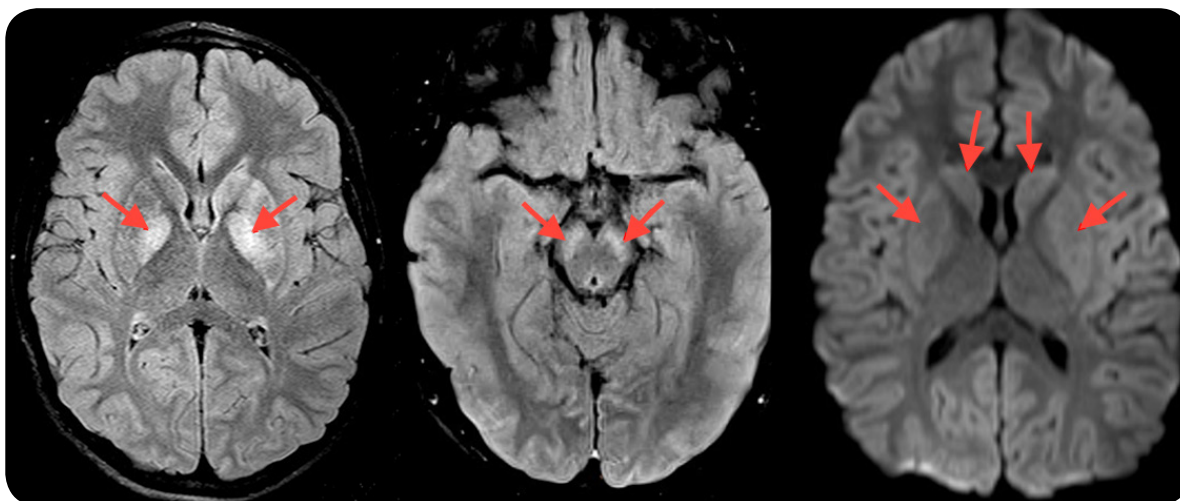


L'IMAGE DU MOIS

ATTEINTE ISOLÉE ET RETARDÉE DES GANGLIONS DE LA BASE APRÈS INTOXICATION À LA MÉTHADONE

ALKAN S (1), LEWIN M (2), DEMONCEAU N (3)

Figure 1. Jour 13 : à l'IRM, les lésions prédominent au niveau des globus pallidus, des pédoncules cérébraux et du striatum.



INTRODUCTION

La méthadone est un opioïde synthétique et un mélange de deux énantiomères qui présentent une action agoniste au niveau des récepteurs μ (MOR) (R-méthadone) et une action antagoniste sur les récepteurs NMDA (S-méthadone). Utilisée en anesthésie pour soulager les douleurs chroniques et neuropathiques, elle est habituellement prescrite lors du sevrage aux opiacés. Sa pénétration rapide dans le cerveau et son activité prolongée lui confèrent un risque accru de toxicité retardée. Dans la littérature, des cas de cérébellites avec hydrocéphalie (1) et de leucoencéphalopathies post-hypoxiques retardées (2) sont les plus fréquemment décrits dans un contexte d'intoxication à la méthadone. Le patient, dont l'histoire est décrite ci-dessous, a évolué vers une détérioration neurologique retardée, avec dystonie due à une atteinte isolée des ganglions de la base, ce qui n'a jamais été décrit auparavant.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Un enfant de 9 ans est admis, en salle d'urgence, dans un contexte d'intoxication à la méthadone après une réanimation cardio-pulmonaire et une intubation rapides. À son arrivée, il existe une hyperglycémie (250 mg/dl), un taux d'acide lactique (3,7 mmol/l) et une natrémie normale, un pH veineux normal (7,20) avec un excès de base correct (3 mEq/l) et une PCO₂ à 60 mmHg. Une administration de naloxone est réalisée après 48 heures, suivie de l'éveil et de l'extubation du patient. Immédiatement, le jeune patient récupère un état de conscience et de compréhension normale. Cependant, dix jours après l'intoxication, il a présenté une détérioration neurologique progressive, caractérisée par l'apparition d'un mutisme akinétique, d'un syndrome pyramidal et extrapyramidal avec parkinsonisme, dystonie, tremblement d'intention, trouble du comportement et dysphagie sévère. Sa compréhension, cependant, est restée normale.

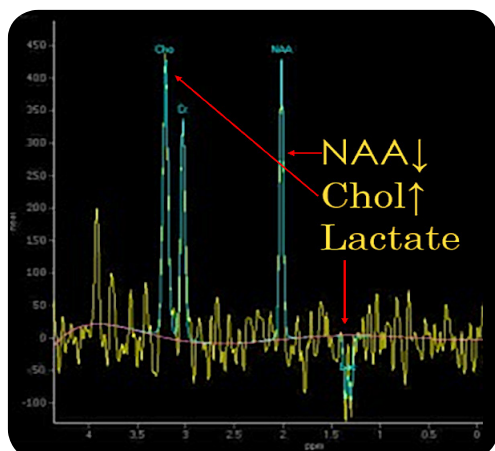
La résonance magnétique a mis en évidence des lésions au niveau des noyaux lenticulaires s'étendant aux noyaux caudés. Les études spectroscopiques ont démontré une augmentation des pics de lactate et de choline, mais une diminution du pic de N-acétylaspartate (Figures 1, 2).

(1) Neuropédiatrie, CHU-CHR Liège, Belgique.

(2) Imagerie médicale, CHC Liège, Clinique de l'Espérance, Montegnée, Belgique.

(3) Neuropédiatrie, CHC Liège, Clinique de l'Espérance, Montegnée, Belgique.

Figure 2. Etudes spectroscopiques montrant une augmentation des pics de lactate et de choline, mais une diminution du pic de N-acétylaspartate.



Des traitements médicamenteux (lévodopa, baclofène oral puis sous pompe, chlorhydrate de trihexyphénidyle et tétrabenazine) ont été instaurés. Une prise en charge multidisciplinaire avec révalidation par kinésithérapie est également entreprise. Une alimentation par gastrostomie est mise en place.

Les contrôles IRM, réalisés après des délais de quatre semaines et quatre mois, ont mis en évidence une accentuation des lésions, puis une dégénérescence avec atrophie des ganglions de la base, sans autre anomalie associée (Figure 3).

Cliniquement, l'évolution a été caractérisée par une disparition progressive du syndrome pyramidal, mais la persistance d'un parkinsonisme sévère avec hypokinésie, dystonie et tremblement d'intention. Le patient a gardé, par ailleurs, une compréhension relativement bonne aux tests de performance.

DISCUSSION

Les récepteurs opioïdes de type μ sont principalement localisés dans le système nerveux central. Ils sont répartis de manière hétérogène au niveau du néocortex, du noyau accumbens, du thalamus, du striatum, du putamen, du locus coeruleus, de l'hippocampe, de la substantia nigra, du raphe magnus, de la corne dorsale et, largement, au niveau du cervelet et du système limbique. La localisation des lésions cérébrales, lors d'une intoxication à la méthadone, est corrélée avec celles des récepteurs de type μ (3). Dans la littérature, les lésions cérébelleuses viennent en première ligne comme complications d'une intoxication à la méthadone (1) avec, parfois, une association à une atteinte des ganglions de la base. Tout comme dans d'autres empoisonnements, en particulier avec le monoxyde de carbone ou l'héroïne, des cas de leucoencéphalopathie sont également rapportés (4).

Notre patient a développé une détérioration neurologique retardée en raison d'une atteinte des ganglions de la base. Les mécanismes physiopathologiques peuvent être discutés : effet hypoxique et/ou effet toxique direct de la méthadone (1, 5, 6). Les lésions purement ischémiques, telles que décrites dans divers articles, concernent généralement plus d'une région cérébrale particulière. Chez notre patient, il n'y a pas d'atteinte des thalami, de la substance blanche et du cortex. Par ailleurs, les marqueurs biochimiques de la phase aiguë ne suggèrent pas de conditions d'hypoxie profonde et l'équilibre sodique est resté normal tout au long de la prise en charge. Au niveau des études spectroscopiques en IRM, on observe, chez le patient, une diminution du pic de N-acétylaspartate, ce qui démontre une relative détresse cérébrale, une augmentation du pic de choline, qui normalement diminue dans les cas d'ischémie, et un

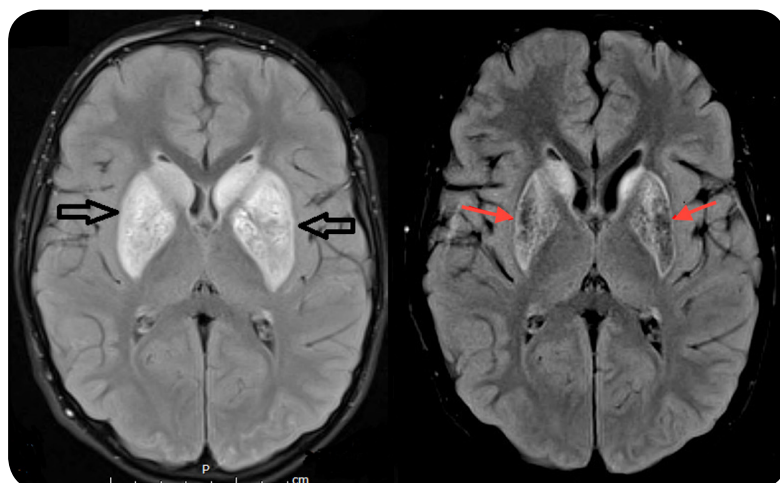


Figure 3. Jours 30 et 120 : IRM en T2 FLAIR et T2 SWI, atrophie des ganglions de la base.

double pic de lactate, ce qui signe une nécrose tissulaire (Figure 1). La prise en charge rapide du patient à la phase aiguë, ses paramètres vitaux corrects et son évolution retardée tendent à écarter l'hypothèse hypoxo-ischémique. Cependant, la physiopathologie d'une éventuelle toxicité directe de la méthadone n'est pas claire et des études supplémentaires sont nécessaires pour comprendre le mécanisme.

L'évolution clinique du patient est marquée par une dystonie sévère. La lévodopa a été inefficace. Un traitement par chlorhydrate de trihexyphénidyle, tétrabénazine et baclofène est en cours. Le chlorhydrate de trihexyphénidyle a démontré son efficacité dans de nombreuses études (7). Nous observons une efficacité relative de la tétrabénazine chez notre patient et les essais de diminution de la dose ont provoqué, chez lui, des orages dystoniques. Cette dernière molécule agit comme un bloqueur réversible du transporteur de monoamines sur les vésicules synaptiques (VAMT2) entraînant une déplétion en dopamine, en noradrénaline et en sérotonine. C'est aussi un antagoniste des récepteurs dopaminergiques pré-synaptiques (8). Il présente une efficacité supérieure sur la dystonie mobile par rapport aux postures dystoniques. Ce cas révèle, à nouveau, que le traitement de la dystonie secondaire reste complexe, surtout lorsque plusieurs troubles du mouvement coexistent. Le patient a, par la suite, bénéficié de la pose d'une pompe à baclofène. L'indication d'un stimulateur DBS («Deep Brain Stimulation») n'a pas été retenue.

Qu'en est-il de la prévention des effets toxiques directs de la méthadone sur le cerveau ? Un effet neuroprotecteur de la naloxone (8, 9), en plus de son action antagoniste, a été décrit lorsqu'elle est administrée rapidement dans la phase aiguë. En effet, une absence de lésions cérébrales retardées est observée chez des patients ayant bénéficié de son administration précoce. Ceci pourrait être dû à une action anti-inflammatoire par inhibition de chémokines (MIP-2), de cytokines (TNF- α , IL1- β et IL-6), de la COX-2/PGE2, de la transcription de NF κ B et, éventuellement, à un effet sur les macrophages via la kinase PI3K qu'ils expriment. Chez notre patient, la naloxone a été administrée plus tardivement.

CONCLUSION

L'intoxication à la méthadone peut mener, comme dans ce cas clinique, à une nécrose striatale isolée potentiellement expliquée par

un effet toxique direct de cette molécule, étant donné l'absence de lésions associées qui plaideraient plutôt pour une encéphalopathie post-hypoxique. En outre, il s'agit d'une dégradation neurologique retardée après une évolution secondaire favorable. Par ces deux points, la description de notre patient est unique. Des études supplémentaires sont, par ailleurs, nécessaires pour mieux en comprendre les mécanismes physiopathologiques.

Certains auteurs ont suggéré un effet neuroprotecteur de la naloxone lorsqu'elle est administrée durant la phase aiguë, prévenant ainsi les dommages cérébraux retardés. La prise en charge thérapeutique de la dystonie secondaire et du parkinsonisme reste un challenge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anselmo M, Campos Rainho A, Do Carmo Vale M, et al.— Methadone intoxication in a child: toxic encephalopathy ? *J Child Neurol*, 2006, **21**, 618-620.
2. Bileviciute-Ljungar I, Häglund V, Carlsson J, et al.— Clinical and radiological findings in methadone-induced delayed leukoencephalopathy. *J Rehabil Med*, 2014, **46**, 828-830.
3. Spetea M, Faheem Asim M, Wolber G, Schidhammer H.— The μ opioid receptor and ligands acting at the μ opioid receptor, as therapeutics and potential therapeutics. *Curr Pharm Des*, 2013, **19**, 7415-7434.
4. Chang WC, Lo CP, Chen CY.— MRI features of spongiform leukoencephalopathy following heroin inhalation. *Neurology*, 2006, **67**, 504.
5. Zanin A, Maseiro S, Laverda AM.— A delayed methadone encephalopathy: clinical and neuroradiological findings. *J Child Neurol*, 2010, **25**, 748-751.
6. Hawker K, Lang AE.— Hypoxic-ischemic damage of the basal ganglia. *Mov Disord*, 1990, **5**, 219-224.
7. Roubertie A, Roze E, Bahi-Buisson N, et al.— Traitement des dystonies de l'enfant. *Arch Pediatr*, 2010, **17**, 459-594.
8. Taracha E, Chrapusta SJ, Lehner M.— Morphine and methadone pre-exposures differently modify brain regional Fos protein expression and locomotor activity responses to morphine challenge in the rat. *Drug Alcohol Depend*, 2008, **97**, 21-32.
9. Wang TY, Su NY, Shih PC, et al.— Anti-inflammation effects of naloxone involve phosphoinositide 3-kinase delta and gamma. *J Surg Res*, 2014, **192**, 599-606.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Serpil ALKAN, Service de Neuropédiatrie, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique.

Email : serpil.alkan@chrcitadelle.be