



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

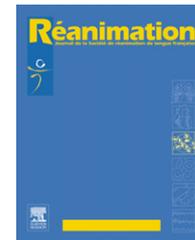
Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/REAURG/>



MISE AU POINT

Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves

Acute disseminated encephalomyelitis and severe post-infectious encephalitis

R. Sonnevile*, M. Wolff

Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses, hôpital Bichat–Claude-Bernard, AP–HP, université Paris-7, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris cedex 18, France

Disponible sur Internet le 29 Septembre 2007

MOTS CLÉS

Encéphalite ;
Encéphalomyélite
aiguë disséminée ;
Démýélinisation ;
Post-infectieux ;
Vaccination

KEYWORDS

Encephalitis;
Acute disseminated
encephalomyelitis;
Demyelination;
Post-infectious;
Vaccination

Résumé L'encéphalomyélite aiguë disséminée, *acute disseminated encephalomyelitis*, (ADEM), est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (SNC). Également appelée encéphalite post-infectieuse, elle est liée à un mécanisme auto-immun et s'installe typiquement dans les suites d'une infection après un intervalle libre de deux à 30 jours. L'ADEM est caractérisée cliniquement par un tableau d'encéphalopathie aiguë avec signes neurologiques multifocaux. Les patients peuvent nécessiter une admission en réanimation du fait de troubles de la conscience, de crises convulsives ou d'une tétraplégie. L'analyse du liquide céphalorachidien peut montrer une méningite lymphocytaire, mais on ne retrouve pas d'infection évolutive du SNC. Il n'existe pas de marqueur spécifique de la maladie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrale est essentielle au diagnostic, permettant de mettre en évidence des lésions multifocales de la substance blanche du SNC sur les séquences T2 et FLAIR. Le traitement de l'ADEM est basé sur les corticoïdes fortes doses, éventuellement associés aux immunoglobulines polyvalentes ou aux échanges plasmatiques. Le pronostic est généralement favorable sous traitement, des récurrences peuvent néanmoins survenir dans l'évolution.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is an inflammatory demyelinating disorder of the central nervous system (CNS). Also known as post-infectious encephalomyelitis, it typically follows a minor infection with a latency period of 2–30 days and is thought to be immune-mediated. ADEM is clinically characterized by the acute onset of focal neurological signs and encephalopathy. Patients can require intensive care unit admission because of encephalopathy, coma, seizures or tetraplegia. Cerebrospinal fluid analysis usually shows lymphocytic pleocytosis but, unlike viral or bacterial encephalitis, no evidence of direct CNS infection is found. There are no biologic markers of the disease and cerebral magnetic resonance imaging is essential to ADEM diagnosis, detecting diffuse or multifocal asymmetrical lesions throughout the white matter on T2- and FLAIR-weighted sequences. High-dose intravenous

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rsonneville@yahoo.com (R. Sonnevile).

steroids are accepted as first-line ADEM therapy and several studies also reported beneficial effects of plasma exchanges and intravenous immunoglobulins. Outcome of ADEM patients is usually favorable but recurrent or multiphasic forms have been reported.

© 2007 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les encéphalites aiguës sont définies par une atteinte inflammatoire du parenchyme cérébral. Les manifestations cliniques surviennent souvent dans un contexte fébrile et associent troubles de conscience, déficits focaux et/ou convulsions [1].

Parmi les encéphalites liées aux infections, on distingue les encéphalites infectieuses par agression directe du pathogène des encéphalites dites « post-infectieuses » liées à un mécanisme immunologique. Les encéphalites infectieuses sont le plus souvent liées à des agents neurotropes, l'exemple typique étant représenté par l'encéphalite herpétique. Les lésions cérébrales prédominent dans la substance grise du système nerveux central (SNC) et associent destruction neuronale et inflammation [2].

Les encéphalites post-infectieuses, parfois regroupées sous le terme encéphalomyélite aiguë disséminée (*acute disseminated encephalomyelitis* [ADEM]), surviennent le plus souvent dans les suites d'une infection banale et sont caractérisées par des lésions inflammatoires démyélinisantes prédominant dans la substance blanche du SNC [3]. Bien décrite chez l'enfant, l'ADEM a rarement été rapportée chez l'adulte et est probablement sous-diagnostiquée [4,5]. Cet article présente les caractéristiques et modalités de prise en charge des différentes formes d'encéphalites post-infectieuses.

Définition

De nombreuses appellations sont utilisées pour décrire un même syndrome : encéphalite post-infectieuse, encéphalite post-vaccinale ou encore encéphalite périveineuse [6]. Le terme encéphalomyélite aiguë disséminée est plus approprié car le facteur déclenchant peut être absent et les mécanismes physiopathologiques sont actuellement imparfaitement connus [7].

L'ADEM est définie par une atteinte inflammatoire démyélinisante multifocale intéressant principalement la substance blanche du SNC [8]. Elle est médiée par un mécanisme auto-immun et s'installe en général dans les suites d'une infection ou d'une vaccination [9]. Le tableau clinique est brutal et associe encéphalopathie et signes neurologiques focaux hémisphériques ou médullaires. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est essentielle au diagnostic, montrant des lésions diffuses ou multifocales de la substance blanche du SNC [3]. L'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) permet d'exclure une infection du SNC et peut montrer des anomalies aspécifiques (pléiocytose, hyperprotéinorachie). Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique

de la maladie, le diagnostic est basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques et radiologiques, cela en l'absence d'antécédent neurologique inexpliqué ou compatible avec un événement démyélinisant antérieur, d'infection du SNC ou d'autre pathologie systémique. L'évolution de l'ADEM est le plus souvent monophasique, mais des formes à rechute ont été décrites. L'évolution est généralement favorable sous traitement immunomodulateur [4,5,9].

Épidémiologie, étiologie

L'ADEM est plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte [4]. Une prépondérance masculine est rapportée dans plusieurs cohortes pédiatriques avec un rapport sexe féminin/masculin entre 0,6 et 0,8 [3,10–14]. Cette tendance est moins nette chez l'adulte (la sex-ratio observée est de 1,3 à 1,7) [4]. Il semble exister une prédominance saisonnière, avec un pic en hiver et un au printemps [10,13].

Une infection ou une vaccination sont les facteurs déclenchants les plus fréquents. On retrouve ceux-ci dans environ 75 % des cas de l'enfant [8,15] et dans 45 à 50 % des cas chez l'adulte [4,5].

L'incidence de l'ADEM est estimée chez l'enfant à 0,4/100 000 par an [13]. On ne dispose pas de données chez l'adulte. Historiquement, les encéphalites post-infectieuses surviennent dans les suites d'éruptions exanthémateuses représentant un tiers des encéphalites, toutes causes confondues [16].

La distribution géographique de l'ADEM dans le monde n'est pas connue précisément. Elle serait plus fréquente dans les pays en voie de développement, dans lesquels la couverture vaccinale est insuffisante [17].

ADEM post-infectieuse

Les formes originales d'ADEM post-infectieuses ont été décrites dans les jours suivant l'apparition d'éruptions exanthémateuses (rougeole, rubéole, varicelle). La mortalité historique dans ce type de présentation est de 20 à 25 % et une proportion identique de patients présente des séquelles neurologiques [6]. La fréquence de ce type d'ADEM dans les pays développés a diminué avec les campagnes de vaccination. Ainsi actuellement, dans les pays occidentaux, la plupart des ADEM post-infectieuses sont observées après des infections non spécifiques (voies aériennes supérieures, gastroentérite). De nombreux cas d'ADEM rapportés après des infections identifiées sont résumés dans le [Tableau 1](#). Le délai maximal accepté entre une infection et le développement des symptômes neurologiques pour faire le diagnostic d'ADEM post-infectieuse est de 30 jours [9].

Tableau 1 Causes d'ADEM rapportées dans la littérature, d'après [7,9,24,39].

| Infections | Vaccinations |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Virus | Rage |
| Rougeole (1/1000) ^a | Vaccin neural type Semple (1/300–1/7000) ^a |
| Rubéole (1/20 000) ^a | Vaccin non neural (<i>human diploid cell</i>) (<1/75 000) ^a |
| Varicelle (1/10 000) ^a | Diphtérie–tétanos–coqueluche (0,9/100 000) ^a |
| Oreillons | Poliomyélite |
| Influenza A ou B | Variolo (3/665 000) ^a |
| HIV | Rougeole (vaccin vivant) (0,1/100 000) ^a |
| HTLV-1 | Encéphalite japonaise (0,2/100 000) ^a |
| Hépatites A ou B | VHB (dix cas décrits) ^a |
| HSV, EBV, CMV, HHV6 | Influenza |
| Coxsackie | Fièvre jaune |
| Coronavirus | |
| Bactéries | |
| Streptocoque | |
| Chlamydiae | |
| Campylobacter | |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> | |
| Legionella | |
| Leptospira | |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> | |
| <i>Rickettsia rickettsii</i> | |

^a La fréquence est indiquée entre parenthèses quand elle est connue.

ADEM post-vaccinale

L'ADEM a été observée après de nombreuses vaccinations et, malgré sa rareté, elle reste d'actualité dans les pays développés compte tenu des calendriers vaccinaux. Les principaux vaccins rapportés sont résumés dans le **Tableau 1**. Le délai maximal accepté entre une vaccination et le développement des symptômes neurologiques pour faire le diagnostic d'ADEM post-vaccinale est de trois mois [9].

Physiopathologie

Même si son mécanisme est incomplètement élucidé, il est admis que l'ADEM est une maladie auto-immune. Le modèle d'encéphalite allergique expérimentale (EAE), consistant à injecter par voie parentérale du tissu cérébral chez l'animal, reproduit les lésions histologiques et l'évolution monophasique de l'ADEM. Certaines souches de vaccins contre la rage (type Semple) ou contre l'encéphalite japonaise, cultivées à partir de tissu cérébral animal, sont associées avec des incidences élevées d'ADEM. Cela renforce l'analogie entre EAE et ADEM [18].

Un des mécanismes permettant d'expliquer les lésions d'ADEM est lié à l'homologie de structure entre facteur déclenchant (agent infectieux, vaccin) et antigènes myéliniques de l'hôte. On parle de mimétisme moléculaire :

l'antigène viral ou vaccinal, pris en charge par les cellules présentant l'antigène au site d'inoculation, induit la formation de lymphocytes T autoréactifs contre certains antigènes myéliniques qui activent à leur tour des lymphocytes B spécifiques de l'antigène. Après avoir traversé la barrière hématoencéphalique (BHE), les lymphocytes activés rencontrent l'antigène myélinique présumé étranger à l'organisme et induisent une réaction inflammatoire contre celui-ci. La réponse immune, anormalement dirigée contre certaines protéines myéliniques, *myelin basic protein* (MBP) et *myelin oligodendrocyte protein* (MOG), conduit à des lésions inflammatoires et de démyélinisation du SNC.

Une autre hypothèse implique une infection du SNC par un pathogène neurotrope, entraînant des lésions cérébrales, une rupture de BHE et le passage dans la circulation d'antigènes du SNC. Ces auto-antigènes libérés conduisent à une activation des lymphocytes T qui envahissent le SNC et produisent la réaction inflammatoire. Il est possible que toutes les ADEM ne relèvent pas du même mécanisme ou que les deux mécanismes puissent s'associer [6,17].

Diagnostic : forme typique

Clinique

L'ADEM s'installe typiquement dans les suites d'un épisode infectieux ou d'une vaccination. Il existe souvent un intervalle libre entre le facteur déclenchant éventuel et l'apparition des signes cliniques, dont la durée varie de deux à 30 jours [11]. Les troubles neurologiques apparaissent dans les jours suivant la résolution de l'infection. Le début est brutal ou rapidement progressif, les symptômes se développent en quelques heures à quelques jours, en moyenne 4,5 jours [11]. Dans une série de 20 patients hospitalisés en réanimation (données personnelles), le délai (exprimé en médiane, [25^e–75^e percentiles]) entre l'apparition des signes neurologiques et l'admission en réanimation était de deux [1–7] jours. Le score SAPS II à l'admission était de 33 [15–45].

Un tableau encéphalitique associant troubles de la conscience, convulsions, fièvre et raideur méningée est fréquent (**Fig. 1**). Les troubles de conscience sont retrouvés dans 19 à 69% des cas [3–5,11]. Les cas les plus sévères peuvent se compliquer de coma avec signes de décérébration (score de Glasgow à l'admission : 7 [4–13] dans notre série). La raideur méningée est signalée dans 5 à 44% des cas suivant les séries [13,14]. La fièvre est plus fréquemment retrouvée chez l'enfant (43–52%) que chez l'adulte (15%) [3,4,15]. Les convulsions sont rapportées dans 4 à 30% des cas chez l'adulte [4,5] et dans 13 à 35% des cas chez l'enfant [11,15]. L'atteinte respiratoire secondaire à une atteinte du tronc cérébral ou à des troubles de la conscience profonds est présente dans 11 à 16% des cas [11,19]. La ventilation mécanique était nécessaire dans 70% des cas de notre série, pour une durée de 26 [10–36] jours.

Des signes focaux déficitaires sont fréquents. L'hémiplégie est notée dans environ 75% des cas. On retrouve un syndrome pyramidal uni- ou bilatéral dans 60 à 95% des cas, une atteinte des paires crâniennes dans 23 à 50% des cas [3,7,13]. L'atteinte visuelle, particulièrement évocatrice, est caractérisée par une neuropathie optique

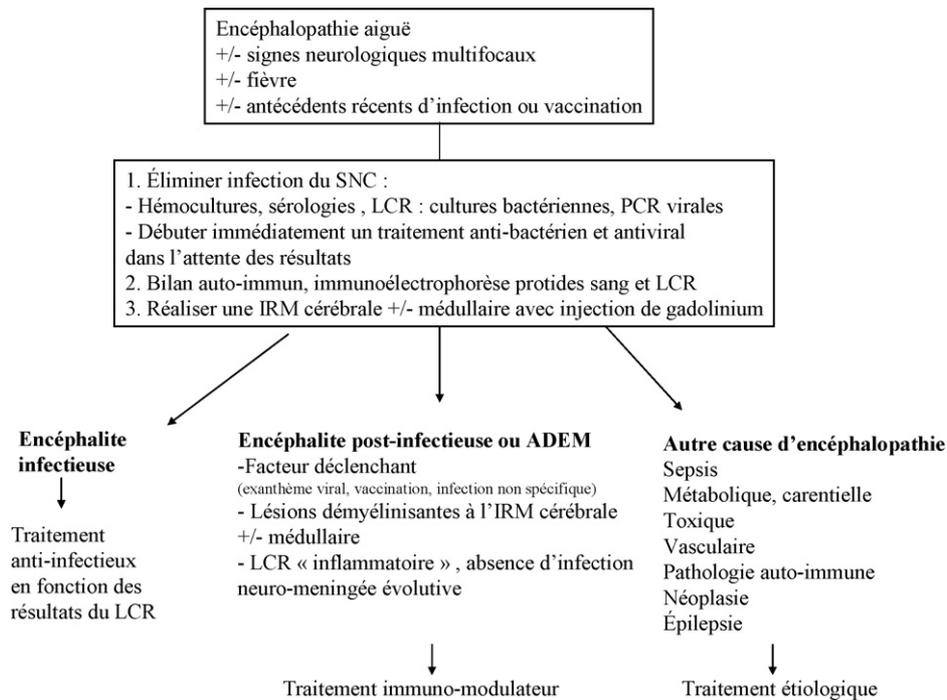


Figure 1 Approche diagnostique d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM).

uni- ou bilatérale et est retrouvée chez 7 à 28 % des patients [5,14].

L'atteinte médullaire est rapportée de manière variable (2 à 43 % des cas), de nombreux travaux citent une fréquence d'environ 20 à 25 % [3,10,11,20]. Elle se manifeste par une para- ou tétraplégie aiguë avec abolition des réflexes, troubles sensitifs et vésicosphinctériens et évolue secondairement vers une spasticité. Cette atteinte était présente dans 55 % des cas de notre série.

Enfin, l'atteinte du système nerveux périphérique est possible. Elle se manifeste par une atteinte polyradiculaire déficitaire avec aréflexie. Une série récente chez l'adulte rapporte ce type de manifestation associée à l'atteinte du SNC dans 44 % des cas [21]. Dans notre série, elle était présente chez 25 % des patients.

Imagerie

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de choix. L'ADEM est caractérisée par des lésions apparaissant en hypersignal sur les séquences pondérées en T2 et *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR). Les lésions sont typiquement multiples, de grande taille (>1 à 2 cm), disséminées, mal délimitées, asymétriques. Elles prédominent dans la substance blanche au niveau des régions sous-corticales, des centres semi-ovales et à la jonction substance grise corticale–substance blanche des hémisphères cérébraux. Les lésions périventriculaires sont rapportées avec une fréquence de 30 à 60 %, les lésions du corps calleux sont moins fréquentes [10,15,19]. Ces lésions multifocales de la substance blanche sus-tentorielle étaient retrouvées chez 60 % des patients de notre série (Figs. 2 et 3), une atteinte diffuse de la substance blanche était notée dans 30 % des

cas (Fig. 4). Les lésions sous-tentorielles sont rapportées dans environ 35 % des cas [7]. L'atteinte de la substance grise profonde (thalamus, noyaux gris centraux) est notée dans 15 à 60 % des cas [4,13]. Les lésions sont rehaussées par l'injection de gadolinium dans 6 à 40 % des cas, la prise de contraste dépendant du stade de l'inflammation (Fig. 2) [5,11,20,22]. La prise de contraste méningée est plus rare. L'IRM initiale peut être normale, devant être répétée quelques jours après le début des symptômes [7].

L'atteinte médullaire est retrouvée dans 9 à 28 % des cas et observée essentiellement au niveau thoracique (Fig. 3) [3,20]. La moelle est élargie, œdémateuse, la prise de contraste est variable.

L'ADEM monophasique n'est pas associée au développement de nouvelles lésions à l'IRM à distance de l'épisode. On note une régression partielle des lésions dans 25 à 53 % des cas et une résolution complète des lésions dans 35 à 75 % des cas [3,22,23].

Liquide céphalorachidien

L'analyse du LCR est fondamentale et permet tout d'abord d'exclure une méningoencéphalite infectieuse nécessitant un traitement spécifique. Le LCR peut montrer des anomalies non spécifiques à type de pléiocytose lymphocytaire associée à une hyperprotéinorachie. Dans notre série, les caractéristiques du LCR montraient une méningite (90 [60–378] éléments par mm³) et une hyperprotéinorachie modérée (1,3 [0,5–1,9] g/l). La formule était le plus souvent lymphocytaire mais une prédominance de polynucléaires était notée dans 25 % des cas. La synthèse intrathécale d'immunoglobulines (IgG) est retrouvée en proportion variable, elle est en général transitoire [24] :

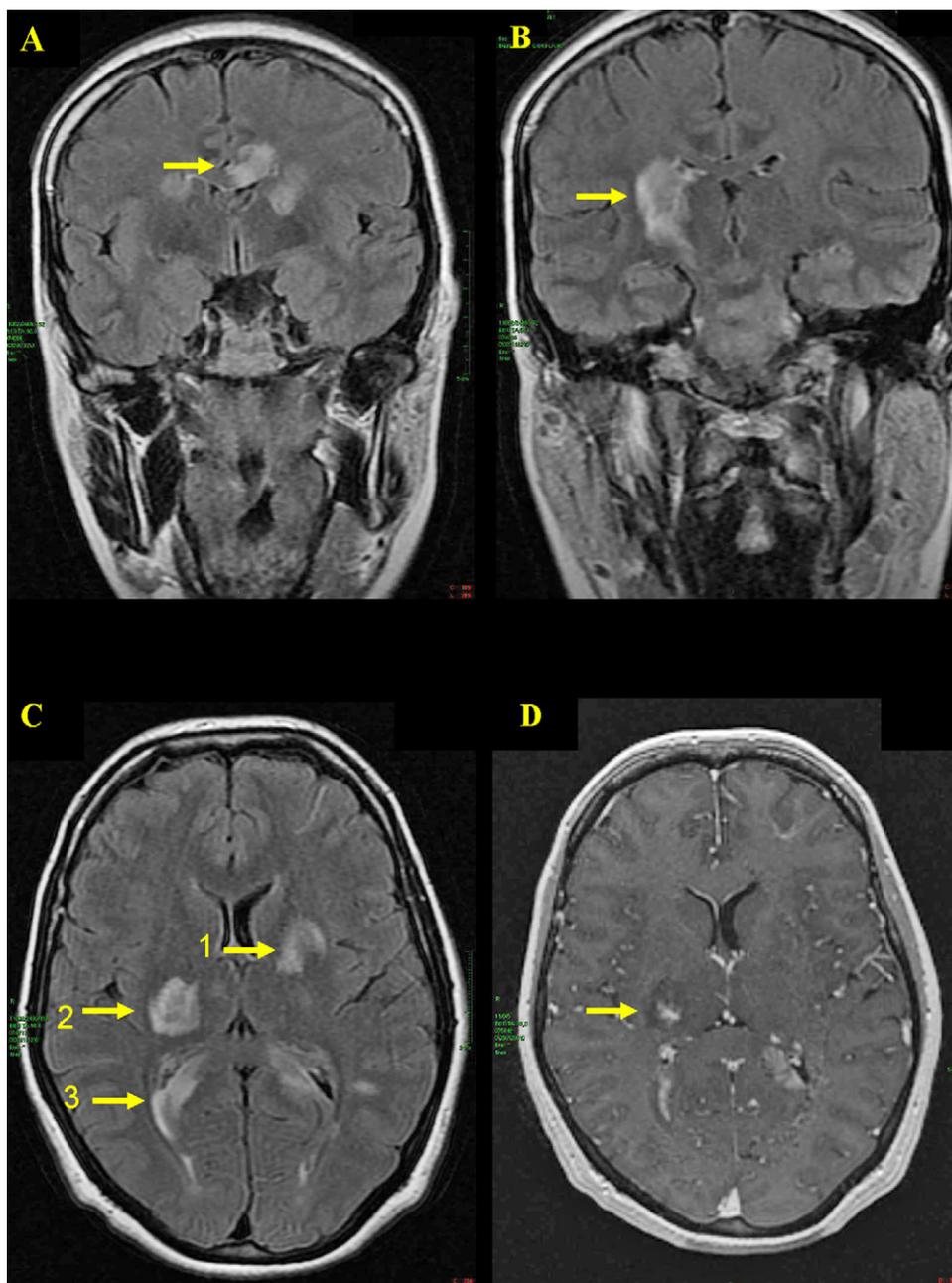


Figure 2 Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 38 ans, révélée par un tableau associant encéphalopathie, troubles sensitifs des quatre membres et diplopie horizontale. IRM cérébrale, séquences FLAIR A, B, C et T1 avec injection de gadolinium D, en coupes coronales A, B et axiales C, D. Lésions multifocales de la substance blanche A, B, C3 avec atteinte du corps calleux A, associées à des lésions de la substance grise profonde : lésions capsulothalamique droite B, C2 et capsulolenticulaire gauche C1, rehaussées après injection de gadolinium D. Évolution favorable sous corticoïdes.

38 % des cas chez l'adulte [4], 3 à 29 % des cas chez l'enfant [3,15]. Le LCR est strictement normal dans 19 à 33 % des cas chez l'adulte [4,5].

Biologie

Les examens biologiques de routine ne sont en général pas perturbés. Il n'existe pas de syndrome inflammatoire biologique, mais des anomalies discrètes de la formule sanguine peuvent être retrouvées, à type de polynucléose neutro-

phile ou de lymphopénie [3] (respectivement 45 et 30 % des patients de notre série). Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de l'ADEM.

Biopsie cérébrale

La biopsie cérébrale peut être nécessaire, notamment dans certaines formes pseudotumorales, pour éliminer une autre maladie inflammatoire, une tumeur ou encore un abcès.

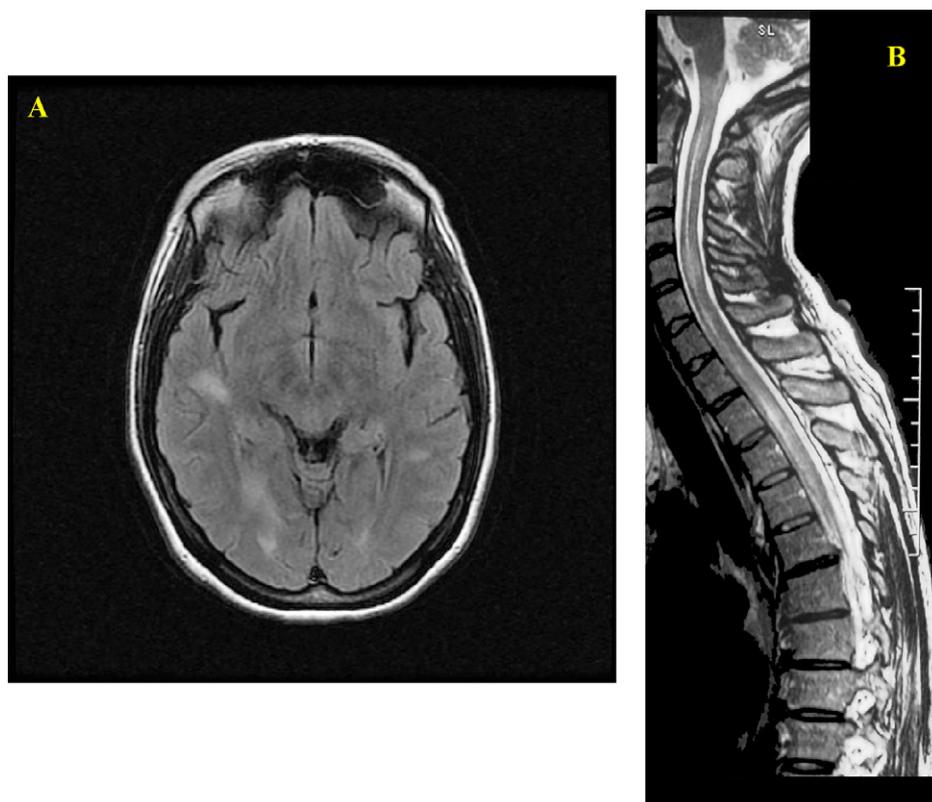


Figure 3 Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 35 ans, survenue six jours après un syndrome grippal. Tableau initial de confusion fébrile avec raideur méningée et paraparésie. IRM cérébrale, séquence FLAIR, coupe axiale A et IRM médullaire, séquence T2, coupe sagittale B. Lésions multifocales de la substance blanche sus-tentorielle A associées à des lésions de myélite diffuse B. Évolution favorable sous corticoïdes et échanges plasmatiques.

Les lésions histologiques d'ADEM sont caractérisées par des zones multiples d'inflammation et de démyélinisation périveineuse de la substance blanche du SNC. Elles sont retrouvées dans les hémisphères cérébraux, les nerfs optiques, le tronc cérébral, la moelle épinière, le cervelet ainsi que dans la substance grise corticale et profonde (noyaux gris centraux, thalamus). Les modifications histologiques précoces siègent autour des petites veines du SNC et montrent une hyperémie, un œdème endothélial, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et macrophagique. Les lésions observées plus tardivement retrouvent des zones de démyélinisation de la substance blanche adjacente. Les axones sont le plus souvent épargnés et les artères ne sont pas touchées. Toutes les lésions sont du même âge [25,26].

Formes cliniques particulières

Leucoencéphalite aiguë hémorragique de Hurst

La leucoencéphalite aiguë hémorragique, *acute hemorrhagic leukoencephalitis* (AHLE) est une forme suraiguë d'ADEM, associée à un pronostic sombre. Les lésions montrent sur le plan neuropathologique une vascularite nécrosante des vaisseaux de petit calibre. Les capillaires artériels et veineux sont le siège d'une nécrose fibrinoïde et sont infiltrés par des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes. Ces lésions constituent des foyers hémorragiques

et nécrotiques autour desquels se constitue la démyélinisation [27]. Depuis la description initiale par Weston Hurst en 1941, moins d'une centaine de cas ont été publiés dans la littérature [28–30]. La fréquence de cette forme clinique grave d'ADEM serait de 2% dans une cohorte pédiatrique récente [11]. L'AHLE est généralement déclenchée par une infection des voies respiratoires basses. Les lésions de la substance blanche à l'IRM, plus diffuses que dans l'ADEM, prédominent dans les zones frontopariétales, sont œdémateuses et hémorragiques [30]. Elles ne prennent en général pas le contraste [31]. L'étude du LCR montre une réaction à polynucléaires associée à une élévation des globules rouges et une xanthochromie. Une polynucléose sanguine importante et un syndrome inflammatoire sont possibles. Le décès, lié à l'œdème cérébral majeur, survient fréquemment dans la première semaine. Le traitement repose sur la corticothérapie systémique fortes doses, éventuellement en association avec les immunoglobulines polyvalentes ou les échanges plasmatiques. Certaines observations soulignent l'intérêt d'un traitement précoce agressif associant corticoïdes, immunosuppresseurs et éventuellement décompression chirurgicale [11,29,32–34].

Formes étiologiques particulières

ADEM post-streptococcique

L'ADEM post-streptococcique a été décrite dans les suites d'infections oropharyngées à *Streptocoque A* bêta-

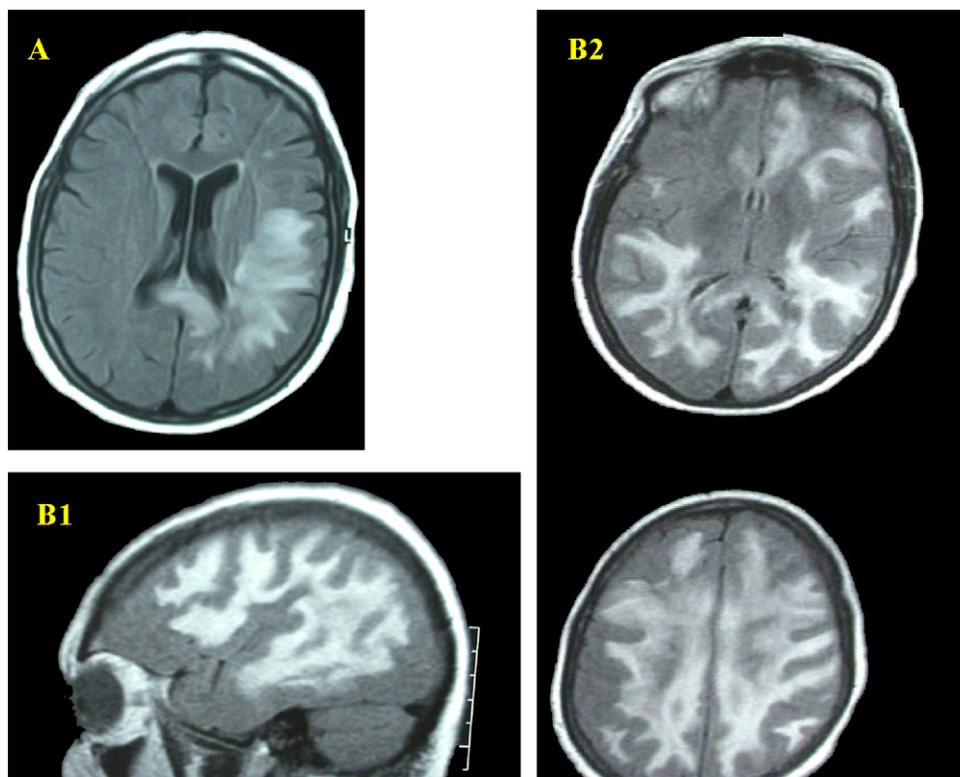


Figure 4 Encéphalomyélite aiguë disséminée chez une femme de 68 ans, survenue sept jours après un syndrome grippal. Tableau clinique de coma fébrile associé à une hémiparésie droite. IRM cérébrale, séquence FLAIR, coupes axiales A, B2 et parasagittale B1. Atteinte initiale de la substance blanche frontopariétale gauche et du splénium du corps calleux A. Aggravation des lésions quelques jours plus tard sous forme d'hypersignaux diffus de la substance blanche B1, B2. Évolution favorable sous corticoïdes et immunoglobulines polyvalentes.

hémolytique. Cette forme d'ADEM est caractérisée par une dystonie, un syndrome extrapyramidal et des troubles du comportement. Elle est associée à un taux d'autoanticorps dirigés contre les noyaux gris centraux, *anti basal ganglia antibodies* (ABGA) et d'anticorps antistreptococciques significativement plus élevés par rapport aux autres formes d'ADEM [35].

Atteintes du SNC et mycoplasme

Environ 7% des patients ayant une infection respiratoire à *Mycoplasma pneumoniae* ont des manifestations neurologiques qui regroupent, par ordre de fréquence décroissant, les encéphalites, les méningites, les polyradiculonévrites et les myélites. Le mécanisme peut être lié soit à une invasion directe du pathogène, soit à la production d'une neurotoxine, soit encore à un mécanisme dysimmunitaire post-infectieux. D'authentiques ADEM survenant dans les suites d'une infection à *M. pneumoniae* ont été décrites. Le traitement spécifique dépend de la mise en évidence ou non du pathogène dans le SNC [36].

Rhombencéphalite post-infectieuse

En 1957, Bickerstaff décrit huit patients avec un tableau de dysfonction aiguë du tronc cérébral survenant dans les suites d'une infection. La rhombencéphalite de Bickerstaff a été depuis bien rapportée dans la littérature. Un

facteur déclenchant infectieux est retrouvé dans 92% des cas. Le tableau clinique typique associe une ophtalmoplégie et une ataxie constantes, des troubles de conscience (75%), une hyperflexie (40%), une diplégie faciale (45%) et une atteinte bulbaire (34%). Une atteinte périphérique à type de tétraparésie flasque peut s'associer secondairement au tableau dans 60% des cas. L'évolution est monophasique. Des anticorps antigangliosides (anti-GQ1b) sériques sont retrouvés dans deux tiers des cas. L'IRM est le plus souvent normale, mais peut montrer dans 30% des cas des anomalies du tronc cérébral, du cervelet ou du thalamus. L'analyse du LCR peut révéler une hyperprotéinorachie (38%), une pléiocytose (36%) ou encore une dissociation albuminocytologique (19%). L'encéphalite de Bickerstaff présente des analogies avec le syndrome de Miller-Fischer (forme clinique de syndrome de Guillain-Barré associant ophtalmoplégie, ataxie, aréflexie, dissociation albuminocytologique et présence d'anticorps anti-GQ1b). Le traitement spécifique n'est pas codifié. L'utilisation des corticoïdes, d'immunoglobulines polyvalentes et des échanges plasmatiques a été rapportée. L'évolution est favorable avec récupération sans séquelles dans deux tiers des cas environ [37].

Syndromes cliniques isolés

Les syndromes cliniques isolés sont caractérisés par un premier épisode aigu de symptômes neurologiques en rapport

avec une atteinte inflammatoire du SNC. Ils peuvent être mono ou multifocaux et survenir dans les suites d'une infection mais, par opposition à l'ADEM, ils ne s'accompagnent ni d'encéphalopathie ni de fièvre [38]. Les syndromes les plus courants sont la myélite transverse, la neuropathie optique, les atteintes isolées cérébelleuses ou du tronc cérébral [17].

Diagnostiques différentiels

Beaucoup de pathologies du SNC ont une présentation clinique et radiologique similaire à l'ADEM et doivent systématiquement être considérées dans l'approche diagnostique.

Encéphalite infectieuse

La distinction entre encéphalite infectieuse et ADEM peut parfois être difficile, les principales différences sont résumées dans le [Tableau 2](#). Si une encéphalopathie aiguë est présente, la priorité est d'écarter une infection du SNC en réalisant une ponction lombaire et de débiter un traitement anti-infectieux probabiliste basé sur l'anamnèse, l'examen clinique et les résultats des premiers examens complémentaires. Une IRM cérébrale et éventuellement médullaire, sans et avec injection de gadolinium, doit être réalisée le plus rapidement possible. La recherche d'arguments pour une pathologie inflammatoire du SNC (mise en évidence d'une pléiocytose lymphocytaire et d'une hyperprotéinorachie avec synthèse intra-thécale d'immunoglobulines, prise de contraste des lésions à l'IRM) doit être réalisée parallèlement à l'enquête infectieuse (cultures et PCR virales dans le LCR, sérologies) [7]. L'approche diagnostique est schématisée dans la [Fig. 1](#). Les causes d'encéphalite infectieuse

sont nombreuses et dominées par les virus. Dans plus de la moitié des cas, aucun agent pathogène n'est retrouvé [2,40].

Formes cliniques particulières de sclérose en plaques

Certaines formes cliniques de sclérose en plaques pseudotumorales peuvent se présenter sur un mode d'encéphalopathie aiguë et/ou de déficit focal pseudo-vasculaire. Le diagnostic est souvent porté sur la biopsie cérébrale stéréotaxique, visant à éliminer une pathologie tumorale ou infectieuse. Dans ces formes pseudotumorales, on distingue la forme suraiguë de Marburg, la maladie de Schilder et la sclérose concentrique de Baló. Aucune attitude thérapeutique n'a démontré une efficacité supérieure à une autre dans la littérature. Le traitement repose classiquement sur les fortes doses de corticoïdes et les immunosuppresseurs [41].

Autres leucoencéphalopathies

De nombreuses pathologies peuvent montrer à l'IRM cérébrale un aspect de leucoencéphalopathie multifocale. Certaines maladies systémiques (neurosarcoïdose, lupus, Behçet), les vascularites primitives ou secondaires du SNC, les lymphomes du SNC, les leucoencéphalopathies vasculaires, toxiques ou encore infectieuses (encéphalite liée au VIH, leucoencéphalopathie multifocale progressive) peuvent mimer une ADEM. Chez le sujet jeune, les cytopathies mitochondriales ou les syndromes d'activation macrophagique doivent être évoqués. Devant une lésion œdémateuse, une néoplasie doit être éliminée. Le contexte, le mode d'installation des symptômes, les

Tableau 2 Comparaison des ADEM et des encéphalites infectieuses, d'après [2,39,40].

| | ADEM | Encéphalite infectieuse |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Âge | Sujet jeune | Tout âge |
| Épisode infectieux avant signes neurologiques | Fréquent | Possible |
| Encéphalopathie | Oui | Oui |
| Crises convulsives | Possibles | Fréquentes |
| Fièvre | Possible | Fréquente |
| Signes focaux | Fréquents | Fréquents |
| Atteinte médullaire | Possible | Rare |
| Atteinte périphérique | Possible | Rare ^a |
| Hyperleucocytose sanguine | Possible | Fréquente |
| LCR | Pléiocytose lymphocytaire Hyperprotéinorachie Cultures, PCR négatives Synthèse intrathécale Ig variable | Pléiocytose lymphocytaire Hyperprotéinorachie Cultures et PCR virales variables selon étiologie |
| IRM (T2/FLAIR) | Lésions multifocales de la SB du SNC ± atteinte SG profonde (noyaux gris, thalamus) | Lésion(s) focale(s) de la SG corticale et de la SB sous-jacente ± atteinte noyaux gris, tronc cérébral, cervelet |
| Anatomie pathologique | Inflammation périveineuse Démýélinisation | Inflammation périvasculaire Destruction neuronale |

SB : substance blanche ; SG : substance grise ; SNC : système nerveux central ; Ig : immunoglobulines.

^a Flavivirus, CMV, EBV.

données des examens complémentaires et l'évolution permettent d'écarter de nombreuses étiologies [9].

Traitement

L'approche thérapeutique repose sur les traitements immunomodulateurs. Les traitements les plus utilisés sont les corticoïdes (CT) intraveineux, les immunoglobulines polyvalentes (IgIV) et les échanges plasmatiques (EP). La plupart des données sur ces traitements dérivent de petites séries de patients ou de cas isolés rapportés dans la littérature. À ce jour, aucun essai clinique randomisé contrôlé n'a pu être réalisé dans l'ADEM chez l'enfant ou l'adulte.

Traitement symptomatique

Il constitue la pierre angulaire de la prise en charge des encéphalites, indépendamment de la cause. L'objectif de ce traitement est de prévenir les complications susceptibles d'aggraver le pronostic. Le contrôle des voies aériennes et la ventilation mécanique sont nécessaires en cas de troubles de la conscience ou de déglutition. Les convulsions doivent être traitées et les troubles métaboliques susceptibles de les entretenir rapidement corrigés. La lutte contre l'hypertension intracrânienne est primordiale (inclinaison de la tête à 30°, maintien d'une natrémie normale, d'une PaCO₂ entre 35 et 40 mmHg, correction de l'hyperthermie).

Corticoïdes

Les corticoïdes fortes doses constituent le traitement le plus souvent rapporté dans la littérature, sous forme de bolus quotidiens de méthylprednisolone. La posologie employée dans les séries pédiatriques varie de 10 à 30 mg/kg par jour sans dépasser 1 g/j, par voie i.v. lente. Les bolus sont répétés pendant trois à cinq jours [3,11,14,15,42].

Les bolus de CT sont suivis d'une corticothérapie orale avec décroissance progressive sur quatre à six semaines [39]. Le risque de rechute précoce semble plus important si la durée de la corticothérapie est inférieure à quatre semaines [3,20].

Échanges plasmatiques

Les EP ont été rapportés dans un petit nombre de cas, essentiellement en cas d'échec des CT. Une étude contrôlée a été réalisée sur 59 patients présentant une poussée sévère de maladie démyélinisante aiguë du SNC (dont dix cas d'ADEM) et a montré une amélioration précoce dans 42 % des cas traités par EP (contre seulement 6 % des patients recevant le placebo). Dans cette étude, 92 % des patients de l'étude avaient reçu un traitement par CT avant le début des EP [43]. Les facteurs prédictifs de bonne réponse aux EP étaient le sexe masculin, les réflexes ostéotendineux préservés et le début précoce (dans les 20 jours suivant la poussée) du traitement [44]. La place de ce traitement reste à définir mais il semble justifié en cas de non-réponse aux CT, notamment chez les patients hospitalisés en réanimation. Les EP peuvent être réalisés selon un schéma de sept échanges plasmatiques sur 14 jours [39].

Immunoglobulines polyvalentes

L'utilisation des IgIV au cours de l'ADEM a été rapportée dans 25 cas chez l'enfant (après corticothérapie i.v. dans 11 cas sur les 25) et dans huit cas chez l'adulte (après corticothérapie i.v. dans six cas sur huit). Une amélioration était notée dans environ 70 % des cas chez l'enfant et dans 50 % des cas chez l'adulte. Le niveau de preuve permettant de recommander l'utilisation des IgIV au cours de l'ADEM est donc limité. Aucune étude n'a directement comparé les IgIV avec les corticoïdes, les EP ou un autre traitement immunomodulateur. On considère néanmoins actuellement que les IgIV constituent une alternative raisonnable chez les patients ne répondant pas ou ayant une contre-indication aux corticoïdes fortes doses. Par ailleurs, les IgIV peuvent constituer un traitement d'épargne cortisonique dans les ADEM récurrentes. Les IgIV peuvent être proposées à la posologie de 2 g/kg sur deux à cinq jours [45].

Évolution et pronostic

Mortalité

La mortalité de l'ADEM est actuellement inférieure à 5 % chez l'enfant et d'environ 8 % chez l'adulte [4,13]. Le pronostic semble plus sévère pour les formes hospitalisées en réanimation, avec une mortalité pouvant atteindre 25%. L'AHLE est associée à un pronostic défavorable dans environ 70 % des cas [46].

Évolution et séquelles

Actuellement, plus de la moitié des patients traités pour ADEM ont un bon pronostic avec récupération sans séquelles [7]. Une amélioration clinique est en général observée dans les heures ou jours suivant l'instauration du traitement [15]. Cependant, chez les patients les plus sévères de notre série, le délai entre le début des signes neurologiques et la sortie du coma était estimé rétrospectivement à 18 [16–44] jours. La récupération sans séquelles est incertaine, néanmoins 70 % des patients étaient capables de marcher sans aide sept mois après l'épisode. La présence de convulsions ou de troubles de la conscience profonds à l'admission serait associée à un pronostic péjoratif. Les séquelles neurologiques les plus fréquentes consistent en des déficits focaux des membres, une ataxie ou des troubles visuels. Les troubles cognitifs et du comportement sont identifiés dans 6 à 50 % des patients des séries pédiatriques [7]. Les séquelles à type d'épilepsie sont rares.

Récurrences et sclérose en plaques

Trois sous-types d'ADEM ont été définis selon l'évolution (ADEM monophasique, récurrente et multiphasique). L'ADEM récurrente est définie par un nouvel événement remplissant les critères d'ADEM, survenant au minimum trois mois après l'épisode initial et au moins quatre semaines après l'interruption de la corticothérapie, de présentation clinique identique, affectant les mêmes territoires à l'IRM que l'épisode initial. L'ADEM multiphasique est définie par une

ou plusieurs récurrences avec encéphalopathie et déficits multifocaux, intéressant de nouvelles régions du SNC, cliniquement et à IRM. Si une rechute est présente dans les quatre premières semaines suivant la diminution du traitement immunomodulateur ou dans les trois mois suivant les premiers signes neurologiques, cette rechute précoce est considérée comme liée à l'événement initial [7].

Le risque de développer une sclérose en plaques suites d'une ADEM est actuellement imparfaitement connu. Selon les séries pédiatriques, il varie de zéro à 28% [3,11–13]. Une étude prospective récente chez l'adulte retrouvait une évolution secondaire de l'ADEM vers une SEP dans 35% des cas (suivi moyen de 38 mois) [4].

Certains auteurs ont étudié les facteurs prédictifs de rechute dans une cohorte de 124 enfants avec un diagnostic d'ADEM (âge moyen six ans). Vingt-quatre patients (18%) de la cohorte ont eu une seconde attaque. L'existence d'une neuropathie optique (*hazard ratio*, HR=5,23), les antécédents familiaux de SEP (HR=7,79), l'existence de lésions typiques de SEP à l'IRM (HR=2,52) et l'absence de séquelles après l'épisode d'ADEM initial (HR=3,79) étaient retrouvés comme facteurs prédictifs positifs de développer une SEP [47].

Les lésions du corps calleux et les lésions périventriculaires à l'IRM fréquemment retrouvées chez les patients ayant développé une SEP dans les suites d'une ADEM [15] sont aussi rapportées dans des cas typiques d'ADEM monophasique [3,48].

La présence de bandes oligoclonales (BOC) dans le LCR ne peut non plus être considérée comme un facteur pronostique. Chez l'enfant, les BOC sont retrouvées dans 64 à 92% des SEP et dans 0 à 29% des ADEM, mais cette différence n'est pas significative [3,7].

Il n'existe donc actuellement aucun critère prédictif isolé absolument fiable permettant de prédire la survenue d'une SEP après un épisode d'ADEM.

Conclusion

L'ADEM est une cause rare d'encéphalite de l'adulte, caractérisée par des lésions inflammatoires de la substance blanche du SNC. Le tableau clinique initial peut mimer un tableau sévère d'infection du SNC avec fièvre, encéphalopathie, crises convulsives nécessitant l'admission en réanimation. Le diagnostic d'ADEM doit être systématiquement évoqué devant un tableau d'encéphalite aiguë inexpliquée, a fortiori si une notion d'infection récente est retrouvée à l'anamnèse. L'existence d'une atteinte médullaire et éventuellement du système nerveux périphérique sont des arguments diagnostiques supplémentaires. L'IRM cérébrale et éventuellement médullaire sont incontournables dans la démarche diagnostique. L'amélioration clinique est parfois spectaculaire sous corticoïdes. Cet élément souligne la nécessité de ne pas méconnaître ce diagnostic devant un tableau d'encéphalopathie inexpliquée.

Références

- [1] Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1565–77.
- [2] Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol* 2005;252:268–72.
- [3] Dale RC, de Sousa C, Chong WK, Cox TC, Harding B, Neville BG. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain* 2000;123(Pt 12):2407–22.
- [4] Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001;56:1313–8.
- [5] Lin CH, Jeng JS, Hsieh ST, Yip PK, Wu RM. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study in Taiwan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:162–7.
- [6] Johnson R. 1998. Postinfectious demyelinating diseases. In: Lippincott-Raven, editor. *Viral infections of the nervous system*, Philadelphia. 181–210.
- [7] Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:523–36.
- [8] Dale RC. Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:90–5.
- [9] Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol* 2005;62:1673–80.
- [10] Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, Bakshi R. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics* 2002;110:21–6.
- [11] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224–31.
- [12] Mikaeloff Y, Suissa S, Vallee L, Lubetzki C, Ponsot G, Confavreux C, et al. First episode of acute CNS inflammatory demyelination in childhood: prognostic factors for multiple sclerosis and disability. *J Pediatr* 2004;144:246–52.
- [13] Leake JA, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:756–64.
- [14] Gupte G, Stonehouse M, Wassmer E, Coad NA, Whitehouse WP. Acute disseminated encephalomyelitis: a review of 18 cases in childhood. *J Paediatr Child Health* 2003;39:336–42.
- [15] Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308–12.
- [16] Johnson RT. The virology of demyelinating diseases. *Ann Neurol* 1994;36:S54–60.
- [17] Gout O. Acute disseminated encephalomyelitis. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158:114–22.
- [18] Menge T, Kieseier BC, Nessler S, Hemmer B, Hartung HP, Stuve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an acute hit against the brain. *Curr Opin Neurol* 2007;20:247–54.
- [19] Wingerchuk DM. Postinfectious encephalomyelitis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:256–64.
- [20] Anlar B, Basaran C, Kose G, Guven A, Haspolat S, Yakut A, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children: outcome and prognosis. *Neuropediatrics* 2003;34:194–9.
- [21] Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, Furione M, Zardini E, Franciotta D, et al. Postinfectious inflammatory disorders: subgroups based on prospective follow-up. *Neurology* 2005;65:1057–65.
- [22] Khong PL, Ho HK, Cheng PW, Wong VC, Goh W, Chan FL. Childhood acute disseminated encephalomyelitis: the role of brain and spinal cord MRI. *Pediatr Radiol* 2002;32:59–66.
- [23] Kesselring J, Miller DH, Robb SA, Kendall BE, Moseley IF, Kingsley D, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990;113(Pt 2):291–302.
- [24] Garg RK. Acute disseminated encephalomyelitis. *Postgrad Med J* 2003;79:11–7.
- [25] Love S. Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 2006;59:1151–9.

- [26] Prineas JW, McDonald WI. Demyelinating diseases. In: Graham D, Lantos PL, editors. *Greenfield's neuropathology*. London: Bentliff G; 2002. p. 813–71.
- [27] Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical- pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:585–91.
- [28] Hurst EW. The post-infection encephalitides. *Br Med Bull* 1953;9:234–6.
- [29] Leake JA, Billman GF, Nespeca MP, Duthie SE, Dory CE, Meltzer HS, et al. Pediatric acute hemorrhagic leukoencephalitis: report of a surviving patient and review. *Clin Infect Dis* 2002;34:699–703.
- [30] Archer H, Wall R. Acute haemorrhagic leukoencephalopathy: two case reports and review of the literature. *J Infect* 2003;46:133–7.
- [31] Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, Bakshi R. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003;60:721–2.
- [32] Seales D, Greer M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis. A successful recovery. *Arch Neurol* 1991;48:1086–8.
- [33] Rosman NP, Gottlieb SM, Bernstein CA. Acute hemorrhagic leukoencephalitis: recovery and reversal of magnetic resonance imaging findings in a child. *J Child Neurol* 1997;12:448–54.
- [34] Sekula Jr RF, Marchan EM, Baghai P, Jannetta PJ, Quigley MR. Central brain herniation secondary to fulminant acute disseminated encephalomyelitis: implications for neurosurgical management. Case report. *J Neurosurg* 2006;105:472–4.
- [35] Dale RC, Church AJ, Cardoso F, Goddard E, Cox TC, Chong WK, et al. Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies. *Ann Neurol* 2001;50:588–95.
- [36] Guleria R, Nisar N, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med* 2005;146:55–63.
- [37] Odaka M, Yuki N, Yamada M, Koga M, Takemi T, Hirata K, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain–Barre syndrome. *Brain* 2003;126:2279–90.
- [38] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68:57–12.
- [39] Bennetto L, Scolding N. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (Suppl 1):22–8.
- [40] Kennedy PG. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75 (Suppl 1):10–5.
- [41] Fontaine B. Borderline forms of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:929–34.
- [42] Shahar E, Andraus J, Savitzki D, Pilar G, Zelnik N. Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins. *J Child Neurol* 2002;17:810–4.
- [43] Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999;46:878–86.
- [44] Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143–6.
- [45] Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007;21:S57–107.
- [46] Davies NW, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies: their investigation, diagnosis, and treatment. *J Neurol* 2006;253:833–45.
- [47] Mikaeloff Y, Caridade G, Husson B, Suissa S, Tardieu M. Acute disseminated encephalomyelitis cohort study: Prognostic factors for relapse. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:90–5.
- [48] Murthy JM, Yangala R, Meena AK, Jaganmohan Reddy J. Acute disseminated encephalomyelitis: clinical and MRI study from South India. *J Neurol Sci* 1999;165:133–8.