

Jardin Zoologique d'Anvers et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'Institut Bunge
(Berchem-Anvers)

Neurologie et neuropathologie des tigres en captivité

2. Une méningoencéphalite subaiguë avec un tableau de confusion épileptique et des altérations vasculaires particulières* **

Par

LUDO VAN BOGAERT et AMICO BIGNAMI

Avec 5 illustrations dans le texte

(Reçu le 25 mars 1963)

Les encéphalites d'apparence primaire à évolution aiguë sont relativement fréquentes chez le singe (VAN BOGAERT 1959). On en voit également chez les ours, comme nous l'avons montré dans des recherches antérieures (VAN BOGAERT 1960). Chez deux ours Baribal, étudiés dans ce dernier travail, il existait une méningo-encéphalite noduleuse disséminée se manifestant par des crises convulsives, des mouvements involontaires, du tremblement et tardivement un état de rigidité. Notre observation clinique de ces deux animaux était moins complète que celle du tigre dont nous apportons l'examen aujourd'hui et cependant ils montraient eux aussi à côté d'un mélange d'indifférence et de crises subites de frayeur, des secousses myocloniques, des crises épileptiques, un état d'opisthotonos, un tremblement de la tête, de l'ataxie et des mouvements de manège.

L'un des animaux présentait des ulcérations des muqueuses gingivales et une gastrite exsudative, deux localisations qui ne firent malheureusement pas l'objet d'une analyse microscopique. Le foie et les reins furent vérifiés et étaient normaux. Le tableau neuropathologique était assez bien moins riche que celui présenté dans l'observation ci-dessous.

Observation II

Tigre de la Sonde, femelle, âgée probablement de 4 ans $\frac{1}{2}$.

Début de l'affection actuelle

L'animal a toujours été extrêmement bien portant jusqu'il y a six semaines. A ce moment elle a présenté des vomissements répétés avec perte de l'appétit et refus de boire. Après quelques jours par contre elle s'est mise à boire abondamment. Les lèvres sont devenues sèches, la langue glaireuse et quand elle était couchée elle bavait abondamment. Au bout de trois semaines environ elle a présenté des difficultés à se lever mais sans troubles caractériels appréciables car elle se laissait encore soigner très facilement par son gardien.

Notre *premier examen* date du 14 février 1935.

Au repos la tête était penchée à droite comme dans les lésions labyrinthiques. La tête était par moment animée d'un léger tremblement assez ample ou plus exactement d'oscillations dans le sens transversal.

* Réalisé avec l'aide de la Fondation Robert Werner et du Fonds de la Recherche Scientifique Médicale.

** Au Professeur HUGO SPATZ, à l'occasion de ses 75 ans, en respectueux et affectueux hommage.

La démarche était ataxique, parétique, hésitante et parfois ébrieuse, la patte arrière droite étant parfois traînée. On notait en outre une tendance à la chute vers la droite. A la marche les mouvements oscillatoires de la tête diminuent. Dès qu'elle se recouche sur le côté gauche, la tête reprend son attitude habituelle et on peut quand elle n'est pas dans une position de repos retrouver les oscillations signalées plus haut.

Tout comme le tigre de l'observation précédente elle ne rugit plus mais quand son gardien entre dans la cage elle fait encore entendre par moments un léger sifflement de satisfaction. On ne parvient cependant plus à la faire jouer avec sa boule de bois et elle s'alimente à peine. Les selles sont par moments liquides, ne contiennent pas de sang et ne sont pas glaireuses. A l'examen oculaire les réflexes pupillaires sont conservés à la lumière. La déglutition des liquides est intacte.

Evolution

La situation s'aggrave au bout de quelques jours. Quand elle se lève le corps s'incurve à droite et elle tend à tomber sur le flanc droit. La tête est animée de battements horizontaux plus amples. Elle refuse de sortir de sa cage et répond à l'appel de son gardien par des sifflements de satisfaction; quand celui-ci pénètre dans la cage pour la caresser elle se laisse faire et grogne doucement.

Au bout de quelques jours son état s'améliore. Elle se lève, elle tend encore à tomber à droite mais semble tenir beaucoup mieux sur ses pattes postérieures. Les vomissements ont diminué. Elle remange un peu et boit normalement. La constipation est opiniâtre.

Devant les signes digestifs: vomissements, polydipsie, polyurie, constipation, le gardien a pensé comme pour l'autre tigre à une maladie des reins. Il a pu recueillir des urines qui montrent en effet la présence de 8 grammes d'albumine par litre, pas de sucre, présence de pigment sanguin, absence de pigment biliaire et de cellules biliaires et traces d'urobiline.

Quelques jours plus tard le gardien nous signale pour la première fois que l'animal présente des frayeurs subites comme s'il voyait quelque chose. Il bondit alors de sa cage vers les barreaux et les parois en s'incurvant violemment sur le côté droit. Au moment de reprendre conscience, il tourne encore deux ou trois fois sur lui même puis retombe. Pendant cette période de frayeur la bête ne répond pas du tout à l'appel de son gardien, ce qui est tout à fait anormal chez elle.

Nous avons pu assister nous même à quelques une de ces accès. En voici une description:

Un matin on tente de faire sortir l'animal de sa cage en notre présence car, depuis la veille, elle refuse de sortir. Elle se lève à grand peine à l'appel du gardien et retombe brusquement sur le côté droit. La tête est déviée. Brusquement on voit l'animal fixer un point au fond de sa cage puis se mettre à faire une série de bonds désordonnés mais toujours en demi-cercle vers la droite. Elle heurte violemment les barreaux et les parois de la cage, elle pique du nez sur le sol et à plusieurs reprises son gardien est forcé de se protéger avec une planche pour le pas être bousculé par un de ses soubresauts tellement ceux-ci sont violents. De temps à autre elle tombe sur le flanc et présente des secousses cloniques des membres droits. A plusieurs reprises nous avons pu remarquer que l'accès tonique débute par une déviation latérale de la tête vers la droite avec une légère inclinaison de la tête sur le cou. Le tronc s'incurve en faisant un arc concave à droite. Après 3 ou 4 minutes de ces soubresauts inquiétants, elle s'abat, la respiration est profonde et rapide (34 par minutes), les quatre membres sont en hyperextension et la queue elle même est rigide. Pendant ce temps, les globes oculaires sont animés de secousses vers la droite et elle paraît inconsciente. Les réflexes cornéens sont conservés. Au bout de 3 à 4 minutes elle commence à reprendre conscience et quand son gardien la caresse elle fait entendre un sourd grognement, c'est sa façon habituelle de correspondre avec lui. Le réflexe pupillaire existe à ce moment quoique les pupilles demeurent en mydriase. Les réflexes cornéens sont conservés. La respiration reste à 30 par minute.

Un examen ophtalmologique a été fait peu de temps après ces crises. L'animal, contrairement à l'autre tigre, se laisse examiner aisément. Le fond d'œil est très pigmenté et les artères comme les veines présentent un léger engainement oedémateux. Les réflexes pupillaires à la lumière sont conservés.

Comme au cours d'une des crises elle s'était blessée et qu'il y avait un écoulement de sang de l'oreille gauche celle-ci a été examinée mais il s'agissait simplement d'une blessure du pavillon.

Dans l'intervalle des crises d'épilepsie, l'animal présente au niveau du membre avant droit des secousses cloniques qui intéressent même les muscles des épaules. On observe de temps en temps des mouvements involontaires dans le membre postérieur droit. Il arrive que l'animal soit secoué par une décharge brutale clonique avec incurvation du thorax à droite et inclinaison de la tête sur l'oreille droite.

A cette première période succède une période d'amélioration. Il n'y a plus de secousses. Elle reboit et mange. Les selles sont normales mais elle reste très nerveuse et difficile.

Cette période d'accalmie dure 48 heures.

Le 24-2-1935 l'évolution reprend. De temps à autre elle pousse un rugissement, se soulève dans un effort intense des membres supérieurs et du tronc, les membres inférieurs restant paralysés. Il est difficile de dire s'il s'agit ici de crises de douleur ou d'effroi.

Deux jours après, elle est couchée dans sa cage sur le flanc gauche, la patte droite étendue en rigidité; la patte gauche est également raide mais quand on caresse sa partie dorsale elle l'écarte. Ceci ne se produit pas du côté droit. Quand le gardien lui caresse le dos elle replie la patte droite avec un mouvement clonique qui rappelle celui d'un animal qui va se gratter. Ce mouvement réflexe ne serait, d'après le gardien, pas normal chez le tigre. Quand le gardien caresse la peau du dos, en particulier à partir du cou, il semble qu'il y ait à ce niveau une certaine hyperesthésie ou que l'animal souffre. Elle montre en effet les dents et grogne d'une façon assez agressive. Le nez n'est pas chaud, la bouche est peu humide, la salive n'est plus glaireuse. Quand le gardien caresse le ventre elle s'étire fortement en arrière et répond par son grognement d'amitié habituel.

La constipation reste opiniâtre et résiste à toutes les doses d'huile de ricin. Au cours de l'administration de celle-ci on voit qu'il n'y a pas de troubles de la déglutition.

Le 28-2 elle présente deux violentes crises d'épilepsie et en outre de violentes secousses toniques qui la dressent brusquement en arc de cercle avec un cri violent qui semble traduire de la douleur. A ce moment les pupilles se dilatent brusquement. Après quelques unes de ces crises elle n'est plus capable de se relever. La patte droite reste repliée tandis que la musculature de ce membre reste le siège de secousses cloniques. On observe également de temps à autre une secousse clonique dans les muscles zygomatiques à droite. Les membres postérieurs et la queue conservent une motilité normale.

Le 4-3 l'hyperesthésie de la région thoracique et dorsale est extrême et le moindre attouchement déclenche des contractions cloniques et l'animal montre les dents. La patte gauche est peu employée. Les membres gauches sont étendus, les membres droits sont repliés. Elle ne peut plus se tenir debout et quand le gardien l'aide à se redresser elle tombe lourdement sur la gauche. Les pupilles conservent leurs réactions normales. Les globes oculaires sont par contre animés d'un nystagmus rotatoire net dans le sens anti-horaire.

La musculature de la face, celle des mâchoires et du cou semblent actives mais la tête n'est pas tenue immobile: elle est animée de nouveau de petits battements horizontaux qu'on pourrait comparer à ce qu'on a décrit chez l'homme comme nystagmus de la tête. Elle répond encore toujours par les mêmes grognements quand son gardien la flatte.

L'amaigrissement est extrême, la constipation reste opiniâtre. Elle est morte le 7 mars 1935 à 6 h du soir.

En résumé, chez cet animal jusqu'alors bien portant apparaissent des signes généraux qui font penser à une néphrite ou à une hépatonéphrite. Ces signes s'accompagnent rapidement de crises d'épilepsie peut être avec hallucinations visuelles, des mouvements de manège, un nystagmus, un syndrome méningé à prédominance cervicothoracique, une paralysie de l'avant-train puis des quatre membres et enfin des modifications des vaisseaux rétiniens à type d'engainement. Elle succombe au bout de dix semaines.

Autopsie générale (D^r H. J. SCHERER)

Le *myocarde* ne présente aucune altération nette. Dans le *poumon* on observe des aires congestionnées et atelectasiques qui alternent avec des aires emphysémateuses. Ici et là on trouve quelques nodules granulomateux formés surtout par de grandes cellules à noyau clair, des histiocytes et des fibroblastes, des lymphocytes et quelques plasmocytes. Il n'y a pas

d'aires de nécrose ni de cellules géantes plurinucléées. Dans une préparation on observe une cavité qui communique directement avec une grosse bronche; sa paroi est formée par un tissu de granulation qui est intensément infiltrée par des cellules inflammatoires avec présence de polynucléaires dans la lumière (bronchiectasie?). La *trachée* est normale. Les ganglions lymphatiques pérित्रachéaux sont congestionnés et anthracotiques; les sinus montrent un catarrhe desquamatif avec quelques cellules granulopigmentées. La *rate* présente une congestion pulpaire avec quelques cellules hémisidériniques. Dans les *reins* on trouve des infiltrations interstitielles lymphoplasmocytaires qui prédominent dans les zones de frontière entre la médullaire et la corticale, avec de nombreuses cellules granulopigmentées. Quelques glomérules sont hyalins. Les muscles ne montrent pas d'altérations nettes. Il y a de petits groupes de fibres assez minces mais on ne voit pas de prolifération des noyaux.

Etude histopathologique des centres nerveux

Techniques (IB 87/35). Coupes à la celloïdine: méthode de Nissl, Weigert. Coupes à la paraffine: hématoxyline-éosine, van Gieson, Azan-Heidenhain.

Topographie du processus. Dans une coupe frontale passant par la tête du noyau caudé on observe une infiltration massive des leptoméninges qui prédomine dans le fond des sillons.

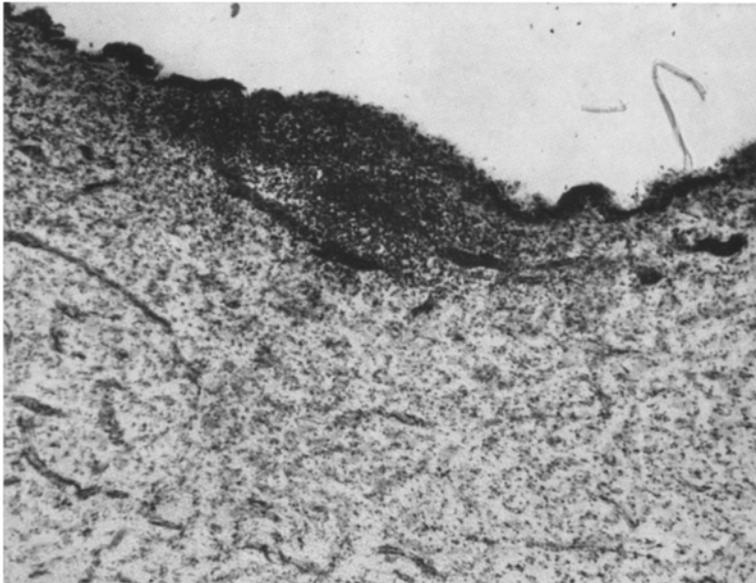


Fig. 1. Ventricule latéral. Infiltration nodulaire périvasculaire et diffuse de la région sous épendymaire (crésylviolet, congélation)

L'infiltration est formée par des lymphocytes, quelques monocytes mais surtout des plasmatoctes. La structure du cortex est partout bien conservée, en particulier on ne voit pas de prolifération de la microglie. Dans la couche moléculaire, on voit une prolifération macrogliale et quelques petites périvasculaires. Celles-ci se rencontrent aussi dans l'axe blanc et dans la tête du noyau caudé mais elles sont rares. Ce qui frappe au contraire le plus, tant au niveau de la substance blanche que de la substance grise, ce sont les très nombreux petits vaisseaux bourrés de cellules nucléées. Plusieurs de ces cellules sont sans aucun doute des plasmatoctes.

L'atteinte de la paroi ventriculaire est très grave. L'épendyme a disparu en plusieurs endroits, il y a une gliose sous-épendymaire en foyer et les petits vaisseaux sont engainés par des manchons épais de lymphocytes et de plasmatoctes. Les plasmatoctes envahissent directement le parenchyme et, associés à des astrocytes, ils forment parfois des nodules qui font saillie dans le ventricule (Fig. 1).

La leptoméningite est également grave sur deux autres préparations intéressant les circonvolutions frontales: là où l'infiltration est moins dense elle semble se limiter essentiellement à la tunique externe des artères.

Dans une coupe passant par les deux hémisphères cérébraux par le plein développement de la couche optique, l'infiltration lympho-plasmocytaire intéresse également les plexus choroïdes; pour le reste les lésions sont du même ordre et de la même intensité que celles décrites précédemment. Dans la queue du noyau caudé près du ventricule on note de petits nodules composés de micro- et de macroglie.

Une autre préparation passe par la tige hypophysaire. L'infiltration méningée est vraiment très grave. La bandelette optique d'un côté présente une large plage de gliose et quelques petits infiltrats périvasculaires. D'autres infiltrations périvasculaires s'observent dans les

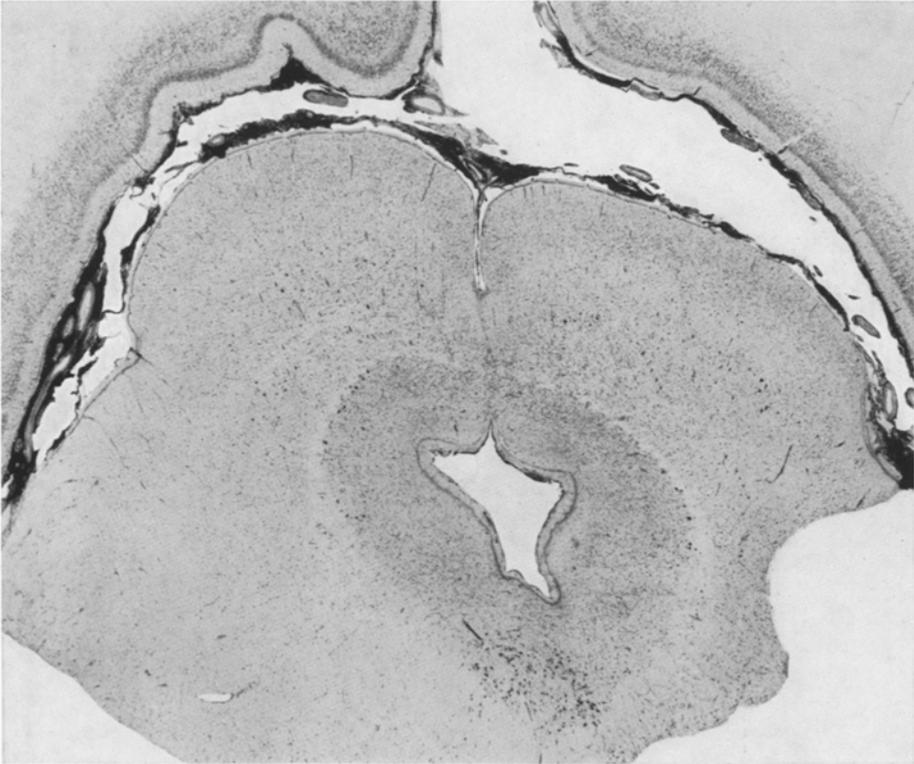


Fig.2. Protubérance. Infiltration par plages et périvasculaires dans la région marginale. Une infiltration gliale diffuse relie entr'eux les foyers (congélation, crésyloviol) (t)

noyaux diencéphaliques paraventriculaires, dans le noyau de l'anse pédonculaire et dans la capsule interne. Dans l'uncus il est curieux de trouver quelques mélanophores dans l'adventice des vaisseaux. Par ailleurs la richesse en mélanophores des méninges est toujours remarquable.

Dans une coupe transversale passant par les noyaux rouges et intéressant encore les deux hémisphères, l'infiltration leptoméningée est très importante dans la fente de Bichat. L'épendyme des cornes sphénoïdales et de l'aqueduc montre des lésions également graves. Dans le noyau de la 3ème paire des nerfs crâniens et dans le toit du pédoncule il y a de toutes petites infiltrations périvasculaires. Dans le cervelet, la leptoméninge montre toujours des infiltrations denses. Au niveau des noyaux gris centraux il y a quelques petits infiltrats périvasculaires et des pertes cellulaires. La gliose est modérée. Le pont de Varole montre le même type d'altération décrit plus haut, soit au niveau des méninges, soit au niveau de l'épendyme (Fig.2 et 3). Dans les noyaux propres de la partie basilaire de la protubérance, dans le noyau réticulé à grandes cellules et dans un pédoncule cérébelleux moyen quelques infiltrations

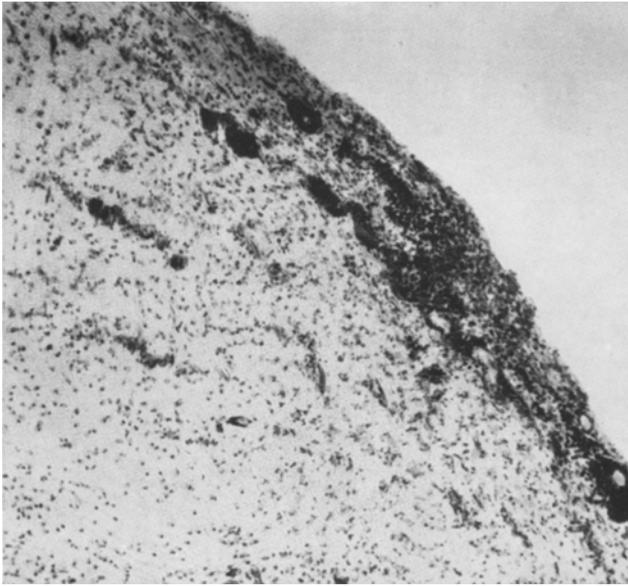


Fig. 3. Infiltration méningée dense de la calotte pontopédunculaire épendymite granuleuse, infiltration péri-capillaire (celloïdine, érysi-violet)

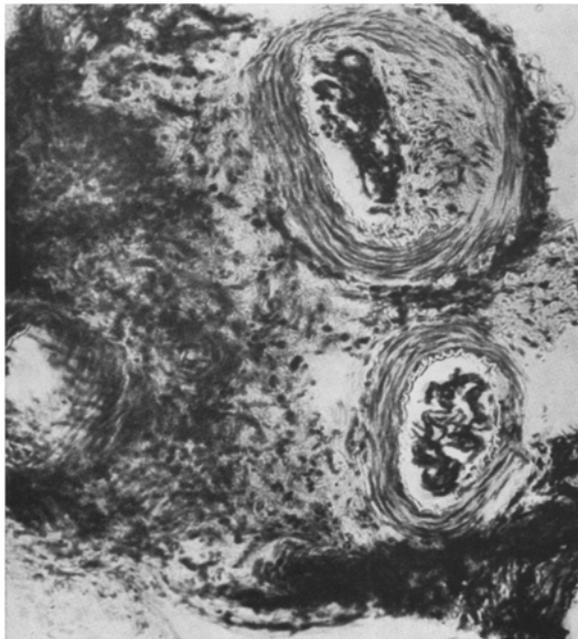


Fig. 4. Moëlle cervicale. Infiltration adventitielle et périadventitielle lymphoplasmocytaire des vaisseaux du sillon spinal antérieur avec épaissement localisé de l'intima aboutissant à un rétrécissement du calibre vasculaire (paraffine, hémateïne éosine)

périvasculaires. Dans le bulbe l'épaississement fibreux et l'infiltration de la leptoméninge sont plus graves. Il y a des manchons énormes dans les gaines des vaisseaux qui parfois entrent

dans la substance cérébrale. L'infiltration inflammatoire est plus marquée dans l'adventice des artères; dans quelques unes on voit aussi un épaississement fibreux de l'intima. Les méninges de la moëlle cervicale sont gravement altérées. L'infiltration s'étend autour des racines nerveuses. L'adventice des artères qui se trouvent dans le sillon spinal antérieur est infiltrée par des lymphocytes et des plasmocytes; l'intima est très épaissie par la prolifération du tissu conjonctif; la lumière est fortement rétrécie (Fig. 4). Les mêmes altérations s'observent dans les tout petits vaisseaux au niveau de la tunique moyenne (Fig. 5). Les cornes antérieures sont atrophiées avec une importante perte cellulaire et une gliose réactionnelle. La plus grande partie des neurones qui survivent présentent des altérations graves avec renflement et pâlissement du cytoplasme jusqu'à la formation de cellules fantômes. Quelques figures correspondent à la lésion primaire de Nissl. Images de neuronophagie. Dans les cordons postérieurs d'un côté, près de la base de la corne postérieure, on voit un petit foyer de nécrose déjà organisé.

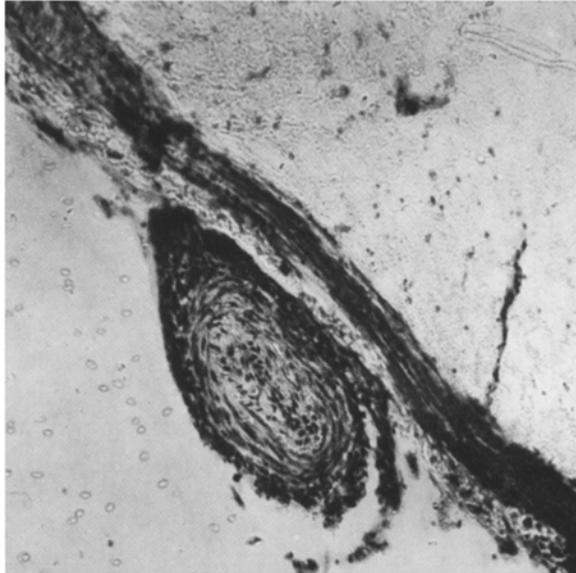


Fig. 5. Moëlle cervicale. Méningite importante. Fibrose de l'intima et de la média, infiltration adventitielle des petits vaisseaux (paraffine, hématoxyline éosine)

L'infiltration leptoméningée est moins grave dans la moëlle dorsale, la perte des cellules motrices marquée. Les vaisseaux qui se trouvent près du canal central sont engainés par des manchons denses.

Dans la moëlle lombaire, le processus inflammatoire est plus modéré. Quelques neurones sont pâles.

En résumé: grave leptoméningite lympho-plasmocytaire avec épendymite granulomateuse accompagnée dans la moëlle d'une artérite oblitérante et de lésions ischémiques.

L'inflammation parenchymateuse est modérée par rapport à l'atteinte leptoméningée qui s'étend à la tunique externe des artères et dans la substance nerveuse le long des gaines de Virchow-Robin. Quelques petits manchons disséminés dans les substances grise et blanche sans prolifération microgliale. L'épendyme a disparu en plusieurs endroits avec une gliose « en foyer », manchons lymphoplasmocytaires des petits vaisseaux et pénétration des plasmocytes dans le parenchyme. Associés à des astrocytes ces amas lymphoplasmocytaires donnent des nodules faisant saillie dans le ventricule.

Dans le bulbe et la moëlle épinière les tuniques externe et parfois moyenne des artères sont infiltrées par des lymphocytes et des plasmocytes; l'intima est très épaissie par la prolifération du tissu conjonctif et la lumière est fortement réduite (endartérite oblitérante).

Nécroses secondaires organisées. Cornes antérieures atrophiées avec pertes cellulaires graves et gliose importante au niveau cervico-thoracique.

Discussion

Le tableau clinique comporte une méningo-encéphalite à évolution subaiguë (avec à la fois des signes cérébraux, cérébelleux et mésencéphaliques) et un syndrome néphritique. Le tableau final comporte une quadriplégie prédominant aux membres antérieurs, des attitudes anormales de la tête avec tremblement et un oedème papillaire avec engainement des vaisseaux.

L'examen anatomique justifie une telle symptomatologie. On trouve une méningoencéphalite et épendymite lymphoplasmocytaire sévère avec atteinte de la moëlle cervico-thoracique et une inflammation analogue au niveau des reins et des poumons. Le processus inflammatoire intéresse peu le parenchyme cérébral. Au niveau cérébral et au niveau viscéral, il s'étend aux artères et prend à leur niveau un aspect oblitérant. Partout il tend à devenir granulomateux.

Notre observation présente une lacune: pour des raisons indépendantes de notre volonté nous n'avons pas pu recueillir les globes oculaires. Le chiasma n'a pas été prélevé non plus. Or, il existe une grave lésion d'une bandelette optique. Nous n'avons pas prélevé l'aorte et les testicules ce qui est doublement regrettable à cause de l'analogie des altérations avec ce qu'on décrit chez l'homme dans la syphilis cérébro-vasculaire tertiaire.

Ce cas représente la forme généralisée d'une maladie inflammatoire se traduisant par des infiltrations lymphoplasmocytaires parfois granulomateuses dont l'impacte maximale porte au niveau du système nerveux central¹.

Résumé

1° Chez un tigre adulte, on a observé des signes de néphrite avec crises d'épilepsie, peut être des hallucinations visuelles, des mouvements de manège, un nystagmus, un syndrome méningé à prédominance cervico-thoracique avec opisthotonos et finalement une paralysie de l'avant-train. Il existait un engainement des vaisseaux rétiens sans exsudats. Evolution en dix semaines avec cachexie importante.

2° A l'examen anatomique: méningoencéphalite avec épendymite granulomateuse, artérite oblitérante spinale avec nécroses organisées. Atrophie des cornes antérieures cervicothoraciques avec gliose.

3° Ce processus rappelle étonnamment la syphilis cérébrovasculaire tertiaire. Ces lésions méningoencéphaliques ne sont que la localisation principale d'une maladie inflammatoire généralisée.

¹ Nulle part nous n'avons découvert un exsudat fibrineux avec ou sans nécroses caséuses ni d'organisation granulomateuse à cellules épithéloïdes ou à cellules géantes de Langhans qui puissent faire penser à une tuberculose.

Zusammenfassung

1. Bei einem erwachsenen Tiger beobachtete man Zeichen einer Nephritis mit epileptischen Anfällen, wahrscheinlich auch visuellen Halluzinationen, Manegebewegungen, Nystagmus, einem Meningealsyndrom mit Bevorzugung der Hals-Brust-Region und Opisthotonus sowie schließlich Lähmung der Vorderbeine. Es bestand eine Verengung der Netzhautgefäße ohne Exsudat. Die Entwicklung erstreckte sich über 10 Wochen mit beträchtlicher Kachexie.

2. Anatomisch fand sich eine Meningoencephalitis mit Ependymitis granularis, eine obliterierende Arteriitis des Rückenmarks mit organisierten Nekrosen, ebenso eine Atrophie der Vorderhörner im Hals-Brust-Abschnitt mit Gliose.

3. Der Prozeß erinnert in auffallender Weise an eine tertiäre cerebrovasculäre Syphilis. Die meningoencephalitischen Läsionen stellen lediglich die Hauptlokalisation einer generalisierten entzündlichen Erkrankung dar.

Bibliographie

- VAN BOGAERT, L.: Studies on spontaneous primary encephalitides in the monkey. *J. Neuro-path. exp. Neurol.* **18**, 294—323 (1959).
— Neurologic diseases of bears in captivity. *J. Neuro-path. exp. Neurol.* **19**, 89—95 (1960).
—, and G. MIGNOLET: Subacute polyradiculoneuritis in a Kamchatka bear. *J. Neuro-path. exp. Neurol.* **19**, 351—354 (1960).

Dr. LUDO VAN BOGAERT,
Institut Bunge, 59, Rue Philippe Williot, Berchem-Anvers, Belgique

Dr. A. BIGNAMI,
414 Viale Medaglia d'oro, Rome