

# Encéphalites auto-immunes à anticorps antirécepteurs-NMDA, une cause fréquente d'encéphalite en réanimation

Anti-NMDA-receptor encephalitis, a frequent cause of encephalitis in the intensive care unit

M. Lamarque · D. Psimaras · F. Ducray · I. Pelieu · R. Sonnevillle · S. Demeret · F. Bolgert · C. Dehais · J.-P. Camdessanche · J.-C. Antoine · J. Honnorat · J.-Y. Delattre · N. Weiss

Reçu le 4 avril 2011 ; accepté le 19 avril 2011  
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

**Résumé** Les encéphalites auto-immunes/paranéoplasiques présentent des caractéristiques communes avec des tableaux cliniques d'évolution rapide associant des troubles du comportement ou de l'humeur, des crises convulsives, des troubles de la mémoire, une réaction inflammatoire du liquide céphalorachidien (LCR) et des modifications de l'imagerie cérébrale. Elles sont secondaires à la présence d'un anticorps dirigé le plus souvent contre des antigènes du système nerveux central (SNC), qui peuvent être communs aux antigènes exprimés par un tissu tumoral. Parmi celles-ci, les encéphalites à anticorps antirécepteurs-NMDA (anti-R-NMDA), de description récente, semblent particulièrement fréquentes. En effet, selon une étude prospective épidémiologique, ces encéphalites représenteraient 4 % de l'ensemble des causes d'encéphalites, soit la cinquième

cause d'encéphalite après les infections à *Herpes simplex virus*, à *Varicelle zona virus* (VZV), à *Mycobacterium tuberculosis* et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ou *acute demyelinating encephalomyelitis*, ADEM), et la deuxième étiologie d'encéphalite auto-immune après l'ADEM. Les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA touchent préférentiellement des sujets jeunes de sexe féminin et possèdent une présentation clinique évocatrice avec le développement rapide de troubles du comportement, une présentation neuropsychiatrique particulière avec des hallucinations, des crises convulsives, des mouvements anormaux, une dysautonomie et une hypoventilation centrale nécessitant fréquemment une hospitalisation en réanimation. Ce tableau est associé à un tératome ovarien dans deux tiers des cas. Le diagnostic est confirmé de façon simple par le dosage

---

M. Lamarque · I. Pelieu · N. Weiss (✉)  
Réanimation médicale, hôpital Européen Georges-Pompidou,  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
université Paris-Descartes, 20, rue Leblanc,  
Paris cedex 15, France  
e-mail : nicolas.weiss@egp.aphp.fr

D. Psimaras · F. Ducray · C. Dehais · J.-P. Camdessanche ·  
J.-C. Antoine · J. Honnorat · J.-Y. Delattre  
Centre national de référence syndromes  
neurologiques paranéoplasiques, hospices civils de Lyon,  
F-69677 Bron, France

F. Ducray · J.-P. Camdessanche · J.-C. Antoine · J. Honnorat  
Inserm U1028/CNRS UMR 5292,  
Lyon Neuroscience Research Center, F-69372 Lyon, France

F. Ducray · J. Honnorat  
Université de Lyon, université Claude-Bernard-Lyon-I,  
F-69372 Lyon, France

R. Sonnevillle  
Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses,  
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Université Paris 7-Denis Diderot,  
AP-HP, 46, rue Henri Huchard, 75877 Paris cedex, France

J.-Y. Delattre  
Neurologie Mazarin, Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Inserm UMR 975, Institut du Cerveau et de la Moelle,  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
Paris cedex 13, France

D. Psimaras · C. Dehais  
Neurologie Mazarin, Hôpital Pitié-Salpêtrière,  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
Paris cedex 13, France

S. Demeret · F. Bolgert · N. Weiss  
Réanimation neurologique,  
pôle des maladies du système nerveux,  
hôpital La Pitié-Salpêtrière,  
Assistance publique-Hôpitaux de Paris,  
Paris cedex 15, France

J.-P. Camdessanche · J.-C. Antoine  
CHU et Université de Saint-Etienne,  
F-42023 Saint-Etienne, France

N. Weiss  
Unité histopathologie humaine et modèles animaux,  
Institut Pasteur, Paris, cedex 15, France

des anticorps dans le LCR, avec des arguments indirects en IRM et à l'électroencéphalogramme (EEG). La prise en charge thérapeutique repose sur une immunothérapie, une corticothérapie associée à des immunoglobulines IV (IgIV) ou des plasmaphères ainsi que sur la résection chirurgicale d'une tumeur germinale éventuelle. Diagnostiquée et prise en charge précocement, l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA a une mortalité faible, environ 4 %, et un pronostic neurologique favorable au bout de quelques mois chez plus de 75 % des patients. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

**Mots clés** Encéphalite · NMDA · Anticorps antirécepteurs-NMDA · Encéphalite auto-immune · Encéphalite paranéoplasique

**Abstract** Paraneoplastic autoimmune encephalitis results in rapidly evolving symptoms encompassing behavior changes, mood disorders, seizures, memory deficits, and possible decline of consciousness associated to an inflammation of the cerebrospinal fluid (CSF) and abnormalities on cerebral imaging. Among these encephalitis, the recently described anti-NMDA-receptor encephalitis seems more common. According to an epidemiological prospective study, this encephalitis represents up to 4% of all causes of encephalitis; the 5th cause of encephalitis after *Herpes simplex virus*, *Varicelle zona virus* (VZV), *Mycobacterium tuberculosis* infections, and acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM), and thus the second cause of autoimmune encephalitis after ADEM. Anti-NMDA-receptor encephalitis predominantly affects young people, especially women. The clinical presentation is characteristic and includes rapidly evolving behavioral changes, prominent psychiatric symptoms with delusion and psychosis, seizures, abnormal movements, autonomic instability, and central hypoventilation. Admission to the intensive care unit is common for hypoventilation or decreased consciousness. Presentation is associated with the presence of an ovarian teratoma in two-third of the cases. Diagnosis is assessed based on the identification of specific antibodies against NMDA-receptor in the CSF, as well as indirect data obtained using electroencephalography and cerebral imaging. Treatment relies on immunotherapy, corticosteroids associated to intravenous immunoglobulins or plasma exchange, and resection of the germinal tumor. If diagnosed and treated early, anti-NMDA-receptor encephalitis has a mortality rate of 4% and a favorable outcome in about two-third of the patients. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

**Keywords** Encephalitis · NMDA · Anti-NMDA-receptor antibodies · Autoimmune encephalitis · Paraneoplastic encephalitis

## Introduction

Les encéphalites auto-immunes/paranéoplasiques [1,2] présentent des caractéristiques communes, associant divers symptômes neurologiques et psychiatriques d'évolution rapide, comme des troubles du comportement ou de l'humeur, des crises convulsives et des troubles de mémoire avec une réaction inflammatoire du liquide céphalorachidien (LCR) et des modifications de l'imagerie cérébrale. Le diagnostic de ces encéphalites est confirmé par la mise en évidence d'un anticorps dirigé contre un antigène du système nerveux central (SNC), soit contre un antigène intracellulaire (encéphalite du groupe I) (Tableau 1), soit contre un antigène de membrane (encéphalite du groupe II), notamment les anticorps antirécepteurs-N-méthyl-D-aspartate (R-NMDA) [1]. Dans les formes paranéoplasiques, ces anticorps seraient secondaires à l'immunisation au sein de la tumeur qui exprimerait de façon anormale un antigène commun avec le SNC. Cependant, une tumeur n'est pas toujours retrouvée. Au sein du groupe II, le rôle pathogène des anticorps est suggéré par la corrélation entre le titre d'anticorps et la gravité des symptômes cliniques ainsi que par la réversibilité du tableau sous traitement immunomodulateur. Comparativement au groupe I, ces encéphalites se caractérisent en outre par une plus faible fréquence d'association avec un cancer.

En 2005, des cas d'encéphalites supposées paranéoplasiques, car associées à des tératomes ovariens, ont été décrits chez des femmes jeunes présentant des modifications récentes du comportement, des crises convulsives, des mouvements anormaux, une dysautonomie ou un coma [4]. En 2007, Dalmau et al. ont démontré que les anticorps responsables de ces encéphalites, mis en évidence dans le LCR de ces patientes, étaient dirigés contre le R-NMDA [5]. Plus récemment, des cas ont été rapportés chez des hommes et de jeunes enfants avec ou sans association à une tumeur [6,7].

La fréquence exacte de cette encéphalite à anticorps anti-R-NMDA est encore difficilement évaluable. Cependant, depuis la description des premiers cas en 2005, une série internationale de 419 cas a été décrite alors que, dans le même temps, sur plus de 13 ans, moins de 200 cas d'encéphalites à anticorps anti-Hu, une des causes classiques d'encéphalite paranéoplasique, ont été rapportés [7]. De plus, récemment, une étude prospective épidémiologique a montré que les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA représentaient 4 % de l'ensemble des causes d'encéphalites [8], soit la cinquième cause d'encéphalite après les infections à *Herpes simplex virus*, à *Varicelle zona virus* (VZV), à *Mycobacterium tuberculosis* et l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ou *acute demyelinating encephalomyelitis*, ADEM), et la deuxième étiologie d'encéphalite auto-immune après l'ADEM [9].

**Tableau 1** Encéphalites auto-immunes/paranéoplasiques selon Graus et al. [1] et Dalmau et al. [3] Les syndromes paranéoplasiques (SPN) sont classés en trois groupes (I à III). Le groupe I correspond aux anticorps reconnaissant un antigène intracellulaire n'étant probablement pas pathogénique. Ce groupe est divisé en groupe Ia qui est donné dans le tableau, en groupe Ib (anticorps contre SOX ou ZIC) qui ne semble pas associé à des SPN et le groupe Ic (anticorps contre le *glutamic acid decarboxylase* [GAD], adénylate-kinase-5 et Homer-3) qui identifie des syndromes non paranéoplasiques (*Stiff-person syndrome*, ataxie cérébelleuse et encéphalite limbique). Le groupe II correspond aux anticorps reconnaissant un antigène neuronal de surface. Le tableau d'encéphalite limbique associe des troubles de l'humeur, du sommeil, des convulsions, des hallucinations et des troubles de la mémoire à court terme pouvant évoluer vers la démence

	Tumeurs (%)	Symptômes neurologiques	Commentaires
Groupe I : anticorps dirigés contre des antigènes intracytoplasmiques (groupe Ia)			
Hu (ANNA1)	CPPC	Encéphalomyélite, encéphalite limbique, encéphalite du tronc cérébral, dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique (DCP)	Les anticorps peuvent être présents en dehors d'un SPN
CV2 (CRMP5)	CPPC, thymome	Encéphalomyélite, encéphalite limbique, chorée, DCP	Les anticorps peuvent être présents en dehors d'un SPN
Amphiphysine	Sein, CPPC	Encéphalite limbique, <i>Stiff person syndrome</i> , myélopathie et myoclonus, encéphalomyélite	
Ri (ANNA2)	Sein, CPPC	Encéphalite du tronc cérébral, opsoclonus myoclonus	
Yo (PCA1)	Ovaire, sein	DCP	
Ma2	Testicule, poumon	Encéphalite limbique, encéphalite du tronc cérébral	
Groupe I : anticorps dirigés contre des antigènes intracytoplasmiques (groupe Ic)			
GAD	Thymome, autre	Encéphalite limbique, <i>Stiff person syndrome</i> , ataxie cérébelleuse	
Groupe II : anticorps dirigés contre des antigènes neuronaux de surface			
LGI-1 <sup>a</sup>	CPPC, thymome	Encéphalite limbique	Prédominance masculine, hyponatrémie fréquente, anomalie du sommeil paradoxal
CASPR-2 <sup>a</sup>		Encéphalite avec convulsions, syndrome de Morvan, neuromyotonie	
R-NMDA	Tératome ovarien	Encéphalite avec manifestations psychiatriques, mouvements anormaux, crises convulsives, dysautonomie et hypoventilation alvéolaire	Prédominance féminine
R-AMPA	CPPC, sein, thymome	Encéphalite limbique, tableau psychotique	Prédominance féminine
R-GABA <sub>B</sub>	CPPC	Encéphalite limbique	Convulsions fréquentes
R-Glycine	Cancer pulmonaire	Encéphalomyélite progressive avec rigidité	À confirmer
CPPC : cancer pulmonaire à petites cellules ; SPN : syndrome paranéoplasique ; DCP : dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique.			
<sup>a</sup> Regroupés au préalable sous l'appellation <i>voltage gated potassium channel</i> , VGKC.			

Cette maladie touche préférentiellement des sujets jeunes et possède une présentation clinique très évocatrice. L'évolution est favorable chez plus de 75 % des patients, à condition de mettre en place un traitement adéquat. La reconnaissance de ces encéphalites est donc essentielle. Nous allons, dans cette mise au point, décrire successivement la présentation clinique de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, le résultat des examens complémentaires, les traitements proposés à l'heure actuelle, l'évolution et le

pronostic de la maladie et enfin la physiopathologie supposée de cette maladie.

## Présentation clinique

L'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA survient majoritairement chez les femmes (80 % sur la plus grande série de 419 patients [7]), avec un pic de survenue entre les deuxième

et cinquième décennies. Un âge médian de 27 ans est observé lors de la survenue des symptômes.

La présentation clinique est stéréotypée associant rapidement, sur une à quatre semaines, des symptômes psychiatriques (100 % des cas), l'apparition de crises convulsives (76 %), de mouvements anormaux amples de type choréique ou des dyskinésies surtout localisées au niveau de la face et de la bouche (86 %), une dysautonomie (69 %) et une hypoventilation alvéolaire (66 %) pouvant conduire à une hospitalisation en réanimation (Tableau 2) [2].

### Prodromes

Dans 70 % des cas, la présentation neuropsychiatrique est précédée, dans les 15 jours, de prodromes pouvant faire évoquer un épisode viral avec des céphalées, des nausées, des vomissements, une fièvre, une diarrhée ou des symptômes

respiratoires des voies aériennes supérieures non spécifiques [2,6,7].

### Symptômes psychiatriques

Les symptômes psychiatriques sont divers, se manifestant par une modification du comportement et par l'apparition de troubles anxieux, de symptômes déficitaires avec insomnie, repli sur soi, retrait social, perte de mémoire et de symptômes productifs avec hallucinations visuelles ou auditives et idées délirantes [2,6,7]. Le langage est généralement touché, avec différents symptômes dont les plus fréquents sont l'écholalie, la perte du mot, une jargonophilie ou un mutisme. L'évolution peut se faire de manière progressive vers un état catatonique comprenant des phases d'agitation. Chez les enfants, cette première phase se caractérise par une modification du comportement avec irritabilité, anxiété, insomnie, hyperactivité et parfois l'apparition de comportements sexualisés ou violents, avec une diminution du langage, voire un mutisme [6,7].

### Crises convulsives

Les crises convulsives sont extrêmement fréquentes, présentes dans près de 80 % des cas [2,7]. Elles sont le plus souvent généralisées, tonico-cloniques (45 % des cas) et plus rarement partielles. Des états de mal épileptiques sévères, convulsifs ou non, sont possibles [10]. Dans notre expérience, ils peuvent être réfractaires et difficiles à contrôler malgré l'administration de doses massives de barbituriques ou de propofol. La distinction entre crises convulsives et mouvements anormaux peut parfois être difficile. Cela a deux écueils majeurs, le premier est la méconnaissance des crises convulsives et l'absence d'utilisation de thérapeutiques anticonvulsivantes, le second est l'escalade thérapeutique inutile des traitements anticonvulsivants devant des mouvements anormaux pris par erreur pour des manifestations convulsives.

### Mouvements anormaux

Les mouvements anormaux sont rencontrés dans près de 90 % des cas [2,7] ; ils sont de différents types. Les dyskinésies buccofaciales (grimaces, mouvements de mastication) sont les plus caractéristiques et sont présentes dans plus de la moitié des cas. Dans un peu moins de la moitié des cas, les patients présentent des mouvements choréiques amples des membres ou de l'abdomen, des mouvements balliques, des dystonies, une rigidité ou un opisthotonos [2,5]. Dans certains cas, des mouvements stéréotypés répétés, mal classables, sont observés et peuvent persister pendant plusieurs heures ou jours. Dans notre expérience, la présence de

**Tableau 2** Présentation clinique des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptée des travaux de Dalmau et al. [2] Une série de 419 patients, incluant ces 100 patients, a récemment été décrite. Cependant, la description clinique y est moins détaillée [7]

	Patients (n = 100)
Sexe féminin	91 %
Âge médian	23 [5–76]
Prodromes (céphalées, fébricule, tableau grippal non spécifique)	72 %
Symptômes psychiatriques ou neuropsychiatriques	100 %
Vus d'abord par un psychiatre	77 %
Vus d'abord par un neurologue	23 %
Crises convulsives	
De tout type	76 %
Généralisées tonico-cloniques	45 %
Partielles complexes	10 %
Autres	30 %
Mouvements anormaux et dyskinésies	
De tout type	86 %
Orofaciaux	55 %
Mouvements choréoathétosiques, mouvements complexes des membres, de l'abdomen et du pelvis	47 %
Posture anormale (dystonie, extension), rigidité musculaire, hypertonie	47 %
Autres	25 %
Dysautonomie	69 %
Hypoventilation centrale	66 %

mouvements anormaux sévères peut parfois gêner la ventilation mécanique et nécessiter le recours à une sédation profonde, voire à la curarisation (données personnelles).

### Dysautonomie

Le tableau dysautonomique est rarement au premier plan et doit toujours faire évoquer en premier lieu, devant un patient en réanimation, un état de choc. Ce tableau, cependant fréquent au cours de la maladie (environ deux tiers des cas) [2,5], peut comprendre une hypertension ou une hypotension, des troubles rythmiques avec une tachycardie ou une bradycardie nécessitant parfois la pose d'un pacemaker, une fièvre, une hypersalivation, une dysfonction érectile ou une incontinence urinaire.

### Hypoventilation alvéolaire centrale

Au cours de l'évolution apparaît fréquemment une hypoventilation alvéolaire d'origine centrale (66 % des cas) [2] pouvant nécessiter le recours à la ventilation mécanique invasive, que les patients présentent ou non un coma. Le délai médian de ventilation mécanique serait de huit semaines (2–40 semaines) [2].

Cette présentation stéréotypée semble très spécifique à la fois dans la littérature [11] et dans notre expérience. En effet, une équipe allemande a récemment identifié, à partir d'une série historique de 505 sujets âgés de 18 à 35 ans hospitalisés en réanimation, sept patients présentant l'association de signes encéphaliques avec des symptômes psychiatriques (agitation, idées paranoïdes, hallucinations), des crises convulsives, une inflammation du LCR et l'absence d'identification d'un agent infectieux bactérien ou viral [11], pouvant faire évoquer a posteriori le diagnostic d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA. L'analyse rétrospective sur sérOTHÈQUE a permis de confirmer le diagnostic pour six des sept patients.

Pour l'heure, trois cas d'encéphalites à anticorps anti-R-NMDA ont été rapportés au cours de la grossesse avec une évolution favorable sous immunothérapie et avec, pour deux de ces patientes, une poursuite de la grossesse jusqu'à son terme [12,13]. Il est à noter que les anticorps anti-R-NMDA étaient présents dans le LCR de la mère, mais absents du sérum de la mère et du nouveau-né. Les auteurs ont proposé que la délivrance a pu accélérer l'amélioration clinique. Enfin, des formes frustrées ou incomplètes, avec un seul symptôme prépondérant, ont été décrites [7]. Il n'est pas impossible que de telles formes deviennent plus fréquentes avec la meilleure connaissance de la maladie et une recherche plus fréquente des anticorps anti-R-NMDA.

## Examens complémentaires

### Diagnostic de l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA

Devant un tableau clinique initial d'encéphalite ou de méningoencéphalite, une ponction lombaire, un électroencéphalogramme (EEG), une tomodensitométrie (TDM) ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) sont souvent réalisés avant même d'évoquer précisément le diagnostic. Les résultats pouvant être attendus de ces examens au cours de la maladie sont donnés dans le Tableau 3.

Le LCR est anormal chez 80 % des patients au diagnostic. Il retrouve une hyperlymphocytose modérée (9–219 éléments/ $\mu$ l ; valeur médiane : 24 éléments/ $\mu$ l), une hyperprotéinorachie (56–129 mg/dl ; valeur médiane : 67 mg/dl) avec une glycorachie normale [5]. Lorsqu'elles sont recherchées, des bandes oligoclonales spécifiques sont retrouvées dans le LCR chez 60 % des patients [7].

L'EEG est anormal dans la quasi-totalité des cas [2]. Il montre principalement une activité ralentie, diffuse et désorganisée. Il peut éliminer un état de mal larvé ou non convulsif, justifiant un traitement spécifique [10].

**Tableau 3** Résultats des examens complémentaires au cours des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA adaptés des travaux de Dalmau et al. [2] Une série de 419 patients, incluant ces 100 patients, a récemment été décrite. Cependant, la description clinique y est moins détaillée [7]

	<b>Patients (n = 100)</b>
Électroencéphalogramme	
Anormal	92 %
Activité ralentie (activité delta ou thêta généralisée ou prédominant dans les régions frontotemporales)	71 %
Activité épileptique	71 %
IRM cérébrale	
Anormale	55 %
Lobes temporaux	22 %
Cortex cérébral	17 %
Cervelet	6 %
Tronc cérébral	6 %
Noyaux gris de la base	5 %
Prises de contraste	14 %
Autres	8 %
Liquide céphalorachidien	
Anormal	95 %
Pléiocytose lymphocytaire	91 %
Protéinorachie augmentée	32 %

L'IRM cérébrale n'est anormale que chez 50 % des patients [7]. De plus, les anomalies retrouvées sont souvent discrètes et aspécifiques (Tableau 3). Les anomalies les plus fréquemment retrouvées sont des hypersignaux en séquence pondérée en T2 ou en *fluid low attenuation inversion recovery* (FLAIR) au niveau des hippocampes et du cortex cérébral. Des anomalies de la région frontobasale et insulaire, des noyaux gris centraux, du cortex cérébelleux, du tronc cérébral ou de la moelle épinière sont moins fréquentes [7]. Il est à noter que les anomalies observées peuvent être fugaces et variables d'une IRM à l'autre [14].

L'élément clé du diagnostic est la détection d'anticorps anti-R-NMDA dans le LCR [2,7,15]. Ces anticorps peuvent également être dosés dans le sang, mais c'est leur présence dans le LCR qui signe le diagnostic. Cette recherche au laboratoire se fait en deux temps : une première étape d'immunofluorescence sur coupe de cerveau de rat où il est possible de mettre en évidence l'existence d'un anticorps dans le LCR du patient capable de se fixer sur les coupes de cerveau de rat et une seconde étape spécifique (Cell Based Assay) utilisant des cellules HEK293 surexprimant les R-NMDA (hétéromères NR1/NR2B) grâce à laquelle il est possible de démontrer la spécificité des anticorps pour le R-NMDA. Pour les informations de prélèvements et d'envoi en France, veuillez vous référer aux informations complémentaires. Parmi plus de 400 patients rapportés par l'équipe de Dalmau et al. [7], aucun patient ne présentait des anticorps uniquement dans le sang. Il est à noter que les traitements immunomodulateurs, immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou plasmaphérèses, peuvent négativer les recherches d'anticorps dans le sang alors qu'ils sont toujours initialement présents dans le LCR [7].

La biopsie cérébrale n'a pas de place dans le diagnostic. Parmi les 15 patients ayant subi une biopsie cérébrale, celle-ci ne retrouvait pas d'anomalie ou des anomalies non spécifiques sous forme d'infiltrats lymphocytaires périvasculaires principalement B, une très faible infiltration lymphocytaire T et une activation microgliale [2,16]. Les données autopsiques sont similaires [5,17].

La tomographie par émissions de positions (PET-TDM) pourrait apporter une aide au diagnostic en mettant en évidence un hypermétabolisme multifocal cortical et sous-cortical qui se modifie au cours de la maladie et qui pourrait avoir sa place dans la prédiction de l'évolution et de la réponse au traitement. Ces signaux seraient visibles même en l'absence d'anomalies à l'IRM [18,19].

### Diagnostic de la tumeur primitive

En raison de l'association fréquente à une tumeur et notamment à un tératome [2,7,11], il est recommandé de réaliser un bilan d'extension à la recherche d'un syndrome tumoral avec une TDM thoracoabdominopelvienne et une IRM pelvienne

chez les femmes. L'échographie abdominale dont l'échographie par voie endovaginale, souvent réalisée, ne semble pas assez sensible. La probabilité de découverte d'une tumeur sous-jacente est dépendante de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. L'association à un tératome ovarien est la plus fréquente, notamment chez les femmes noires de plus de 18 ans, raison pour laquelle il est nécessaire de pratiquer une IRM pelvienne devant tout diagnostic d'encéphalite à anti-R-NMDA chez une femme. Seuls 5 % des hommes de plus de 18 ans ont une tumeur sous-jacente, ce qui, selon les experts [1,7], impose tout de même la recherche d'un cancer des testicules, du poumon ou d'un lymphome par une TDM thoracoabdominopelvienne. Le bilan proposé par le Centre français de référence et de traitement des syndromes neurologiques paranéoplasiques est donné dans la Figure 1.

La surveillance clinique et paraclinique nécessaire chez les patients ne présentant pas de tumeur au diagnostic reste discutée, mais différents experts proposent :

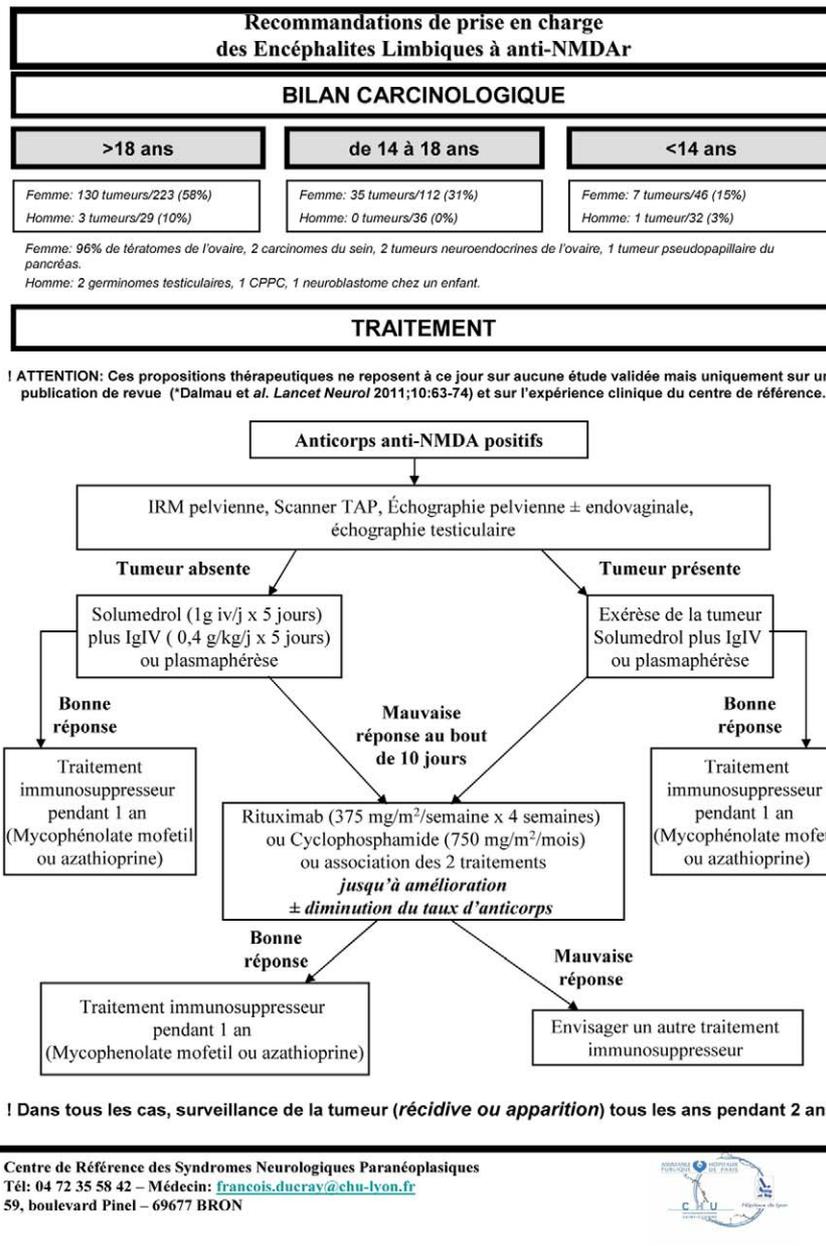
- chez la femme, un suivi clinique et radiologique pendant deux ans ;
- et chez l'homme pas de surveillance particulière compte tenu de la plus faible association [1,7].

### Diagnostics différentiels

Dans la mesure où les troubles psychiatriques et la présence de mouvements anormaux ne deviennent évidents que secondairement après avoir interrogé la famille, le tableau initial est souvent celui d'une encéphalite ou d'une méningo-encéphalite. Il est ainsi nécessaire d'éliminer rapidement les causes infectieuses. Ainsi, selon les études épidémiologiques récentes française et anglaise [8,20], il est nécessaire d'éliminer une méningoencéphalite herpétique à *Herpes simplex virus*, à VZV, à *Mycobacterium tuberculosis* et autres germes classiques. Vingt et un pour cent des cas de méningoencéphalites supposées infectieuses dans l'étude anglaise étaient finalement des encéphalites de causes auto-immunes [8]. Parmi celles-ci, l'ADEM est la cause la plus fréquente [9,21,22]. D'autres encéphalites paranéoplasiques (Tableau 1) [1,3] ou auto-immunes (encéphalite d'Hashimoto, neurolypus) peuvent être évoquées. Une vascularite cérébrale ou une sclérose en plaques sous une forme atypique sont plus rares.

Chez les patients immunodéprimés, il faut savoir rechercher des causes plus rares d'encéphalites virales (VZV, cytomégalovirus, *Ebstein-Barr virus*, *Human herpes virus-6*, virus JC), parasitaires (toxoplasmose, cryptococcose) ou bactériennes (*listeria*, pneumocoque) [8]. Les encéphalites auto-immunes ou paranéoplasiques sont plus rares dans ce contexte.

Dans tous les cas, l'entrée dans une maladie psychiatrique doit rester un diagnostic d'exclusion. La présence



**Fig. 1** Proposition de stratégie thérapeutique selon Dalmau et al. [7] et validée par le centre de référence des syndromes neurologiques paranéoplasiques

d'anomalies du LCR ou de l'IRM rendent impossible l'existence d'une maladie primitivement psychiatrique.

**Traitement**

En raison de la description récente de la maladie, aucune étude randomisée comparant les différents traitements proposés n'est disponible pour l'heure. Cependant, Dalmau et al. proposent, à partir de leurs données préliminaires sur plus

de 400 patients atteints d'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA, des propositions thérapeutiques [7]. La prise en charge thérapeutique repose sur une prise en charge, d'une part, immunomodulatrice et, d'autre part, étiologique par ablation chirurgicale de l'éventuelle tumeur (Fig. 1).

**Traitement immunomodulateur**

La prise en charge initiale proposée repose sur un traitement associant une corticothérapie par méthylprednisolone 1 g/j

pendant cinq jours associée ou non à des IgIV à 0,4 g/kg par jour pendant cinq jours [7]. Un traitement par plasmaphérèse a été proposé à la place des IgIV ou de l'association corticothérapie-IgIV. En l'absence de réponse à dix jours, Dalmau et al. proposent, chez les patients porteurs d'une tumeur, un traitement de deuxième ligne associant du rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines pendant quatre semaines) et/ou du cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> en même temps que la première dose de rituximab, suivi d'une dose par mois). Le traitement est interrompu lorsque l'amélioration clinique est notable [7].

Cette stratégie thérapeutique de première ligne semble efficace dans 80 % des cas en cas d'ablation de la tumeur [7]. En cas d'absence de tumeur, seuls 48 % des patients auront une évolution favorable avec ce même traitement. Il n'existe pas d'étude comparant la corticothérapie ou les immunoglobulines aux plasmaphéreses.

Pour le traitement de seconde ligne, chez les patients sans tumeur diagnostiquée ou avec un retard au diagnostic, un traitement de seconde ligne associant du rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines pendant quatre semaines) et du cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup> en même temps que la première dose de rituximab, suivi d'une dose par mois) a été proposé avec un bénéfice clinique chez 65 % des patients [7].

Certaines équipes préfèrent essayer les plasmaphéreses avant d'envisager un traitement par rituximab. Il n'existe aucune donnée quant à la durée et au nombre de séances de plasmaphérèse nécessaires.

En raison du risque de rechute, certaines équipes proposent de maintenir une immunosuppression par mycophénolate mofétil ou azathioprine pendant au moins un an [2,7]. L'évolution de la concentration des anticorps dans le LCR peut être utilisée pour le monitoring du traitement et pour déterminer sa durée.

### Résection du tératome

En cas de mise en évidence d'un tératome ou d'une tumeur ovarienne, l'ablation chirurgicale est la règle [2]. Il semblerait que le pronostic soit d'autant meilleur que l'intervention chirurgicale est précoce [2]. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire retrouve chez la femme un tératome ovarien mature dans 35 % des cas, un tératome de l'ovaire immature dans 14 % des cas et chez l'homme un tératome immature du testicule dans 1 % des cas [2]. Un cas de neuroblastome a été décrit chez un enfant de quatre ans [23].

Des améliorations spontanées ont cependant été décrites sans traitement [24]. La récupération pourrait être plus longue, le délai d'hospitalisation plus long et les rechutes plus fréquentes.

### Évolution, pronostic

La mortalité, évaluée sur plus de 360 patients avec encéphalites à anticorps anti-R-NMDA, est de 4 % avec un délai médian jusqu'au décès de 3,5 mois (un à huit mois) [2,7]. La plupart des patients sont décédés en réanimation de choc septique, d'arrêt cardiaque, de détresse respiratoire aiguë et d'état de mal réfractaire.

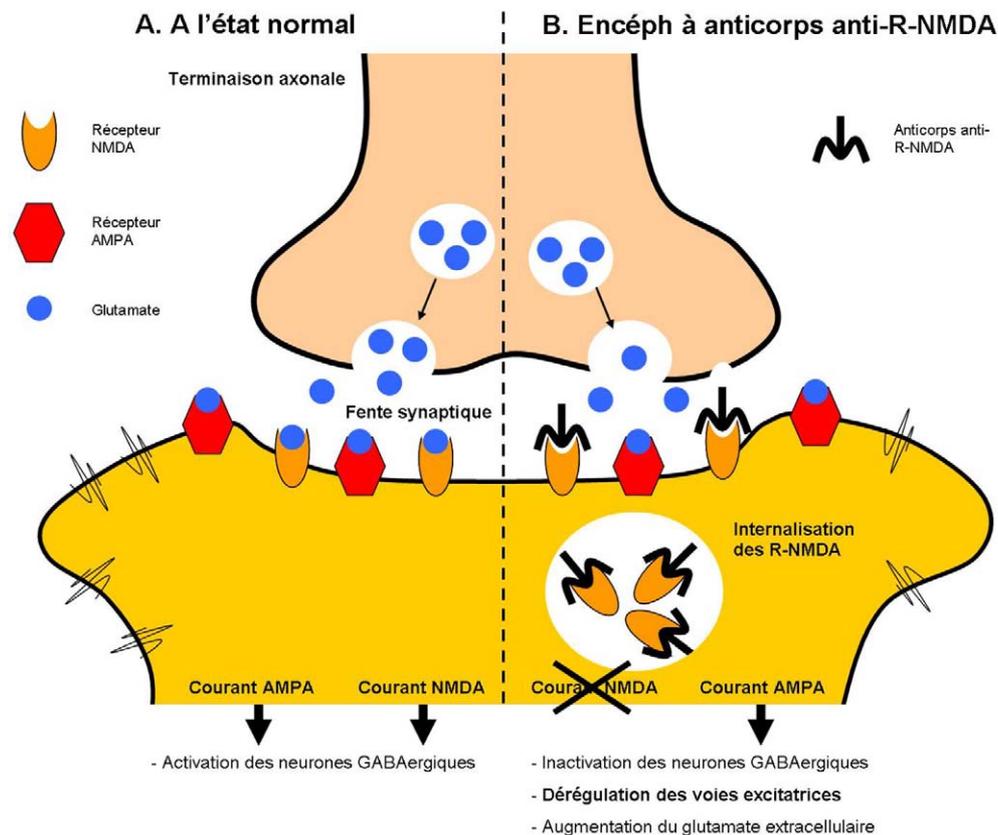
Avec un traitement immunomodulateur éventuellement associé à la chirurgie en cas de tumeur retrouvée, la régression des symptômes se fait classiquement dans l'ordre inverse de leurs apparitions avec un réveil lent et progressif, une stabilisation du système autonome, la disparition de l'hypoventilation centrale, la récupération du langage et des fonctions exécutives [7]. Environ 75 % des patients ont une évolution favorable sans séquelle ou avec persistance de troubles modérés de l'attention, une impulsivité, une désinhibition, des troubles du sommeil avec hypersomnie ou modification du rythme nyctéméral [7]. Il semblerait que les patients gardent à distance une amnésie complète et persistent de l'épisode. Le délai moyen entre le début des symptômes et les premiers signes d'amélioration est de huit semaines (entre 2 et 24 semaines) chez les patients pris en charge précocement pour une tumeur, de 11 semaines (4 à 40) chez les patients traités tardivement pour leur tumeur et de dix semaines (2 à 50) pour ceux n'ayant pas de tumeur sous-jacente [2].

Ces patients sont souvent hospitalisés pendant quelques mois à la phase aiguë (entre trois et six mois en moyenne et jusqu'à 15 mois en réanimation, données personnelles). Une longue période de réhabilitation est ensuite souvent nécessaire.

Le risque de rechute est estimé à 25 %, survenant en moyenne dans les 18 premiers mois, plus fréquent chez les patientes prises en charge tardivement pour un tératome ou sans tumeur diagnostiquée ou au décours d'une rechute tumorale [7].

### Physiopathologie

Les R-NMDA sont des canaux ioniques impliqués dans la transmission synaptique et la plasticité neuronale [25]. Ces récepteurs sont des hétéromères formés de deux sous-unités NR1 qui lient la glycine et de deux sous-unités NR2 (A, B, C et D codées par quatre gènes différents) qui lient le glutamate, le principal neurotransmetteur exciteur du SNC [5]. Les R-NMDA issus des différentes combinaisons des sous-unités NR1 et NR2 vont varier dans leurs propriétés pharmacologiques et leurs localisations. En effet, alors que l'expression de NR1 et dans une moindre mesure celle de NR2A est ubiquitaire, celle des différentes sous-unités NR2B et C



**Fig. 2** Physiopathologie supposée des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA au niveau synaptique

Alors qu'en condition normale (A), la libération de glutamate dans la fente synaptique induit des courants NMDA et AMPA (*2-amino-3-5-methyl-3-oxo-1,2-oxazolylpropanoic acid*) et ainsi une activation des neurones gabaergiques, au cours des encéphalites à anticorps anti-R-NMDA (B), la liaison des anticorps sur les récepteurs NMDA (hétéromères NR1/NR2B) va induire leur internalisation rapide entraînant une diminution des courants synaptiques induits par les R-NMDA sans modifications des courants AMPA. Cela va entraîner une inactivation des neurones gabaergiques, une dérégulation des voies excitatrices et ainsi une augmentation du glutamate extracellulaire, conduisant, d'une part, aux troubles psychotiques, à la catatonie, à la rigidité et au mutisme et provoquant, d'autre part, les mouvements anormaux stéréotypés

varie en fonction de la localisation cérébrale [5]. Ainsi, la sous-unité NR2B est exprimée majoritairement dans la partie antérieure du lobe frontal et dans les hippocampes, formant des hétéromères avec NR1 et/ou NR2A, alors que NR2C est retrouvé principalement dans le cervelet [2]. À l'âge adulte, les hétéromères NR1/NR2B deviennent les récepteurs extrasynaptiques majoritaires dans les neurones hippocampiques, alors que les hétéromères NR1/NR2A/NR2B deviennent les principaux récepteurs synaptiques de l'hippocampe et du lobe frontal. Des études in vitro ont montré qu'au cours de la maladie, les anticorps anti-R-NMDA lient des hétéromères fonctionnels NR1/NR2B ou NR1/NR2A [5] même si l'épitope principal semble se trouver sur la sous-unité NR1 [2]. Aucune interaction anticorps-récepteur n'est observée lorsque chaque unité est exprimée isolément. D'ailleurs, une des méthodes de détection des ces anticorps fait appel à une lignée cellulaire embryonnaire humaine de rein (lignée HEK293) surexprimant l'hétéromère NR1/NR2B.

Au niveau synaptique, la liaison des anticorps anti-R-NMDA sur les épitopes de surface va induire in vitro l'internalisation rapide des R-NMDA entraînant une diminution des courants synaptiques induits par les R-NMDA sans modifications des courants glutamate-dépendants des récepteurs AMPA (*2-amino-3-5-methyl-3-oxo-1,2-oxazolylpropanoic acid*) (Fig. 2) [2,26,27]. Différentes études expérimentales in vitro suggèrent que cette réduction des courants induits par les R-NMDA pourrait expliquer les symptômes des malades [28]. En effet, les expériences de blocage des R-NMDA par la kétamine ou la phencyclidine ont pu montrer une inactivation des neurones gabaergiques, entraînant une dérégulation des voies excitatrices et ainsi une augmentation du glutamate extracellulaire, conduisant d'une part aux troubles psychotiques, à la catatonie, à la rigidité et au mutisme et provoquant, d'autre part, les mouvements anormaux stéréotypés [28]. Les signes de dysautonomie observés au cours de la maladie pourraient s'expliquer par

la présence de R-NMDA sur les voies dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques, alors que l'hypoventilation centrale pourrait découler de la présence de R-NMDA dans les centres respiratoires pontiques [15,29]. Ce phénomène d'internalisation est cependant réversible [7].

## Conclusion

Les encéphalites à anticorps anti-R-NMDA doivent être discutées devant tout tableau d'encéphalite, au même titre que les encéphalites virales. Ce diagnostic doit plus particulièrement être évoqué chez les sujets jeunes de sexe féminin, qui présentent un changement récent de comportement ou un état psychotique aigu, avec des mouvements anormaux, des crises convulsives, une dysautonomie et/ou une hypoventilation d'origine centrale. Il n'existe pas d'arguments spécifiques IRM et EEG pour conforter le diagnostic, mais celui-ci peut être confirmé ou éliminé de façon simple par le dosage des anticorps dans le LCR. La prise en charge thérapeutique repose sur une immunothérapie (corticothérapie associée à des IgIV ou des plasmaphèreses ± des perfusions de rituximab) et la résection chirurgicale d'une tumeur germinale éventuelle. Diagnostiquée et prise en charge précocement, l'encéphalite à anticorps anti-R-NMDA a une mortalité faible, environ 4 %, et un pronostic neurologique favorable au bout de quelques mois.

## Informations complémentaires

### Centre de référence syndromes neurologiques paranéoplasiques

Pr J. Honnorat (coordinateur), Pr J.-C. Antoine,  
Pr J.-Y. Delattre  
59, boulevard Pinel, F-69677 Bron cedex, France

### Contacts :

1- centre de Lyon (coordination) :  
François Ducray  
Centre de référence syndromes neurologiques  
paranéoplasiques  
Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer  
59, boulevard Pinel  
F-69677 Bron cedex  
Téléphone : +33 4 72 35 58 42  
Mail : francois.ducray@chu-lyon.fr

Véronique Rogemond  
Inserm U 842-Rez-de-Jardin  
Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer  
59, boulevard Pinel  
F-69677 Bron cedex  
Téléphone : +33 4 72 35 58 40

2- centre de Paris :

Caroline Dehais ou Dimitri Psimaras  
E-mail : caroline.dehais@psl.aphp.fr ;  
dimitri.psimaras@psl.aphp.fr

3- centre de Saint-Étienne :

Jean-Christophe Antoine  
E-mail: jean.christophe.antoine@univ-st-etienne.fr

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

- Graus F, Saiz A, Dalmau J (2010) Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 257:509–17
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7:1091–8
- Dalmau J, Rosenfeld MR (2008) Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 7:327–40
- Vitaliani R, Mason W, Ances B, et al (2005), Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Ann Neurol* 58:594–604
- Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al (2007) Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61:25–36
- Florance NR, Davis RL, Lam C, et al (2009), Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 66:11–8
- Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al (2011) Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 10:63–74
- Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al (2010) Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis* 10:835–44
- Sonneville R, Demeret S, Klein I, et al (2008) Acute disseminated encephalomyelitis in the intensive care unit: clinical features and outcome of 20 adults. *Intensive Care Med* 34:528–32
- Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J (2010) Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 75:1480–2
- Prüss H, Dalmau J, Harms L, et al (2010) Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin. *Neurology* 75:1735–9
- Kumar MA, Jain A, Dechant VE, et al (2010) Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis during pregnancy. *Arch Neurol* 67:884–7
- Ito Y, Abe T, Tomioka R, et al (2010) [Anti-NMDA receptor encephalitis during pregnancy]. *Rinsho Shinkeigaku*. 50:103–7
- Iizuka T, Yoshii S, Kan S, et al (2010) Reversible brain atrophy in anti-NMDA receptor encephalitis: a long-term observational study. *J Neurol* 257:1686–91
- Dutschmann M, Mörschel M, Rybak IA, Dick TE (2009) Learning to breathe: control of the inspiratory-expiratory phase transition shifts from sensory- to central-dominated during postnatal development in rats. *J Physiol* 587:4931–48
- Camdessan JP, Streichenberger N, Cavillon G, et al (2010) Brain immunohistopathological study in a patient with anti-NMDAR encephalitis. *Eur J Neurol* [Epub ahead of print]

17. Tüzün E, Zhou L, Baehring JM, et al (2009) Evidence for antibody-mediated pathogenesis in anti-NMDAR encephalitis associated with ovarian teratoma. *Acta Neuropathol* 118:737–43
18. Sobrio F, Gilbert G, Perrio C, et al (2010) PET and SPECT imaging of the NMDA receptor system: an overview of radiotracer development. *Mini Rev Med Chem* 10:870–86
19. Llorens V, Gabilondo I, Gómez-Esteban JC, et al (2010) Abnormal multifocal cerebral blood flow on Tc-99m HMPAO SPECT in a patient with anti-NMDA-receptor encephalitis. *J Neurol* 257:1568–9
20. Mailles A, Stahl JP; Steering Committee and Investigators Group (2009) Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis* 49:1838–47
21. Sonnevile R, Klein IF, Wolff M (2010) Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol* 23:300–4
22. Sonnevile R, Klein I, de Broucker T, Wolff M (2009) Postinfectious encephalitis in adults: diagnosis and management. *J Infect* 58:321–8
23. Lebas A, Husson B, Didelot A, et al (2010) Expanding spectrum of encephalitis with NMDA receptor antibodies in young children. *J Child Neurol* 25:742–5
24. Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al (2008) Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 70:504–11
25. Stephenson FA (2001) Subunit characterization of NMDA receptors. *Curr Drug Targets* 2:233–9
26. Iizuka T, Sakai F, Mochizuki H (2010) Update on anti-NMDA receptor encephalitis. *Brain Nerve* 62:331–8
27. Hughes EG, Peng X, Gleichman AJ, et al (2010) Cellular and synaptic mechanisms of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Neurosci* 30:5866–75
28. Manto M, Dalmau J, Didelot A, et al (2010) In vivo effects of antibodies from patients with anti-NMDA receptor encephalitis: further evidence of synaptic glutamatergic dysfunction. *Orphanet J Rare Dis* 5:31
29. Mohn AR, Gainetdinov RR, Caron MG, Koller BH (1999) Mice with reduced NMDA receptor expression display behaviors related to schizophrenia. *Cell* 98:427–36