



available at www.sciencedirect.com



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



MISE AU POINT

Les formes aiguës de maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central

Fulminant forms of inflammatory demyelinating diseases

F. Letournel^a, A. Barthelaix^a, F. Dubas^{b,*}

^a Département de pathologie cellulaire et tissulaire, UF de neurobiologie et neuropathologie, CHU, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France

^b Département de neurologie, CHU, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France

Disponible sur internet le 06 juin 2007

MOTS CLÉS

Marburg ;
EMAD ;
Formes frontières de
SEP ;
Traitements
immunomodulateurs ;
IRM ;
Examen
neuropathologique

Résumé Les maladies inflammatoires aiguës démyélinisantes du système nerveux central sont dominées par les formes de sclérose en plaques (SEP) dites de Marburg et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). D'autres formes frontières de SEP, plus rares, y sont incluses : maladies de Balò, de Schilder et de Devic. Si les mécanismes physiopathologiques semblent propres à chaque entité, elles partagent une évolution clinique fulminante et souvent défavorable en termes de handicap ou de décès. Le diagnostic repose sur l'IRM, l'étude du liquide cébrospinal et l'examen neuropathologique de l'encéphale en cas de décès. Le traitement, agressif, doit être introduit le plus rapidement possible et comporte de fortes doses de corticoïdes, des immunoglobulines par voies veineuses et/ou des échanges plasmatiques, et des immunosuppresseurs en dernier recours.

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

KEYWORDS

Marburg disease;
ADEM;
Multiple sclerosis;
Immunomodulation;
MRI

Abstract Acute demyelinated diseases of the central nervous system are rare disorders dominated by Marburg's forms of multiple sclerosis (MS) and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Several other borderlines MS forms such as Balò's, Schilder's and Devic's are seldom described. These diseases share a fulminate evolution and are often characterised by a fatal outcome. Beside neuropathological examination in cases of fatal outcome, MRI and CSF studies help to separate these entities that involve distinct immunological mechanisms. Treatments must be effective, aggressive and introduced early. They encompass high doses of steroids, intravenous immunoglobulins and/or plasma exchanges, and immunosuppressive drugs (mitoxantrone or cyclophosphamide) in the more severe cases.

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

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : frdubas@chu-angers.fr (F. Dubas).

Introduction

Les maladies inflammatoires démyélinisantes du système nerveux central forment un groupe hétérogène de maladies comprenant la sclérose en plaques (SEP), de loin la plus fréquente, des formes particulières de SEP (sclérose concentrique de Balò, sclérose diffuse de Schilder...) et des entités distinctes (encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) et les encéphalites aiguës hémorragiques) [1]. Le concept de maladie démyélinisante reste un terme consacré, car opérationnel, mais il ne représente pas la réalité physiopathologique, l'atteinte de la myéline retentissant sur le fonctionnement de l'axone, et vice-versa, comme cela a été bien montré par les études neuropathologiques de SEP [2]. Malgré les progrès de l'IRM et de la biologie, les mécanismes impliqués sont mal connus mais font intervenir des facteurs immunologiques, environnementaux et génétiques.

Classiquement la SEP se caractérise par une succession de « poussées » séparées par des phases de rémission, touchant un adulte jeune, plutôt de sexe féminin. Ces poussées se traduisent par un déficit neurologique subaigu et régressif en quelques semaines. L'ensemble des examens cliniques et paracliniques permet de faire le diagnostic. La difficulté diagnostique se pose dans des formes suraiguës, voire fulminantes de maladies démyélinisantes du système nerveux central où les signes cliniques et les examens complémentaires ne sont pas spécifiques et peuvent se recouper. Parfois, seul l'examen neuropathologique du cerveau et de la moelle épinière confirme le diagnostic. En effet, ces formes heureusement rares ont une évolution souvent défavorable, en termes de handicap, voire de décès. Il est donc important de les reconnaître et de les prendre en charge rapidement sur le plan thérapeutique, avant que les lésions ne soient irréversibles.

Dans cette mise au point, nous envisagerons les deux formes aiguës-fulminantes principales que sont la forme de Marburg et l'EMAD, puis d'autres formes plus rares et/ou plus spécifiques en termes de terrain et d'aspect clinique.

Diagnostic

Formes aiguës-fulminantes de SEP (formes de Marburg)

Éléments cliniques

Les premières descriptions ont été faites par Marburg en 1906 à propos de trois cas. Ces formes avaient la particularité d'avoir un début aigu, une évolution monophasique et fatale en quelques mois. Les données neuropathologiques permettaient de rapprocher ces formes de la SEP [3]. Depuis le terme de Marburg est réservé à une encéphalomyélite démyélinisante sévère, fulminante avec parfois une évolution fatale en moins d'un an [1]. Ces cas restent néanmoins rares [4]. Les critères de McDonald peuvent être utiles au diagnostic de SEP [5].

Éléments radiologiques (Fig. 1)

L'IRM montre des lésions de démyélinisation, diffuses ou multifocales formant alors de larges plaques confluentes. Elles apparaissent en hypersignal en T2 et peuvent être rehaussées par l'injection de gadolinium en prenant un aspect en pseudoanneau [6]. La répétition de cet examen permet, dans les cas douteux (formes pseudotumorales) d'aider au diagnostic en montrant l'apparition de nouvelles lésions [3].

Éléments biologiques (Fig. 2)

C'est l'analyse du liquide cébrospinal (LCS) qui apporte des éléments au diagnostic positif. Il révèle la présence d'une réaction inflammatoire sous forme d'une distribution oligoclonale (DO) des IgG du LCS (mais pas du sérum), présente dans 95 % des cas, et d'une augmentation de l'index IgG. Dans ces formes aiguës, il existe souvent une pléiocytose, mais modérée (habituellement moins de 100 cellules).

Éléments neuropathologiques (Fig. 3)

L'examen neuropathologique permet de porter le diagnostic. L'aspect macroscopique montre de larges plages diffuses de démyélinisation de la substance blanche, parfois

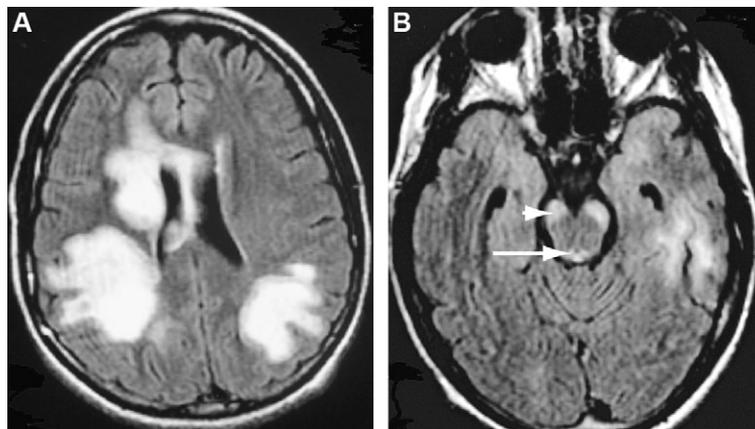


Figure 1 Données IRM dans une forme de Marburg. A. IRM pondérée en séquence T2 montrant de multiples hypersignaux de la substance blanche, parfois confluent, affectant le corps calleux avec peu d'effet de masse. B. Les lésions touchent également le faisceau corticospinal au niveau du mésencéphale (tête de flèche) ainsi que la substance grise périaqueducale (flèche).

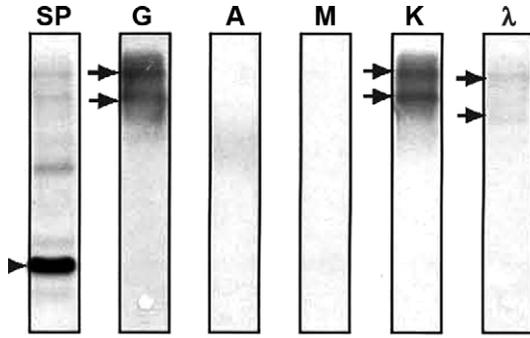


Figure 2 Analyse par immunofixation du LCS. Piste SP : migration de l'ensemble des protéines du LCS révélant une bande majoritaire, l'albumine (tête de flèche). Pistes G, A, M, K, λ : l'utilisation d'anticorps spécifiques (anti-IgG, G, anti-IgA, A, anti-IgM, M, antikappa, K et antilambda, λ) révèle la présence de plusieurs bandes oligoclonales IgG à chaînes légères kappa et lambda (flèches sur les pistes G, K et λ).

pseudocavitaires. L'examen histologique montre des lésions de même âge sous forme de plaques à limites nettes, souvent très destructives, avec un respect relatif des axones. L'infiltrat inflammatoire est constitué principalement de macrophages contenant des débris de myéline. En fonction de l'ancienneté des lésions, des astrocytes géants peuvent être observés [2].

Autres affections démyélinisantes aiguës

Encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD)

Éléments cliniques. L'EMAD touche aussi fréquemment les enfants que les adultes jeunes et fait souvent suite à un épisode infectieux (infection respiratoire non spécifique, rougeole, varicelle, grippe, mycoplasme) ou à une vaccination [7]. Il importe de noter que cet épisode déclenchant peut passer inaperçu. Après un intervalle libre d'une à quatre semaines, un début brutal sous forme de fièvre et céphalées est noté, suivi quelques jours plus tard de signes neurologiques focaux. L'absence de spécificité des signes cliniques peut donc faussement orienter vers une SEP [7]. Rarement, il peut s'y associer une polyradiculonévrite [8]. L'évolution est habituellement monophasique, mais de rares cas à rechute, voire chroniques, ont été rapportés [7]. Plusieurs auteurs se sont attachés à définir des critères diagnostic d'EMAD en comparaison de ceux de McDonald pour la SEP [9].
Éléments radiologiques. L'IRM montre des hypersignaux en séquence T2, de même âge, rehaussés par le gadolinium, diffus. Il peut s'associer une atteinte des noyaux gris centraux contrairement à la SEP [10].
Éléments biologiques. L'analyse du LCS est variable. Contrairement à la SEP les bandes oligoclonales sont moins fréquemment rencontrées [4].
Éléments neuropathologiques. L'examen met en évidence des foyers périvasculaires (surtout périveinulaires), de démyélinisation et inflammatoires touchant la substance blanche et grise. L'infiltrat inflammatoire est fait de lym-

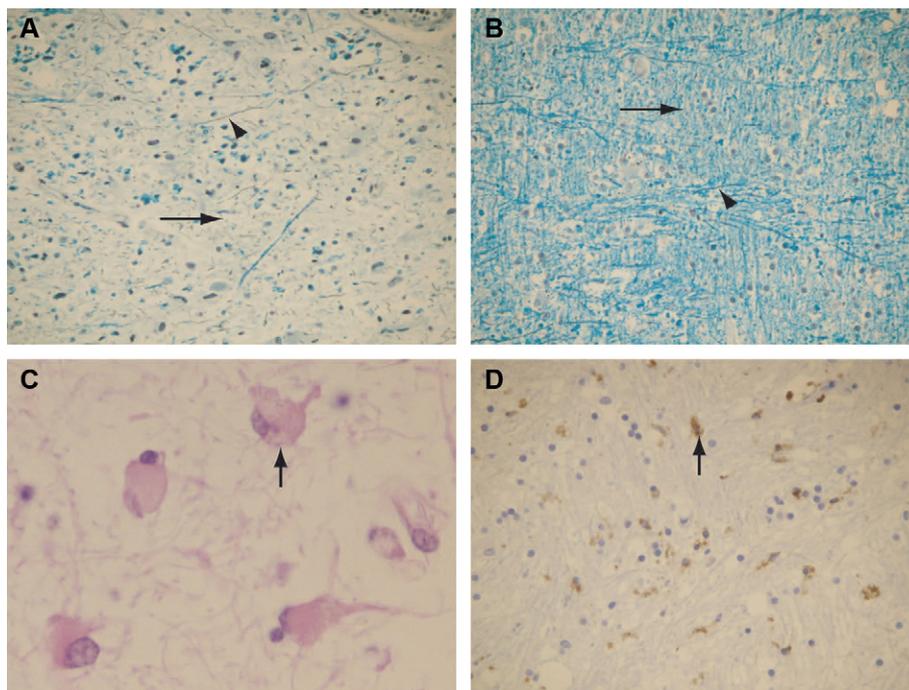


Figure 3 Examen neuropathologique dans une forme de Marburg. A. Démyélinisation extensive de la substance blanche (flèche) respectant partiellement les axones (tête de flèche), en comparaison d'une substance blanche normale. B. Coloration argentique de Bodian couplée au bleu de Luxol. Grossissement 40 ×. C. Présence de nombreux astrocytes géants (flèche). Coloration en hématoxyline-éosine. Grossissement 63 ×. D. La substance blanche est infiltrée par de nombreux macrophages (flèche). Anticorps anti-CD68. Grossissement 20 ×.

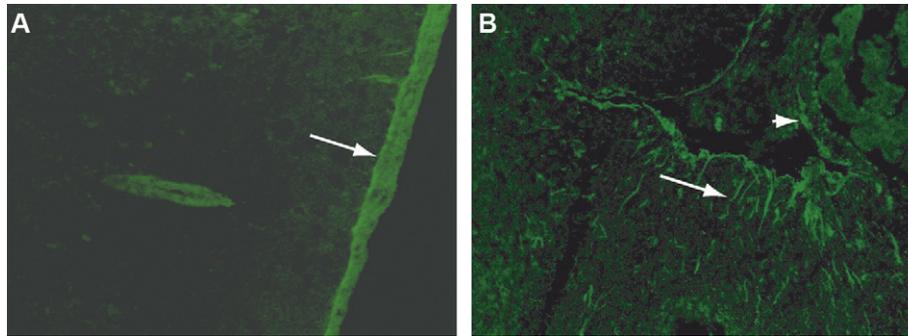


Figure 4 Anticorps NMO. A. Immunohistochimie révélant un marquage typique d'anticorps NMO sur la couche superficielle du cortex (flèche) et B. Immunohistochimie révélant un marquage typique d'anticorps NMO sur l'épendyme (tête de flèche) et les pieds astrocytaires (flèche). Coupe de cortex de rat. Grossissement 20 ×.

phocytes T et la zone de démyélinisation est souvent réduite à un anneau autour des veines. À la différence de la SEP, les astrocytes sont souvent normaux, au moins au début de l'évolution. Dans les formes prolongées, les signes neuropathologiques tendent à ressembler à ceux de la SEP.

Neuromyérite optique de Devic (Fig. 4)

Le syndrome de Devic associe une myélite transverse aiguë à une névrite optique uni- ou bilatérale plus souvent rencontrée chez la femme. Considéré initialement comme une évolution monophasique, le concept a été étendu à des formes à rechute ou bien avec un intervalle libre de 2,5 ans entre les deux manifestations [1]. Le LCR montre une hypercellularité, une hyperprotéinorachie, mais l'absence de bandes oligoclonales. Des critères ont été définis, parmi lesquels une lésion étendue sur plus de trois métamères sans atteinte cérébrale doit être présente à l'IRM ainsi qu'une atteinte des nerfs optiques [6]. L'évolution peut se faire vers une SEP habituelle. Récemment, des anticorps spécifiques (anticorps NMO dirigés contre l'aquaporine 4) ont été mis en évidence dans ces formes (Fig. 4) ; [11]. Les études neuropathologiques montrent que l'infiltrat inflammatoire comporte souvent des polynucléaires éosinophiles et la présence de lésions nécrotiques est plus souvent notée que dans la SEP, probablement par une ischémie secondaire à une compression, la moelle épinière et le nerf optique étant confinés dans des structures non expansives [2,12]. L'appartenance du syndrome de Devic au groupe de SEP reste encore sujette à controverse, mais la découverte récente des anticorps NMO plaide pour une entité à part.

Encéphalomyélite aiguë hémorragique (de Hurst)

Il s'agit des formes les plus virulentes. Après un épisode infectieux respiratoire les manifestations neurologiques inaugurales apparaissent brutalement (syndrome méningé) puis des signes d'atteinte d'un ou des hémisphères (convulsions, hémiparésies, coma progressif...). L'examen du LCR met en évidence une pléiocytose (jusqu'à 3000 éléments lymphocytaires), une hyperprotéinorachie avec une glycorachie normale sans bandes oligoclonales. L'IRM montre des lésions massives. Le centre des lésions est hyperintense et la périphérie hypo-intense en T1 et hyperintense en T2 rehaussée par le produit de contraste [13]. L'évolution est souvent fatale en quelques jours. L'examen neuropathologique permet de porter le diagnostic devant la présence de

multiples zones de microhémorragies touchant souvent le tronc cérébral et les pédoncules cérébelleux. Il existe une nécrose diffuse des petits vaisseaux et du parenchyme alentour, une réaction cellulaire intense et de nombreuses zones hémorragiques de petite taille [2].

Diagnostiques différentiels

Il peut se poser avec des maladies infectieuses (HTLV-I, VIH, Lyme, brucellose, listériose, tuberculose, leucoencéphalopathie multifocale progressive...) ou inflammatoires (vascularites de type Lupus, Gougerot-Sjögren...) mais les analyses du LCS, l'IRM, voire l'angiographie cérébrale permettent de faire le diagnostic [10]. La discussion avec certaines maladies vasculaires (CADASIL, *cerebral autosomal dominant by subinfact* et MELAS principalement) ou tumorales, notamment pour les formes pseudotumorales (formes de Balò et de Schilder) (lymphomes et gliomes) peut également se poser. Dans ces cas, l'IRM et une biopsie en condition stéréotaxique apportent des éléments clés au diagnostic.

Données physiopathologiques

Une origine auto-immune est fortement suspectée dans l'ensemble de ces formes. Les modèles murins expérimentaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de ces phénomènes de démyélinisation aiguë (encéphalites allergiques expérimentales). Une démyélinisation extensive est observée après immunisation contre des protéines de la myéline (*myelin basic protein*, MBP ; *myelin oligodendrocyte glycoprotein*, MOG...) impliquant les lymphocytes T (CD4 ; sécrétion d'interleukine-2, TNF α et IFN γ), B (sécrétion et dépôts d'immunoglobulines) et le complément [1, 14]. Dans la SEP, des modifications posttraductionnelles d'une protéine de la myéline (MBP) ont été rapportées, ressemblant à celles observées dans les modèles murins [15]. Elles favoriseraient une instabilité de la myéline précédant et facilitant la démyélinisation, instabilité qui serait d'autant plus grande que la forme de SEP est grave [15, 16]. EMAD et SEP se différencient également par la réaction immunitaire et les cytokines impliquées, dont le dosage dans le LCS pourrait servir de discriminant dans les formes de diagnostic difficile, le profil d'expression des cytokines et chémokines de l'EMAD se rapprochant de celui des EAE

[17]. Dans les formes de Balò, l'oligodendrocyte serait la cible initiale du processus [2].

Traitements

Compte tenu du faible nombre de cas rapportés, il n'y a pas de données standardisées sur le traitement. Par ailleurs, son efficacité peut être difficile à juger en raison de l'évolution monophasique [6]. Dans ces formes aiguës, de pronostic sombre, l'ensemble des auteurs s'accordent à utiliser de fortes doses de corticoïdes en première intention (1 g/j pendant cinq à dix jours). En l'absence d'efficacité, les immunoglobulines par voie intraveineuse (0,4 g/kg par jour pendant cinq jours) ou les échanges plasmatiques sont ajoutés [10]. Enfin, les traitements immunosuppresseurs de type cyclophosphamide ou mitoxantrone peuvent être utilisés en l'absence de réponse [6]. Dans certaines formes, une hypothermie induite (35 °C) contrôlée dans un milieu de réanimation médicale a pu montrer un effet positif sur l'évolution de la maladie [18].

La distinction entre SEP et syndrome de Devic n'est pas que nosologique. En effet compte tenu de la sévérité du tableau, il est conseillé d'utiliser d'emblée des traitements immunosuppresseurs, cyclophosphamide ou mitoxantrone, le pronostic à long terme étant plus péjoratif chez les patients n'ayant pas reçu ces produits [19].

Conclusion

Les formes fulminantes de maladies inflammatoires démyélinisantes du SNC sont dominées par la maladie de Marburg, forme de SEP, et par l'EMAD. Le terme de fulminant est préférable à celui d'aigu compte tenu du mode d'installation. En effet lors des poussées de SEP, le début des signes est aigu, mais l'évolution en est favorable. Le diagnostic clinique peut être difficile entre les deux formes, l'IRM et l'analyse du LCS, voire l'analyse neuropathologique en cas d'évolution défavorable, permettent en général de séparer les deux entités. Si elles partagent le même aspect fulminant, les formes de SEP dites de Marburg et les formes d'EMAD apparaissent différentes dans les mécanismes physiopathologiques immunitaires mis en jeu. La distinction entre ces différentes formes est souvent difficile, ces affections restant fondamentalement des maladies inflammatoires démyélinisantes, gravissimes mais rares. Dans ce cadre, il s'agit d'urgences thérapeutiques où tout retard de mise en route du traitement est susceptible de grever le pronostic fonctionnel ou vital. Il n'existe pas de traitement codifié en raison de l'absence de grande série. Les corticoïdes par voie injectable à fortes doses sont utilisés en première intention. En l'absence d'efficacité, ils sont associés à des immunoglobulines par voie veineuse ou des échanges plasmatiques. En dernier recours, des perfusions d'immunosuppresseurs (cyclophosphamide ou mitoxantrone) peuvent être tentées.

Remerciements

Nous remercions L. Dénéchaud, C. Dumez et I. Viau pour l'aide technique.

Références

- [1] Wegner C. Pathological differences in acute inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Int MS J* 2005;12:13-9 (12).
- [2] Stadelmann C, Bruck W. Lessons from the neuropathology of atypical forms of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004;25(Suppl 4):S319-22.
- [3] Capello E, Mancardi GL. Marburg type and Balò's concentric sclerosis: rare and acute variants of multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2004;25(Suppl 4):S361-3.
- [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] McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
- [6] De Seze J. Borderlines types of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:137-43.
- [7] Brinar VV, Poser CM. The spectrum of disseminated encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:295-310.
- [8] Gaig C, Valldeoriola F, Saiz A. Acute disseminated encephalomyelitis associated with *Campylobacter jejuni* infection and antiganglioside GM1 IgG antibodies. *J Neurol* 2005;252:613-4.
- [9] Tardieu M, Mikaeloff Y. What is acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)? *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:239-42.
- [10] Koch M, den Dunnen W, Sie OG, De Keyser J. A fatal demyelinating illness in a young woman 10 weeks post-partum. *Lancet Neurol* 2005;4:129-34.
- [11] Weinschenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006;59:566-9.
- [12] O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:382-7.
- [13] Moscarello MA, Wood DD, Ackerley C, Boulias C. Myelin in multiple sclerosis is developmentally immature. *J Clin Invest* 1994;94:146-54.
- [14] Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Curr Opin Neurol* 2002;15:227-31.
- [15] Wood DD, Bilbao JM, O'Connors P, Moscarello MA. Acute multiple sclerosis (Marburg type) is associated with developmentally immature myelin basic protein. *Ann Neurol* 1996;40:18-24.
- [16] Mizuguchi M, Takashima S. Imaging and pathology in paediatric neurologic disorder. *Neuropathology* 2002;22:85-9.
- [17] Franciotta D, Zardini E, Ravaglia S, Piccolo G, Andreoni L, Bergamaschi R, et al. Cytokines and chemokines in cerebrospinal fluid and serum of adult patients with acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol Sci* 2006;247:202-7.
- [18] Takata T, Hirakawa M, Sakurai M, Kanazawa I. Fulminant form of acute disseminated encephalomyelitis: successful treatment with hypothermia. *J Neurol Sci* 1999;165:94-7.
- [19] de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:521-5.