELO M., MARIANI R., SPALICE A., et al. Stupor and fast activity on electroencephalography in a child treated with valproate. *Pediatr Neurol*, 2009, 41, 1, 53-56.
167. VISTICOT F., MONTREUIL G. [Stupor encephalopathy caused by sodium valproate]. *Rev Med Interne*, 1994, 15, 5, 365-366.
168. VANHOOREN G. T. [Valproic acid and stupor]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1991, 135, 5, 191-192.
169. SBEI M., CAMPELLONE J. V. Stupor from lamotrigine toxicity. *Epilepsia*, 2001, 42, 8, 1082-1083.
170. BENJELLOUN G., JEHEL L., ABGRALL G., et al. [Acute catatonic syndrome after neuroleptic malignant syndrome]. *Encephale*, 2005, 31, 6 Pt 1, 705-709.
171. WHITE D. A., ROBINS A. H. An analysis of 17 catatonic patients diagnosed with neuroleptic malignant syndrome. *CNS Spectr*, 2000, 5, 7, 58-65.
172. ATRI P. B., JULIUS D. A. Maprotiline hydrochloride associated with a clinical state of catatonic stupor and epileptic encephalogram. *J Clin Psychopharmacol*, 1984, 4, 4, 207-9.
173. PETERSON L. G., POPKIN M. K. Neuropsychiatric effects of chemotherapeutic agents for cancer. *Psychosomatics*, 1980, 21, 2, 141-153.
174. SAIKI J. H., BODEY G. P., HEWLETT J. S., et al. Effect of schedule on activity and toxicity of 5-azacytidine in acute leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer*, 1981, 47, 7, 1739-42.
175. BRUBACHER J. R., HOFFMAN R. S. Salicylism from topical salicylates: review of the literature. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1996, 34, 4, 431-436.
176. NEUHAUS P., MCMASTER P., CALNE R., et al. Neurological complications in the European multicentre study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplantation. *Transpl Int*, 1994, 7 Suppl 1, 27-31.
177. ROUTLEDGE P. A., LINDQUIST M., EDWARDS I. R. Spontaneous reporting of suspected adverse reactions to antihistamines: a national and international perspective. *Clin Exp Allergy*, 1999, 29 Suppl 3, 240-246, discussion 247-250.
178. SIMONS F. E., FRASER T. G., MAHER J., et al. Central nervous system effects of H1-receptor antagonists in the elderly. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 82, 2, 157-160.
179. MAHMOOD T. Bromocriptine in catatonic stupor. *Br J Psychiatry*, 1991, 158, 437-438.
180. MATHIEU D., MATHIEU-NOLF M., WATTEL F. Intoxication par le monoxyde de carbone : aspects actuels. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 1996, 180, 965-973.
181. HECKERLING P. S., LEIKIN J. B., MATUREN A., et al. Screening hospital admissions from the emergency department for occult carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, 1990, 8, 4, 301-304.
182. RAPHAEL J. C., ELKHARRAT D., JARS-GUINCESTRE M. C., et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet*, 1989, 2, 8660, 414-419.
183. IPPEN H., GOERZ G. Carbon monoxide and dermal changes. *JAMA*, 1969, 207, 9, 1718.
184. UCHINO M., TANAKA Y., ANDO Y., et al. Neurologic features of chronic minamata disease (organic mercury poisoning) and incidence of complications with aging. *J Environ Sci Health B*, 1995, 30, 5, 699-715.
185. MC A. D., ARAKI S. Minamata disease: an unusual neurological disorder caused by contaminated fish. *Lancet*, 1958, 2, 7047, 629-631.

186. KOUATCHET A. Encéphalopathie hyperammonémique par déficit en enzymes du cycle de l'urée. *Réanimation*, 16, 2007.
187. BURLE M., MENDE H., PLUM U., et al. [Ornithine transcarbamylase deficiency in adolescence and adulthood: first manifestation with life-threatening decompensation]. *Anaesthesist*, 2009, 58, 6, 594-601.
188. PERINI M., ZARCONE D., CORBETTA C. Hyperammonemic coma in an adolescent girl: an unusual case of ornithine transcarbamylase deficiency. *Ital J Neurol Sci*, 1993, 14, 6, 461-464.
189. NASSOGNE M. C., HERON B., TOUATI G., et al. Urea cycle defects: management and outcome. *J Inherit Metab Dis*, 2005, 28, 3, 407-414.
190. MARCUS N., SCHEUERMAN O., HOFFER V., et al. Stupor in an adolescent following Yom Kippur fast, due to late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Isr Med Assoc J*, 2008, 10, 5, 395-396.
191. RODRIGUEZ J. A., BUZALEH A. M., FOSSATI M., et al. The effects of some porphyrinogenic drugs on the brain cholinergic system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2002, 48, 1, 103-110.
192. LAMISSE F., GINIES G., CHOUTET P. [Diagnosis and treatment of acute intermittent porphyria]. *Sem Hop*, 1974, 50, 30, 2109-2111.
193. SANTOSH P. J., MALHOTRA S. Varied psychiatric manifestations of acute intermittent porphyria. *Biol Psychiatry*, 1994, 36, 11, 744-747.
194. TINUPER P., MONTAGNA P., CORTELLI P., et al. Idiopathic recurring stupor: a case with possible involvement of the gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic system. *Ann Neurol*, 1992, 31, 5, 503-506.
195. CORTELLI P., AVALLONE R., BARALDI M., et al. Endozepines in recurrent stupor. *Sleep Med Rev*, 2005, 9, 6, 477-487.
196. SORIANI S., CARROZZI M., DE CARLO L., et al. Endozepine stupor in children. *Cephalalgia*, 1997, 17, 6, 658-561.
197. LUGARESI E., MONTAGNA P., TINUPER P., et al. Endozepine stupor. Recurring stupor linked to endozepine-4 accumulation. *Brain*, 1998, 121 ( Pt 1), 127-133.
198. ROTHSTEIN J. D., GUIDOTTI A., TINUPER P., et al. Endogenous benzodiazepine receptor ligands in idiopathic recurring stupor. *Lancet*, 1992, 340, 8826, 1002-1004.
199. MELO M., MADEIRA S., GASPAR E., et al. [Idiopathic recurring stupor. A case of stupor caused by endozepines?]. *Rev Neurol*, 2005, 41, 11, 700-701.
200. PELISSOLO A. [The benzodiazepine receptor: the enigma of the endogenous ligand]. *Encephale*, 1995, 21, 2, 133-140.
201. LEMESLE M., AUBE H., MADINIER G., et al. [Idiopathic and recurrent stupor: efficacy of flumazenil]. *Presse Med*, 1996, 25, 37, 1847.
202. LOTZ B. P., SCHUTTE C. M., BARTEL P. R., et al. Recurrent attacks of unconsciousness with diffuse EEG alpha activity. *Sleep*, 1993, 16, 7, 671-677.
203. ASTHANA V., AGRAWAL S., GOEL D., et al. Idiopathic recurrent stupor mimicking status epilepticus. *Singapore Med J*, 2008, 49, 10, 276-277.
204. TINUPER P., MONTAGNA P., PLAZZI G., et al. Idiopathic recurring stupor. *Neurology*, 1994, 44, 4, 621-625.
205. HUBERFELD G., DUPONT S., HAZEMANN P., et al. [Recurrent idiopathic stupor in a patient: responsibility of exogenous or endogenous benzodiazepines?]. *Rev Neurol (Paris)*, 2002, 158, 8-9, 824-826.
206. SCOTT S., AHMED I. Modafinil in endozepine stupor. A case report. *Can J Neurol Sci*, 2004, 31, 3, 409-411.

207. OSTENFELD LARSEN T., FRYDENVANG K., CHRISTIAN FRISVAD J. UV-guided screening of benzodiazepine producing species in *Penicillium*. *Biochem Syst Ecol*, 2000, 28, 9, 881-886.
208. YURDAYDIN C., WALSH T. J., ENGLER H. D., et al. Gut bacteria provide precursors of benzodiazepine receptor ligands in a rat model of hepatic encephalopathy. *Brain Res*, 1995, 679, 1, 42-48.
209. HAYS T. C., SZYMUSIAK R., MCGINTY D. GABAA receptor modulation of temperature sensitive neurons in the diagonal band of Broca in vitro. *Brain Res*, 1999, 845, 2, 215-223.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des maîtres de cette école, et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins, sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Conscient de mes responsabilités envers mes patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples ;

Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



## **RESUME :**

Le syndrome stuporeux récurrent idiopathique est une entité rare caractérisé par la survenue d'une stupeur en l'absence d'étiologie traumatique, toxique, vasculaire, infectieuse et métabolique.

Notre travail s'est organisé en deux parties : la première a permis de faire un point transversal sur les états de stupeur et leurs étiologies, la seconde est la description et la comparaison d'un patient aux données de la littérature.

Outre le fait que notre patient présente un mode opératoire et une évolution clinique similaire, la normalité de tous ses examens complémentaires, l'aspect de son électroencéphalogramme en per critique et sa réponse clinique au flumazénil nous permettent de penser que notre patient semble correspondre au syndrome stuporeux récurrent idiopathique. Cette phase stuporeuse est en rapport avec la présence d'un taux élevé d'endozépine 4, ligand agissant au niveau du système GABA de type A et entraînant une action inhibitrice au niveau cérébral. Pour être complet et légitimer le diagnostic, notre travail devra donc s'enrichir de la mise en évidence pour notre patient de l'endozépine 4.

Les futures recherches devront s'orienter vers la standardisation des méthodes analytiques permettant de détecter et de purifier les endozépines, découvrir leurs caractéristiques moléculaires, leurs différents effets cérébraux, ainsi que l'exploration thérapeutique afin de prévenir la survenue de nouvelle crise.

---

## **Médecine Générale- Doctorat en Médecine**

---

### **MOTS-CLEFS :**

Syndrome stuporeux récurrent idiopathique, flumazénil, endozépine, GABA.

---

**UFR de Médecine - Faculté de Médecine de Limoges -2 rue du Docteur MARCLAND-  
87025 LIMOGES cedex.**